

I. Melléklet

**Az állatgyógyászati készítmények neveinek,
gyógyszerformáinak, hatáserősségeinek, a célállat-fajoknak,
az alkalmazási módoknak és a forgalomba hozatali
engedélyek tagállamokbeli jogosultjainak felsorolása**

Tagállam	Forgalomba hozatali engedély jogosultja	Termék neve	Gyógyszerforma	Hatáserősség	Célállat-faj	Alkalmazási mód és gyakoriság
Belgium	Pfizer Animal Health Rue Laid Burniat 1 1348 - Louvain-la-Neuve BELGIUM	PREGSURE BVD	Emulziós injekció	amely tengerimalacban, VN próbával minimum 2 ^{5,6} ellenanyagtitert indukál (geometriai átlag)	tenyésztett szarvasmarha (tehén és üsző)	szubkután
Bulgária	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ UNITED KINGDOM	PregSure BVD	Emulziós injekció	amely tengerimalacban, VN próbával minimum 2 ^{5,6} ellenanyagtitert indukál (geometriai átlag)	tenyésztett szarvasmarha (tehén és üsző)	szubkután
Cseh Köztársaság	Pfizer, spol. s r.o. Stroupežnického 17 150 00 Praha CZECH REPUBLIC	PregSure BVD injekční emulze	Emulziós injekció	amely tengerimalacban, VN próbával minimum 2 ^{5,6} ellenanyagtitert indukál (geometriai átlag)	tenyésztett szarvasmarha (tehén és üsző)	szubkután
Észtország	Pfizer Animal Health Rue Laid Burniat 1 1348 - Louvain-la-Neuve BELGIUM	PregSure BVD	Emulziós injekció	amely tengerimalacban, VN próbával minimum 2 ^{5,6} ellenanyagtitert indukál (geometriai átlag)	tenyésztett szarvasmarha (tehén és üsző)	szubkután
Franciaország	PFIZER 23/25 Avenue du Docteur Lannelongue 75014 Paris FRANCE	PREGSURE BVD	Emulziós injekció	amely tengerimalacban, VN próbával minimum 2 ^{5,6} ellenanyagtitert indukál (geometriai átlag)	tenyésztett szarvasmarha (tehén és üsző)	szubkután
Németország	Pfizer GmbH Linkstraße 10 D-10785 Berlin GERMANY	PregSure BVD	Emulziós injekció	amely tengerimalacban, VN próbával minimum 2 ^{5,6} ellenanyagtitert indukál (geometriai átlag)	tenyésztett szarvasmarha (tehén és üsző)	szubkután

Tagállam	Forgalomba hozatali engedély jogosultja	Termék neve	Gyógyszerforma	Hatáserősség	Célállat-faj	Alkalmazási mód és gyakoriság
Görögország	PFIZER HELLAS S.A 243 Messogeion Ave. Neo Psychiko GR-154 51 GREECE	PREGSURE BVD	Emulziós injekció	amely tengerimalacban, VN próbával minimum 2 ^{5,6} ellenanyagtitert indukál (geometriai átlag)	tenyésztett szarvasmarha (tehén és üsző)	szubkután
Magyarország	Pfizer Kft. Alkotas u 53 MOM Park "F" Épület Budapest H-1123 HUNGARY	PregSure BVD vakcina A.U.V.	Emulziós injekció	amely tengerimalacban, VN próbával minimum 2 ^{5,6} ellenanyagtitert indukál (geometriai átlag)	tenyésztett szarvasmarha (tehén és üsző)	szubkután
Írország	Pfizer Healthcare Ireland trading as Pfizer Animal Health Ringaskiddy County Cork IRELAND	PregSure BVD Emulsion for Injection	Emulziós injekció	amely tengerimalacban, VN próbával minimum 2 ^{5,6} ellenanyagtitert indukál (geometriai átlag)	tenyésztett szarvasmarha (tehén és üsző)	szubkután
Olaszország	Pfizer Italia Srl Via Isonzo 71 04100 – Latina ITALY	Pregsure BVD	Emulziós injekció	amely tengerimalacban, VN próbával minimum 2 ^{5,6} ellenanyagtitert indukál (geometriai átlag)	tenyésztett szarvasmarha (tehén és üsző)	szubkután
Litvánia	Pfizer Animal Health S.A. Rue Laid Burniat 1 B-1348 - Louvain-la- Neuve BELGIUM	PREGSURE BVD, injekciné emulsija	Emulziós injekció	amely tengerimalacban, VN próbával minimum 2 ^{5,6} ellenanyagtitert indukál (geometriai átlag)	tenyésztett szarvasmarha (tehén és üsző)	szubkután
Lettország	Pfizer Ltd Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ UNITED KINGDOM	PregSure BVD	Emulziós injekció	amely tengerimalacban, VN próbával minimum 2 ^{5,6} ellenanyagtitert indukál (geometriai átlag)	tenyésztett szarvasmarha (tehén és üsző)	szubkután

