

Anexo I

Relación de los nombres del medicamento, formas farmacéuticas, dosis, especies de destino, vías de administración, indicaciones y titulares de la autorización de comercialización en los Estados Miembros

Estado miembro	Titular de la autorización de comercialización	Nombre del producto	Forma farmacéutica	Dosis	Especie de destino	Forma de administración
Bélgica	Pfizer Animal Health Rue Laid Burniat 1 1348 - Louvain-la-Neuve BELGIUM	PREGSURE BVD	Emulsión inyectable	Induce un título de seroneutralización como media geométrica en cobayas de, al menos, 5.6 log ₂	Bovino en edad de reproducción (Vacas y novillas)	Subcutánea
Bulgaria	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ UNITED KINGDOM	PregSure BVD	Emulsión inyectable	Induce un título de seroneutralización como media geométrica en cobayas de, al menos, 5.6 log ₂	Bovino en edad de reproducción (Vacas y novillas)	Subcutánea
República Checa	Pfizer, spol. s r.o. Stroupežnického 17 150 00 Praha CZECH REPUBLIC	PregSure BVD injekční emulze	Emulsión inyectable	Induce un título de seroneutralización como media geométrica en cobayas de, al menos, 5.6 log ₂	Bovino en edad de reproducción (Vacas y novillas)	Subcutánea
Estonia	Pfizer Animal Health Rue Laid Burniat 1 1348 - Louvain-la-Neuve BELGIUM	PregSure BVD	Emulsión inyectable	Induce un título de seroneutralización como media geométrica en cobayas de, al menos, 5.6 log ₂	Bovino en edad de reproducción (Vacas y novillas)	Subcutánea
Francia	PFIZER 23/25 Avenue du Docteur Lannelongue 75014 Paris FRANCE	PREGSURE BVD	Emulsión inyectable	Induce un título de seroneutralización como media geométrica en cobayas de, al menos, 5.6 log ₂	Bovino en edad de reproducción (Vacas y novillas)	Subcutánea
Alemania	Pfizer GmbH Linkstraße 10 D-10785 Berlin GERMANY	PregSure BVD	Emulsión inyectable	Induce un título de seroneutralización como media geométrica en cobayas de, al menos, 5.6 log ₂	Bovino en edad de reproducción (Vacas y novillas)	Subcutánea

Estado miembro	Titular de la autorización de comercialización	Nombre del producto	Forma farmacéutica	Dosis	Especie de destino	Forma de administración
Grecia	Pfizer Hellas S.A 243 Messogeion Ave. Neo Psychiko GR-154 51 GREECE	PREGSURE BVD	Emulsión inyectable	Induce un título de seroneutralización como media geométrica en cobayas de, al menos, 5.6 log ₂	Bovino en edad de reproducción (Vacas y novillas)	Subcutánea
Hungria	Pfizer Kft. Alkotas u 53 MOM Park "F" Épület Budapest H-1123 HUNGARY	PregSure BVD vaccina A.U.V.	Emulsión inyectable	Induce un título de seroneutralización como media geométrica en cobayas de, al menos, 5.6 log ₂	Bovino en edad de reproducción (Vacas y novillas)	Subcutánea
Irlanda	Pfizer Healthcare Ireland trading as Pfizer Animal Health Ringaskiddy County Cork IRELAND	PregSure BVD Emulsion for Injection	Emulsión inyectable	Induce un título de seroneutralización como media geométrica en cobayas de, al menos, 5.6 log ₂	Bovino en edad de reproducción (Vacas y novillas)	Subcutánea
Italia	Pfizer Italia Srl Via Isonzo 71 04100 – Latina ITALY	Pregsure BVD	Emulsión inyectable	Induce un título de seroneutralización como media geométrica en cobayas de, al menos, 5.6 log ₂	Bovino en edad de reproducción (Vacas y novillas)	Subcutánea
Lituania	Pfizer Animal Health S.A. Rue Laid Burniat 1 B-1348 - Louvain-la- Neuve BELGIUM	PREGSURE BVD, injekcinė emulsija	Emulsión inyectable	Induce un título de seroneutralización como media geométrica en cobayas de, al menos, 5.6 log ₂	Bovino en edad de reproducción (Vacas y novillas)	Subcutánea
Latvia	Pfizer Ltd Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ UNITED KINGDOM	PregSure BVD	Emulsión inyectable	Induce un título de seroneutralización como media geométrica en cobayas de, al menos, 5.6 log ₂	Bovino en edad de reproducción (Vacas y novillas)	Subcutánea

