

Liite I

Luettelo eläinlääkevalmisteen nimistä, lääke muodosta, vahvuudesta, kohde-eläinlajeista, antoreitistä ja myyntiluvan haltijoista jäsenvaltioissa

Jäsenvaltio	Myyntiluvan haltija	Eläinlääkevalmisteen nimi	Lääkemuoto	Vahvuus	Kohde-eläinlajit	Annostus ja antotapa
Belgia	Pfizer Animal Health Rue Laid Burniat 1 1348 - Louvain-la-Neuve BELGIUM	PREGSURE BVD	injektioneste, emulsio	aikaansaa marsuilla vähintään 5.6 log ₂ seroneutralisoivan tiitterin geometrisen keskiarvon	Lisääntymisikäiset naudat (lehmät ja hiehot)	Nahan alle
Bulgaria	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ UNITED KINGDOM	PregSure BVD	injektioneste, emulsio	aikaansaa marsuilla vähintään 5.6 log ₂ seroneutralisoivan tiitterin geometrisen keskiarvon	Lisääntymisikäiset naudat (lehmät ja hiehot)	Nahan alle
Tšekin tasavalta	Pfizer, spol. s r.o. Stroupežnického 17 150 00 Praha CZECH REPUBLIC	PregSure BVD injekční emulze	injektioneste, emulsio	aikaansaa marsuilla vähintään 5.6 log ₂ seroneutralisoivan tiitterin geometrisen keskiarvon	Lisääntymisikäiset naudat (lehmät ja hiehot)	Nahan alle
Viro	Pfizer Animal Health Rue Laid Burniat 1 1348 - Louvain-la-Neuve BELGIUM	PregSure BVD	injektioneste, emulsio	aikaansaa marsuilla vähintään 5.6 log ₂ seroneutralisoivan tiitterin geometrisen keskiarvon	Lisääntymisikäiset naudat (lehmät ja hiehot)	Nahan alle
Ranska	PFIZER 23/25 Avenue du Docteur Lannelongue 75014 Paris FRANCE	PREGSURE BVD	injektioneste, emulsio	aikaansaa marsuilla vähintään 5.6 log ₂ seroneutralisoivan tiitterin geometrisen keskiarvon	Lisääntymisikäiset naudat (lehmät ja hiehot)	Nahan alle
Saksa	Pfizer GmbH Linkstraße 10 D-10785 Berlin GERMANY	PregSure BVD	injektioneste, emulsio	aikaansaa marsuilla vähintään 5.6 log ₂ seroneutralisoivan tiitterin geometrisen keskiarvon	Lisääntymisikäiset naudat (lehmät ja hiehot)	Nahan alle
Kreikka	PFIZER HELLAS S.A 243 Messogeion Ave. Neo Psychiko GR-154 51 GREECE	PREGSURE BVD	injektioneste, emulsio	aikaansaa marsuilla vähintään 5.6 log ₂ seroneutralisoivan tiitterin geometrisen keskiarvon	Lisääntymisikäiset naudat (lehmät ja hiehot)	Nahan alle