Tagállam	Forgalomba hozatali engedély jogosultja	Termék neve	Gyógyszerforma	Hatásereősség	Célállat-faj	Alkalmazási mód és gyakoriság
Lengyelország	Pfizer Trading Polska Sp. z o.o. ul. Rzymowskiego 34 02-697 Warszawa POLAND	PregSure BVD emulsja do wstrzykiwań	Emulziós injekció	amely tengerimalacban, VN próbával minimum 2 ^{5,6} ellenanyagtitert indukál (geometriai átlag)	tenyésztett szarvasmarha (tehén és üsző)	szubkután
Portugália	Laboratórios Pfizer Lda Lagoas Park – Edifício 10 2740-244 Porto Salvo PORTUGAL	Pregsure BVD	Emulziós injekció	amely tengerimalacban, VN próbával minimum 2 ^{5,6} ellenanyagtitert indukál (geometriai átlag)	tenyésztett szarvasmarha (tehén és üsző)	szubkután
Románia	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT 13 9NJ UNITED KINGDOM	Pregsure BVD	Emulziós injekció	amely tengerimalacban, VN próbával minimum 2 ^{5,6} ellenanyagtitert indukál (geometriai átlag)	tenyésztett szarvasmarha (tehén és üsző)	szubkután
Szlovénia	Pfizer Luxembourg SARL Gran Duchy of Luxembourg 51, Avenue J.F. Kennedy L-1855 - Luxembourg	Pregsure BVD emulzija za injiciranje	Emulziós injekció	amely tengerimalacban, VN próbával minimum 2 ^{5,6} ellenanyagtitert indukál (geometriai átlag)	tenyésztett szarvasmarha (tehén és üsző)	szubkután
Szlovák Köztársaság	Pfizer Luxembourg SARL o.z. Pfizer AH Pribinova 25 81109 Bratislava SLOVAK REPUBLIC	Pregsure BVD	Emulziós injekció	amely tengerimalacban, VN próbával minimum 2 ^{5,6} ellenanyagtitert indukál (geometriai átlag)	tenyésztett szarvasmarha (tehén és üsző)	szubkután
Spanyolország	Pfizer SA Avda. De Europa, 20 B Parque Empresarial la Moraleja (Alcobendas) 28108 SPAIN	PREGSURE BVD	Emulziós injekció	amely tengerimalacban, VN próbával minimum 2 ^{5,6} ellenanyagtitert indukál (geometriai átlag)	tenyésztett szarvasmarha (tehén és üsző)	szubkután

Tagállam	Forgalomba hozatali engedély jogosultja	Termék neve	Gyógyszerforma	Hatáserősség	Célállat-faj	Alkalmazási mód és gyakoriság
Hollandia	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	Emulziós injekció	amely tengerimalacban, VN próbával minimum 2 ^{5,6} ellenanyagtitert indukál (geometriai átlag)	tenyésztett szarvasmarha (tehén és üsző)	szubkután
Egyesült Királyság	Pfizer Ltd Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ UNITED KINGDOM	Pregsure BVD Emulsion for Injection	Emulziós injekció	amely tengerimalacban, VN próbával minimum 2 ^{5,6} ellenanyagtitert indukál (geometriai átlag)	tenyésztett szarvasmarha (tehén és üsző)	szubkután