Estado miembro	Titular de la autorización de comercialización	Nombre del producto	Forma farmacéutica	Dosis	Especie de destino	Forma de administración
Polonia	Pfizer Trading Polska Sp. z o.o. ul. Rzymowskiego 34 02-697 Warszawa POLAND	PregSure BVD emulsja do wstrzykiwań	Emulsión inyectable	Induce un título de seroneutralización como media geométrica en cobayas de, al menos, 5.6 log ₂	Bovino en edad de reproducción (Vacas y novillas)	Subcutánea
Portugal	Laboratórios Pfizer Lda Lagoas Park – Edifício 10 2740-244 Porto Salvo PORTUGAL	Pregsure BVD	Emulsión inyectable	Induce un título de seroneutralización como media geométrica en cobayas de, al menos, 5.6 log ₂	Bovino en edad de reproducción (Vacas y novillas)	Subcutánea
Rumania	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT 13 9NJ UNITED KINGDOM	Pregsure BVD	Emulsión inyectable	Induce un título de seroneutralización como media geométrica en cobayas de, al menos, 5.6 log ₂	Bovino en edad de reproducción (Vacas y novillas)	Subcutánea
Eslovenia	Pfizer Luxembourg SARL Gran Duchy of Luxembourg 51, Avenue J.F. Kennedy L-1855 - Luxembourg	Pregsure BVD emulzija za injiciranje	Emulsión inyectable	Induce un título de seroneutralización como media geométrica en cobayas de, al menos, 5.6 log ₂	Bovino en edad de reproducción (Vacas y novillas)	Subcutánea
República Eslovaca	Pfizer Luxembourg SARL o.z. Pfizer AH Pribinova 25 81109 Bratislava SLOVAK REPUBLIC	Pregsure BVD	Emulsión inyectable	Induce un título de seroneutralización como media geométrica en cobayas de, al menos, 5.6 log ₂	Bovino en edad de reproducción (Vacas y novillas)	Subcutánea
España	Pfizer SA Avda. De Europa, 20 B Parque Empresarial la Moraleja (Alcobendas) 28108 SPAIN	PREGSURE BVD	Emulsión inyectable	Induce un título de seroneutralización como media geométrica en cobayas de, al menos, 5.6 log ₂	Bovino en edad de reproducción (Vacas y novillas)	Subcutánea

Estado miembro	Titular de la autorización de comercialización	Nombre del producto	Forma farmacéutica	Dosis	Especie de destino	Forma de administración
Países Bajos	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	Emulsión inyectable	Induce un título de seroneutralización como media geométrica en cobayas de, al menos, 5.6 log ₂	Bovino en edad de reproducción (Vacas y novillas)	Subcutánea
Reino Unido	Pfizer Ltd Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ UNITED KINGDOM	Pregsure BVD Emulsion for Injection	Emulsión inyectable	Induce un título de seroneutralización como media geométrica en cobayas de, al menos, 5.6 log ₂	Bovino en edad de reproducción (Vacas y novillas)	Subcutánea

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos de la suspensión de las autorizaciones de comercialización

RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE Pregsure BVD Y DENOMINACIONES ASOCIADAS (VER ANEXO I)

1. Introducción

Pregsure BVD es una vacuna inactivada para la inmunización de vacas, indicada para la prevención de la infección transplacentaria por el virus de la diarrea viral bovina (VDVB) de tipo 1 (cepa citopatógena 5960) y el nacimiento de terneros persistentemente infectados por el VDVB de tipo 1.

Desde marzo de 2009, se han notificado más de 400 reacciones adversas de pancitopenia neonatal bovina (que afectaron a más de 2 000 animales) en once Estados miembros de la Unión Europea (UE) en los que el producto está autorizado. Estas notificaciones alertaron sobre una posible relación con el uso de Pregsure BVD.