Jäsenvaltio	Myyntiluvan haltija	Eläinlääkevalmisteen nimi	Lääkemuoto	Vahvuus	Kohde-eläinlajit	Annostus ja antotapa
Unkari	Pfizer Kft. Alkotas u 53 MOM Park "F" Épület Budapest H-1123 HUNGARY	PregSure BVD vakcina A.U.V.	injektioneste, emulsio	aikaansaa marsuilla vähintään 5.6 log ₂ seroneutralisoivan tiitterin geometrisen keskiarvon	Lisääntymisikäiset naudat (lehmät ja hiehot)	Nahan alle
Irlanti	Pfizer Healthcare Ireland trading as Pfizer Animal Health Ringaskiddy County Cork IRELAND	PregSure BVD Emulsion for Injection	injektioneste, emulsio	aikaansaa marsuilla vähintään 5.6 log ₂ seroneutralisoivan tiitterin geometrisen keskiarvon	Lisääntymisikäiset naudat (lehmät ja hiehot)	Nahan alle
Italia	Pfizer Italia Srl Via Isonzo 71 04100 – Latina ITALY	Pregsure BVD	injektioneste, emulsio	aikaansaa marsuilla vähintään 5.6 log ₂ seroneutralisoivan tiitterin geometrisen keskiarvon	Lisääntymisikäiset naudat (lehmät ja hiehot)	Nahan alle
Liettua	Pfizer Animal Health S.A. Rue Laid Burniat 1 B-1348 - Louvain-la- Neuve BELGIUM	PREGSURE BVD, injekciné emulsija	injektioneste, emulsio	aikaansaa marsuilla vähintään 5.6 log ₂ seroneutralisoivan tiitterin geometrisen keskiarvon	Lisääntymisikäiset naudat (lehmät ja hiehot)	Nahan alle
Latvia	Pfizer Ltd Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ UNITED KINGDOM	PregSure BVD	injektioneste, emulsio	aikaansaa marsuilla vähintään 5.6 log ₂ seroneutralisoivan tiitterin geometrisen keskiarvon	Lisääntymisikäiset naudat (lehmät ja hiehot)	Nahan alle
Puola	Pfizer Trading Polska Sp. z o.o. ul. Rzymowskiego 34 02-697 Warszawa POLAND	PregSure BVD emulsja do wstrzykiwań	injektioneste, emulsio	aikaansaa marsuilla vähintään 5.6 log ₂ seroneutralisoivan tiitterin geometrisen keskiarvon	Lisääntymisikäiset naudat (lehmät ja hiehot)	Nahan alle
Portugali	Laboratórios Pfizer Lda Lagoas Park – Edifício 10 2740-244 Porto Salvo PORTUGAL	Pregsure BVD	injektioneste, emulsio	aikaansaa marsuilla vähintään 5.6 log ₂ seroneutralisoivan tiitterin geometrisen keskiarvon	Lisääntymisikäiset naudat (lehmät ja hiehot)	Nahan alle

Jäsenvaltio	Myyntiluvan haltija	Eläinlääke- valmisteen nimi	Lääkemuoto	Vahvuus	Kohde-eläinlajit	Annostus ja antotapa
Romania	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT 13 9NJ UNITED KINGDOM	Pregsure BVD	injektioneste, emulsio	aikaansaa marsuilla vähintään 5.6 log ₂ seroneutralisoivan tiitterin geometrisen keskiarvon	Lisääntymisikäiset naudat (lehmät ja hiehot)	Nahan alle
Slovenia	Pfizer Luxembourg SARL Gran Duchy of Luxembourg 51, Avenue J.F. Kennedy L-1855 - Luxembourg	Pregsure BVD emulzija za injiciranje	injektioneste, emulsio	aikaansaa marsuilla vähintään 5.6 log ₂ seroneutralisoivan tiitterin geometrisen keskiarvon	Lisääntymisikäiset naudat (lehmät ja hiehot)	Nahan alle
Slovakian tasavalta	Pfizer Luxembourg SARL o.z. Pfizer AH Pribinova 25 81109 Bratislava SLOVAK REPUBLIC	Pregsure BVD	injektioneste, emulsio	aikaansaa marsuilla vähintään 5.6 log ₂ seroneutralisoivan tiitterin geometrisen keskiarvon	Lisääntymisikäiset naudat (lehmät ja hiehot)	Nahan alle
Espanja	Pfizer SA Avda. De Europa, 20 B Parque Empresarial la Moraleja (Alcobendas) 28108 SPAIN	PREGSURE BVD	injektioneste, emulsio	aikaansaa marsuilla vähintään 5.6 log ₂ seroneutralisoivan tiitterin geometrisen keskiarvon	Lisääntymisikäiset naudat (lehmät ja hiehot)	Nahan alle
Alankomaat	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	injektioneste, emulsio	aikaansaa marsuilla vähintään 5.6 log ₂ seroneutralisoivan tiitterin geometrisen keskiarvon	Lisääntymisikäiset naudat (lehmät ja hiehot)	Nahan alle
Yhdistynyt kuningaskunta	Pfizer Ltd Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ UNITED KINGDOM	Pregsure BVD Emulsion for Injection	injektioneste, emulsio	aikaansaa marsuilla vähintään 5.6 log ₂ seroneutralisoivan tiitterin geometrisen keskiarvon	Lisääntymisikäiset naudat (lehmät ja hiehot)	Nahan alle