II. Melléklet

Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek felfüggesztésének indokolása

A Pregsure BVD ÉS A KAPCSOLÓDÓ NEVEK (LÁSD I. MELLÉKLET) TUDOMÁNYOS ÉRTÉKELÉSÉNEK ÁTFOGÓ ÖSSZEGZÉSE

1. Bevezetés

A Pregsure BVD nőstény szarvasmarhák immunizálására szolgáló inaktivált vakcina, amely az 1-es típusú szarvasmarha hasmenéses vírus (BVDV, 5960-as citopatogén törzs) általi transzplacentáris fertőzés, és így perzisztáló 1-es típusú BVDV-fertőzött borjak születésének megelőzésére szolgál.

2009 márciusa óta több mint 400 esetben számoltak be a szarvasmarhák újszülöttkori páncitopéniáját eredményező mellékhatásról azon tizenegy európai uniós (EU) tagállamban, ahol a készítmény engedélyezett. Ezek a bejelentések aggodalmat keltettek, mivel az észlelt mellékhatás potenciálisan összefügghet a Pregsure BVD alkalmazásával.

Németország az a tagállam, ahonnan a legtöbb esetet jelentették a szarvasmarhák újszülöttkori páncitopéniájával járó mellékhatásról. A Pregsure BVD alkalmazása után jelentkező, a szarvasmarhák újszülöttkori páncitopéniáját eredményező mellékhatásokkal kapcsolatos jelentések, valamint a szarvasmarhák újszülöttkori páncitopéniájával foglalkozó kutatások epidemiológiai adatainak és eredményeinek értékelését követően a német hatóság (Paul-Ehrlich Institut, PEI) megkérdőjelezte a készítmény haszon/kockázat mérlegét.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja Németországban 2010 áprilisában, továbbá minden érintett EU-tagállamban 2010 júniusában önként leállította a készítmény kereskedelmi értékesítését.

2. A rendelkezésre álló adatok megvitatása

A szarvasmarhák újszülöttkori páncitopéniájának előfordulása borjakban és az anyaállatok Pregsure BVD-vel történő vakcinációja közötti lehetséges összefüggés értékelése.

A szarvasmarhák újszülöttkori páncitopéniáját tizenegy EU-tagállamban jelentették. A szarvasmarhák újszülöttkori páncitopéniájának jellemző tüneteiről beszámoló, mellékhatásokkal kapcsolatos jelentések gyakorisága ingadozónak mutatkozott az érintett tagállamokban azon gulyák esetében, amelyeknél az egyik alkalmazott vakcina a Pregsure BVD volt. Néhány tagállamban – mint például Németországban és az Egyesült Királyságban – ugyanakkor 2009 óta jelentősen emelkedett ez a gyakoriság. A szarvasmarhák újszülöttkori páncitopéniájának összesített incidenciája EU-s szinten, 2004 és 2009 között egyetlen adag alapján 0,016%-nak adódott. Megfigyelték, hogy azon tagállamokban, ahol a Pregsure BVD nem volt forgalomban, illetve azon gulyáknál, amelyeknél nem alkalmazták a Pregsure BVD-t, a szarvasmarhák újszülöttkori páncitopéniájáról csak egyedülálló esetekben számoltak be, amely megfelelhet az úgynevezett, szarvasmarhákban újszülöttkorban jelentkező idiopátiás páncitopéniának.

Az állatgyógyászati készítmények bizottsága (CVMP) úgy ítélte meg, hogy a farmakovigilanciái adatok (nemkívánatos eseményekkel kapcsolatos jelentések) olyan általános tendenciát jeleznek, amely szerint a szarvasmarhák újszülöttkori páncitopéniájának jelentett esetei és a Pregsure BVD eladások időbeli és földrajzi eloszlása, valamint a különböző EU-tagállamokban eladott adagok száma között összefüggés van.