Alemania es el Estado miembro que ha notificado un mayor número de reacciones adversas de pancitopenia neonatal bovina. Tras la evaluación de los informes de reacciones adversas de pancitopenia neonatal bovina asociados al uso de Pregsure BVD, así como de los datos epidemiológicos y las conclusiones de proyectos de investigación sobre la pancitopenia neonatal bovina, las autoridades alemanas (Paul-Ehrlich Institut (PEI)) cuestionaron la relación beneficio-riesgo del producto.

El titular de la autorización de comercialización retiró voluntariamente el producto del mercado en Alemania en abril de 2010 y en todos los demás Estados miembros de la UE afectados en junio de 2010.

2. Datos presentados

Evaluación de la posible relación entre la aparición de pancitopenia neonatal bovina en terneros y la vacunación de vacas con Pregsure BVD y denominaciones asociadas.

Se han comunicado episodios de pancitopenia neonatal bovina en once Estados miembros de la UE. La frecuencia de notificación de reacciones adversas con signos típicos de pancitopenia neonatal bovina en cabañas en las que se usó la vacuna Pregsure BVD varía entre los Estados miembros afectados, y en algunos de ellos, por ejemplo, Alemania y Reino Unido, ha aumentado notablemente desde 2009. Se ha estimado que la incidencia global de pancitopenia neonatal bovina en la UE entre 2004 y 2009 fue del 0,016 % cuando se usó una dosis única. Se ha constatado que en los Estados miembros en los que Pregsure BVD no está comercializado, o en explotaciones en las que no se utiliza esta vacuna, los episodios notificados de pancitopenia neonatal bovina son aislados y la enfermedad puede ser compatible con la denominada pancitopenia neonatal bovina idiopática.

El Comité de Medicamentos de Uso veterinario (CVMP) consideró que los datos de farmacovigilancia (notificaciones de reacciones adversas) indicaron una tendencia general a asociar los casos de pancitopenia neonatal bovina notificados y la distribución geográfica y temporal de las ventas de Pregsure BVD, teniendo en cuenta el número de dosis vendidas en los diferentes Estados miembros de la UE.

Además de los datos de farmacovigilancia, el CVMP también tuvo en cuenta los estudios epidemiológicos y experimentales que aportaron indicios adicionales de una relación entre Pregsure BVD y la pancitopenia neonatal bovina. Varios estudios de laboratorio señalaron la ingestión de anticuerpos calostrales de vacas vacunadas como posible factor de riesgo. No puede descartarse la posibilidad de que la vacuna desencadene la producción de aloanticuerpos o autoanticuerpos, y podría explicar la rápida aparición de la enfermedad en terneros que han ingerido recientemente calostro de

vacas vacunadas. Los resultados epidemiológicos preliminares indican una relación entre la pancitopenia neonatal bovina y los antecedentes de vacunación, entre otros, con Pregsure BVD, a nivel de explotación. Además, los datos no publicados de un estudio de investigación sobre los factores de tratamiento potencialmente relacionados con la pancitopenia neonatal bovina, en el que se utilizaron explotaciones de control negativo, señalan los antecedentes de vacunación con Pregsure BVD en la cabaña como posible factor de riesgo de pancitopenia neonatal bovina.

El Comité analizó la lista de estudios de investigación planificados o en curso, promovidos por el titular de la autorización de comercialización para investigar la pancitopenia neonatal bovina y su posible relación con Pregsure BVD. Aunque el titular de la autorización de comercialización tuvo en cuenta esta posibilidad, no se ha observado ninguna relación entre la aparición de pancitopenia neonatal bovina y la liberación de lotes concretos del producto, ni ha habido indicios de contaminación del producto con circovirus. Aun reconociendo las limitaciones de los datos de farmacovigilancia, así como la ausencia de animales de control apropiados en algunos de los estudios de laboratorio, tras evaluar los datos disponibles, el CVMP concluyó que los resultados mencionados constituyen indicio suficiente de una posible relación entre la aparición de pancitopenia neonatal bovina y Pregsure BVD. Aunque por el momento se desconoce la etiología precisa de la pancitopenia neonatal bovina, parece tratarse de una enfermedad multifactorial; la posibilidad de que constituya un trastorno inmunitario es coherente con los datos epidemiológicos disponibles y constituye uno de los objetivos de la investigación para la identificación del factor o los factores causantes de la aparición de pancitopenia neonatal en terneros.