Liite II

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien peruuttamiselle

TIIVISTELMÄ TIETEELLISESTÄ ARVIOINNISTA, JOKA KOSKEE VALMISTETTA NIMELTÄ Pregsure BVD JA SEN RINNAKKAISNIMIÄ (KATSO LIITE I)

1. Johdanto

Pregsure BVD on inaktivoitu rokote, jota käytetään naaraspuolisten nautaeläinten immunisoimiseen. Sen tarkoituksena on estää nautaeläinten tyyppin 1 virusripulia aiheuttavan viruksen (bovine viral diarrhoea virus, BVDV) aiheuttamia transplantaarisia infektioita ja tyyppin 1 BVDV-viruksen pysyvästi infektoimien vasikoiden syntyminen.

Maaliskuusta 2009 alkaen niistä 11:stä Euroopan unionin jäsenvaltiosta, joissa lääkevalmiste on hyväksytty, on tullut yli 400 haittavaikutusilmoitusta, jotka koskevat vastasyntyneiden vasikoiden pansytopeniatapauksia (bovine neonatal pancytopenia). Sairastuneita eläimiä on ollut yli 2 000. Näiden ilmoitusten perusteella esiin nousi kysymys siitä, liittyvätkö tapaukset mahdollisesti Pregsure BVD:n käyttöön.

Eniten haittavaikutusilmoituksia vastasyntyneiden vasikoiden pansytopeniatapauksista tehtiin Saksasta. Arvioituaan vastasyntyneillä vasikoilla ilmenneeseen pansytopeniaan liittyvät, Pregsure BVD:n käytön jälkeen tehdyt haittavaikutusilmoitukset, epidemiologiset tiedot sekä vastasyntyneiden vasikoiden pansytopeniaa koskevien tutkimushankkeiden tulokset saksalainen viranomais (Paul-Ehrlich Institut, PEI) piti lääkevalmisteen hyöty-riskisuhdetta kyseenalaisena.

Myyntiluvan haltija veti tuotteen vapaaehtoisesti pois markkinoilta Saksassa huhtikuussa 2010 ja muissa asiaan osallisissa EU:n jäsenvaltioissa kesäkuussa 2010.

2. Käytettävissä olevia tietoja koskeva keskustelu

Vastasyntyneillä vasikoilla ilmenevän pansytopenian (bovine neonatal pancytopenia) esiintymisen ja niiden emojen Pregsure BVD:llä ja sen rinnakkaisnimillä rokottamisen välisen mahdollisen yhteyden arviointi

Yksitoista EU:n jäsenvaltiota on tehnyt ilmoituksia vastasyntyneiden vasikoiden pansytopeniasta. Niiden haittavaikutusilmoitusten määrä, joihin liittyy tyyppillisiä vastasyntyneen vasikan pansytopenian oireita laumassa, joissa Pregsure BVD oli yksi käytetyistä rokotteista, vaihtelee jäsenvaltioittain. Joissain jäsenvaltioissa, esimerkiksi Saksassa ja Yhdistyneessä kuningaskunnassa, ilmoitukset ovat lisääntyneet merkittävästi vuodesta 2009 lähtien. Vastasyntyneen vasikan pansytopenian esiintymisaste Euroopan unionissa vuosina 2004–2009 on arvioitu olevan 0,016 prosenttia kerta-annokseen perustuen. Jäsenvaltioissa, joissa Pregsure BVD:tä ei ollut myynnissä, tai laumoissa, joissa Pregsure BVD:tä ei ollut käytetty, vastasyntyneen vasikan pansytopeniasta vaikuttaa tehdyn vain yksittäisiä ilmoituksia, jotka voivat liittyä ns. itsesyntyiseen vastasyntyneen vasikan pansytopeniaan.

Eläinlääkekomitea (CVMP) katsoi, että lääkevalvontatietojen perusteella oli havaittavissa yleinen suuntaus vastasyntyneen vasikan pansytopeniatapausten ja Pregsure BVD:n myynnin ajallisen sekä maantieteellisen jakauman perusteella mukaan luettuina EU:n eri jäsenvaltioissa myydyt annokset.