A farmakovigilanciái adatokon túlmenően a CVMP az epidemiológiai és kísérletes vizsgálatok eredményeit is figyelembe vette, amelyek további bizonyítékokat tártak fel arra vonatkozóan, hogy a Pregsure BVD és a szarvasmarhák újszülöttkori páncitopéniája között összefüggés lehet. Számos laboratóriumi vizsgálat potenciális rizikófaktoroként azonosította az oltott anyaállatok kolosztrumában

lévő antitestek táplálkozáskor történő szervezetbe jutását. Nem zárható ki az, hogy a vakcina allo- vagy autoantitestek termelését váltja ki, amely megmagyarázhatja a rendellenesség gyors kialakulását olyan borjak esetében, amelyek nemrég oltott anyaállatok kolosztrumát fogyasztották. Az előzetes epidemiológiai eredmények arról számolnak be, hogy az adott gulya szintjén összefüggés van a szarvasmarhák újszülöttkori páncitopéniája által érintett borjak és a Pregsure BVD-vel kapcsolatos oltási kórelőzmény között. Ezen túlmenően, egy olyan vizsgálatból származó, korábban nem közölt adatok, amelyben negatív kontrollként is szerepeltek gazdaságok, és amelyet abból a célból végeztek, hogy feltárják a szarvasmarhák újszülöttkori páncitopéniájával potenciálisan összefüggésbe hozható kezelési tényezőket, a Pregsure BVD vakcinálással kapcsolatos kórelőzményt a gulya szintjén rizikófaktoroként azonosították.

A bizottság áttekintette a forgalomba hozatali engedély jogosultja által támogatott, folyamatban lévő és tervezett kutatási vizsgálatokat, amelyek a szarvasmarhák újszülöttkori páncitopéniája és a Pregsure BVD közötti potenciális összefüggés feltárására irányulnak. Bár a forgalomba hozatali engedély jogosultja felvetette, hogy a szarvasmarhák újszülöttkori páncitopéniájának előfordulása összefügghet a készítmény bizonyos gyártási tételének/tételeinek végfelszabadításával, erre, valamint a készítmény circovírussal való szennyezettségére utaló jelet nem találtak. A farmakovigilanciái adatok korlátainak, illetve bizonyos laboratóriumi vizsgálatokban a megfelelő kontrollállatok hiányának tudomásul vétele mellett, és a rendelkezésre álló adatok értékelése után a CVMP arra a következtetésre jutott, hogy a fenti eredmények bizonyítékot tártak fel arra vonatkozóan, hogy a szarvasmarhák újszülöttkori páncitopéniája és a Pregsure BVD között potenciálisan összefüggés lehet. Bár a szarvasmarhák újszülöttkori páncitopéniájának pontos etiológiája jelenleg nem ismert, úgy tűnik, hogy multifaktoriális megbetegedésről van szó, és a kór lehetséges immunmediált mivolta egybevág a rendelkezésre álló epidemiológiai adatokkal, továbbá ez fog állni azon kutatások középpontjában, amelyek célja a borjak esetében a szarvasmarhák újszülöttkori páncitopéniájának kialakulásához vezető oki tényezők azonosítása.

Az értékelt adatok azt sugallják, hogy a Pregsure BVD-nek járulékos tényezőként köze lehet a szarvasmarhák újszülöttkori páncitopéniájához, bár a betegség összes tényezőjének valamint a kiváltó oknak a meghatározására irányuló vizsgálatok jelenleg is zajlanak.

3. A haszon/kockázat értékelése

A nőstény szarvasmarhákban alkalmazott Pregsure BVD lehetővé teszi a BVDV 1-es típusa általi transzplacentáris fertőzés megelőzését, és perzisztens 1-es típusú BVDV-fertőzésben szenvedő borjak születését. Továbbá laboratóriumi szintű vizsgálatok azt is igazolták, hogy az oltás képes csökkenteni a vemhesség korai szakaszában fellépő 1-es típusú BVDV-fertőzésből fakadó termékenységi veszteséget. A készítmény állítólag részleges keresztvédettséget nyújt a 2-es típusú BVDV-vel szemben is.