Los datos evaluados señalan que Pregsure BVD puede ser uno de los factores que contribuyen a la pancitopenia neonatal bovina, aunque en la actualidad se sigue investigando con el fin de determinar todos los factores asociados con la enfermedad y su causa subyacente.

3. Evaluación de la relación riesgo-beneficio

La administración de Pregsure BVD a vacas permite la prevención de la infección transplacentaria por el VDVB de tipo 1 y el nacimiento de terneros persistentemente infectados por el VDVB de tipo 1; las investigaciones de laboratorio han demostrado además que la vacunación puede reducir la infertilidad debida a la infección por el VDVB de tipo 1 al comienzo de la gestación. Se afirma además que el producto confiere protección cruzada parcial frente al BDVB de tipo 2.

Si bien los beneficios de la vacunación contra el VDVB de tipo 1, tanto económicos como para la salud y el bienestar de los animales, están reconocidos, se dispone de vacunas alternativas válidas contra la DVB en la UE con indicaciones similares a las de Pregsure BVD.

Basándose en los datos evaluados hasta la fecha, existen pruebas que indican una posible asociación entre la vacunación de vacas con Pregsure BVD y la aparición de pancitopenia neonatal bovina en terneros. Se calcula que la incidencia global de episodios de pancitopenia neonatal bovina notificados tras el uso del producto, en una dosis única, fue superior al 0,016 % en la UE entre 2004 y 2009. En este caso concreto, tratándose de una medida preventiva como es la vacunación, esta cifra se considera inaceptable para una afección que puede ser mortal.

Por el momento se desconoce la etiología de la pancitopenia neonatal bovina, y su posible relación con Pregsure BVD es objeto de investigaciones actualmente en curso. El titular de la autorización de comercialización ha adoptado medidas cautelares y ha suspendido la venta del producto en la UE.

El posible riesgo de pancitopenia neonatal bovina tras el uso del producto no se consideró aceptable en relación con sus efectos beneficiosos.

El CVMP concluyó que, en las condiciones de uso autorizadas, la relación global beneficio-riesgo del producto es desfavorable.

Motivos de la suspensión de las autorizaciones de comercialización

Considerando que

- las reacciones adversas de pancitopenia neonatal bovina notificadas tras el uso de Pregsure BVD parecen guardar relación con el producto. Estas observaciones están respaldadas por datos de estudios epidemiológicos y de laboratorio;
- la etiología de la pancitopenia neonatal bovina no se conoce y los factores de riesgo asociados a la enfermedad están aún por determinar;
- no fue posible recomendar medidas específicas que garanticen que el producto no se asocia a un riesgo inaceptable de pancitopenia neonatal bovina en las condiciones de uso autorizadas;
- el CVMP concluyó que, en las condiciones de uso autorizadas, la relación beneficio-riesgo de Pregsure BVD es desfavorable;

el CVMP, con arreglo al artículo 83 (1) (a) de la Directiva 2001/82/CE, recomienda la suspensión de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos veterinarios que figuran en el Anexo I del dictamen del CVMP. Además, el CVMP considera que son necesarias medidas temporales y, por consiguiente, recomienda la retirada de todos los lotes del producto de los distribuidores mayoristas.

Condiciones para la revocación de la suspensión

Para la revocación de la suspensión, los titulares de la autorización de comercialización deberán presentar a las autoridades nacionales competentes pruebas científicas que demuestren que la administración de la vacuna a vacas, con arreglo a las recomendaciones del resumen de las características del producto, no incrementa el riesgo de pancitopenia neonatal bovina, o proponer medidas de control que mitiguen el riesgo y demuestren una relación beneficio-riesgo favorable del producto.