Lääkevalvontatietojen lisäksi eläinlääkekomitea tarkasteli epidemiologisia ja kokeellisia tutkimuksia, joista saatiin lisää tukea Pregsure BVD:n ja vastasyntyneen vasikan pansytopenian väliselle yhteydelle. Monissa laboratoriotutkimuksissa rokotettujen emolehmien ternimaidosta saatavien vasta-aineiden nielemistä pidettiin mahdollisena riskitekijänä. Sitä mahdollisuutta, että rokote laukaisisi allo- tai autovasta-aineiden tuotannon, ei voida sulkea pois. Tämä voi selittää sairauden nopean puhkeamisen vasikoilla, jotka ovat hiljattain nielleet rokotettujen emolehmien ternimaitoa. Alustavien

epidemiologisten löydösten perusteella vastasyntyneen vasikan pansytopenian ja rokotushistorian välillä laumatasolla vaikuttaisi olevan yhteys, johon liittyy Pregsure BVD. Tämän lisäksi käytössä on julkaisematonta tietoa tutkimuksesta, jossa tutkittiin mahdollisesti vastasyntyneen vasikan pansytopenian hallintaa ja jossa oli negatiivisia kontrollimaatiloja. Tässä tutkimuksessa Pregsure BVD - rokotushistoriaa laumatasolla pidettiin mahdollisena riskitekijänä vastasyntyneellä vasikalla ilmenevän pansytopenian osalta.

Komitea arvioi luetteloa meneillään tai suunnitteilla olevista myyntiluvan haltijan rahoittamista tutkimuksista, joissa on määrä tutkia vastasyntyneen vasikan pansytopeniaa ja sen mahdollista suhdetta Pregsure BVD:hen. Toisin kuin myyntiluvan haltija katsoo, vastasyntyneen vasikan pansytopenian ja tiettyjen lääkevalmiste-erien vapauttamisen välistä yhteyttä ei ole voitu löytää, kuten ei myöskään viitteitä siitä, että sian sirkovirus olisi saastuttanut lääkevalmisteen. Vaikka lääkevalvontatiedot ovat rajallisia ja vaikka joissakin laboratoriotutkimuksissa ei ollut tarkoituksenmukaisia kontrollieläimiä, eläinlääkekomitea kuitenkin päätti arvioituaan käytettävissä olevat tiedot, että edellä esitetyt löydökset antavat riittävässä määrin viitteitä vastasyntyneen vasikan pansytopenian ja Pregsure BVD:n välisestä mahdollisesta yhteydestä. Vaikka vastasyntyneen vasikan pansytopenian lopullista etiologiaa ei tällä hetkellä tunneta, se vaikuttaa olevan monitekijäinen sairaus, ja mahdollisuus, että se saattaa olla immuunivälitteinen, on yhdenmukainen käytettävissä oleviin epidemiologiisiin tietoihin nähden. Sairauden tarkempaa tutkimusta aloitellaan parhaillaan; tutkimusten tavoitteena on määrittää kausaalinen tekijä tai kausaaliset tekijät, joiden vuoksi vastasyntyneille vasikoille kehittyy pansytopenia.

Arvioitujen tietojen perusteella näyttää siltä, että Pregsure BVD saattaa olla eräs vastasyntyneen vasikan pansytopeniaan vaikuttavista tekijöistä, joskin tällä hetkellä on meneillään tutkimuksia, joissa pyritään määrittämään kaikki sairauteen liittyvät tekijät ja sen varsinainen syy.

3. Hyötyjen ja riskien arviointi

Naaraspuolisten nautaeläinten rokottaminen Pregsure BVD:llä estää tyyppin 1 transplantaarisen BVDV-infektion ja pysyvästi tyyppin 1 BVDV-viruksen infektoimien vasikoiden syntymisen. Laboratoriotutkimuksissa on myös osoitettu, että rokote saattaa heikentää hedelmällisyyttä tiineyden varhaisessa vaiheessa sairastetun tyyppin 1 BVDV-infektion vuoksi. Tuotteen sanotaan tarjoavan myös osittaisen ristsuojan tyyppin 2 BVDV-virusta vastaan.