Noha az 1-es típusú BVDV-vel szembeni vakcináció gazdasági, állategészségügyi és állatjólléti előnyei elismertek, a BVD vakcinák olyan megfelelő alternatívái vannak forgalomban az EU-s piacon, amelyek hasonló állításokkal rendelkeznek, mint a Pregsure BVD.

Az eddig elemzett adatok alapján a bizonyítékok arra utalnak, hogy lehetséges összefüggés áll fenn az anyaállatok Pregsure BVD-vel történő oltása és a szarvasmarhák újszülöttkori páncitopéniájának borjakban történő előfordulása között. A szarvasmarhák újszülöttkori páncitopéniájának összesített előfordulása a készítmény egyszeri adagjának alkalmazása után, 2004 és 2009 között 0,016% felettinek adódott az EU-ban. Ebben a konkrét esetben, mivel az oltás megelőző intézkedésnek minősül, ezt a számot elfogadhatatlannak tartották egy potenciálisan végzetes betegséggel kapcsolatban.

A szarvasmarhák újszülöttkori páncitopéniájának etiológiája jelenleg nem ismert, és a Pregsure BVD-vel való potenciális kapcsolatáról jelenleg is kutatás folyik. A forgalomba hozatali engedély jogosultja elővigyázatossági intézkedésként leállította a készítmény forgalmazását az EU-ban.

A készítmény alkalmazását követően a szarvasmarhák újszülöttkori páncitopéniájának potenciális kockázatát nem tartották elfogadhatónak a készítmény alkalmazásából fakadó előnyökhöz képest.

A CVMP arra a következtetésre jutott, hogy a készítmény átfogó haszon/kockázat mérlege nem kedvező az engedélyezett alkalmazási feltételek mellett.

A forgalomba hozatali engedélyek felfüggesztésének indokolása

Mivel:

- úgy tűnik, hogy a Pregsure BVD alkalmazása után a szarvasmarhák újszülöttkori páncitopéniájaként jelentett mellékhatások összefüggésbe hozhatók a készítménnyel. Ezeket a megfigyeléseket az epidemiológiai és laboratóriumi vizsgálatok további adatokkal támasztották alá;
- a szarvasmarhák újszülöttkori páncitopéniájának etiológiája nem ismert, és a betegséggel összefüggésbe hozható rizikófaktorokat még nem határozták meg;
- specifikus intézkedések nem javasolhatók annak biztosítására, hogy az engedélyezett alkalmazási feltételek mellett a készítmény alkalmazása ne társuljon a szarvasmarhák újszülöttkori páncitopéniájának elfogadhatatlan kockázatával;
- a CVMP arra a következtetésre jutott, hogy az engedélyezett alkalmazási feltételek mellett a Pregsure BVD haszon/kockázat mérlege nem kedvező;

ezért a 2001/82/EK irányelv 83. cikke (1) bekezdése a) pontjának megfelelően a CVMP javasolja a CVMP véleményének I. mellékletében hivatkozott állatgyógyászati készítmények forgalomba hozatali engedélyeinek felfüggesztését. Továbbá a CVMP úgy ítélte meg, hogy ideiglenes intézkedések szükségesek, ezért javasolja a készítmény minden gyártási tételének nagykereskedelmi szintig történő visszahívását.

A felfüggesztés feloldásának feltételei

A feloldáshoz a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a nemzeti illetékes hatóságok elé kell tárnia azon tudományos bizonyítékokat, amelyek igazolják, hogy a vakcina annak alkalmazási előírásában szereplő ajánlásoknak megfelelően, anyaállatok esetében történő alkalmazása nem vezet a szarvasmarhák újszülöttkori páncitopéniájának megnövekedett kockázatához, vagy olyan kezelési intézkedések szükségességéhez, amelyek csökkentik ezt a kockázatot, továbbá igazolnia kell a készítmény kedvező haszon/kockázat mérlegét.