Tyyppin 1 BVDV-virusta vastaan rokottamisesta koituu tunnetusti taloudellisia ja eläinten terveyteen sekä hyvinvointiin liittyviä hyötyjä. Euroopan unionissa on kuitenkin myytävänä vaihtoehtoisia BVD-rokotteita, joiden ominaisuudet ovat Pregsure BVD:hen nähden verrannollisia.

Tähän mennessä arvioitujen tietojen perusteella on siis viitteitä emolehmiä Pregsure BVD:llä rokottamisen ja vastasyntyneiden vasikoiden pansytopenian ilmenemisen välisestä yhteydestä. Lääkevalmisteen käytöstä seuranneiden vastasyntyneiden vasikoiden pansytopeniatapausten yleiseksi esiintyvyydeksi on ilmoitusten perusteella arvioitu yli 0,016 prosenttia vuosina 2004–2009 Euroopan unionin alueella kerta-annoksen perusteella. Koska rokottamista pidetään ennaltaehkäisevänä toimenpiteenä, tässä nimenomaisessa tapauksessa tätä lukua ei katsottu voitavan hyväksyä kuolemaan johtavan sairauden mahdollisuuden vuoksi.

Vastasyntyneen vasikan pansytopenian etiologia on tällä hetkellä tuntematon, ja sairauden sekä Pregsure BVD:n välistä yhteyttä tutkitaan. Myyntiluvan haltija on varotoimenpiteenä keskeyttänyt tuotteen myynnin Euroopan unionissa.

Tuotteen käyttöä seuraavan vastasyntyneen vasikan pansytopenian mahdollisen riskin vuoksi tuotetta ei pidetty hyväksyttävänä sen tarjoamiin hyötyihin verrattuna.

Näin ollen eläinlääkekomitea katsoi, että tuotteen yleinen hyöty-riskisuhde on epäsuotuisa hyväksytyjen käyttöehtojen osalta.

Perusteet myyntilupien peruuttamiselle

Ottaen huomioon, että

- Pregsure BVD:n käytön jälkeen seuranneet ilmoitukset vastasyntyneen vasikan pansytopeniatapauksista antavat viitteitä sairauden ja tuotteen välisestä yhteydestä. Epidemiologisista ja laboratoriossa tehdyistä tutkimuksista saatu aineisto tukee näitä havaintoja;
- vastasyntyneen vasikan pansytopenian etiologiaa ei tunneta eikä sairauteen liittyviä riskitekijöitä ole vielä määritetty;
- mitään erityistoimenpiteitä ei voitu suositella sen varmistamiseksi, että tuotteen käyttöön hyväksytyissä käyttöolosuhteissa ei liittyisi sellaista vastasyntyneen vasikan pansytopenian riskiä, jota ei voida hyväksyä;
- eläinlääkekomitea katsoi, että tuotteen yleinen hyöty-riskisuhde on epäsuotuisa hyväksytyjen käyttöolosuhteiden osalta;

eläinlääkekomitea suosittelee direktiivin 2001/82/EY 83 artiklan 1 kohdan a alakohdan mukaisesti myyntilupien peruuttamista eläinlääkekomitean lausunnon liitteessä I luetelluilta eläinlääkevalmisteilta. Lisäksi eläinlääkekomitea katsoo, että väliaikaiset toimenpiteet ovat tarpeen, ja suosittelee sen vuoksi, että kaikki lääkevalmiste-erät vedetään tukkumyynnistä takaisin.

Peruutuksen kumoamisen ehdot

Peruutuksen kumoamiseksi myyntiluvan haltijoiden on toimitettava jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille tieteellistä näyttöä sen osoittamiseksi, että emolehmien rokottaminen tällä rokotteella valmisteyhteenvedon suositusten mukaisesti ei johda suurentuneeseen riskiin saada vastasyntyneen vasikan pansytopenia, tai ehdotettava hallintatoimenpiteitä, joilla tätä riskiä pienennetään. Lisäksi myyntiluvan haltijoiden on osoitettava, että tuotteen hyöty-riskisuhde on suotuisa.