

Príloha I

**Zoznam názvov, lieková forma, sila veterinárneho lieku,
druhy zvierat, spôsob podávania, držiteľa povolenia na
uviedenie lieku na trh v členských štátoch**

Členský štát	Držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Vymyslený názov	Lieková forma	Sila	Druh zvieratá	Spôsob podávania
Belgicko	Pfizer Animal Health Rue Laid Burniat 1 1348 - Louvain-la-Neuve BELGIUM	PREGSURE BVD	Injekčná emulzia	K vyvolaniu priemerného geometrického sérumneutralizačného titru u morčiat najmenej 5,6 log2	Hovädzí dobytok v pohlavnej dospelosti (kravy a jalovice)	Subkutánne
Bulharsko	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ UNITED KINGDOM	PregSure BVD	Injekčná emulzia	K vyvolaniu priemerného geometrického sérumneutralizačného titru u morčiat najmenej 5,6 log2	Hovädzí dobytok v pohlavnej dospelosti (kravy a jalovice)	Subkutánne
Česká republika	Pfizer, spol. s r.o. Stroupežnického 17 150 00 Praha CZECH REPUBLIC	PregSure BVD injekční emulze	Injekčná emulzia	K vyvolaniu priemerného geometrického sérumneutralizačného titru u morčiat najmenej 5,6 log2	Hovädzí dobytok v pohlavnej dospelosti (kravy a jalovice)	Subkutánne
Estónsko	Pfizer Animal Health Rue Laid Burniat 1 1348 - Louvain-la-Neuve BELGIUM	PregSure BVD	Injekčná emulzia	K vyvolaniu priemerného geometrického sérumneutralizačného titru u morčiat najmenej 5,6 log2	Hovädzí dobytok v pohlavnej dospelosti (kravy a jalovice)	Subkutánne
Francúzsko	PFIZER 23/25 Avenue du Docteur Lannelongue 75014 Paris FRANCE	PREGSURE BVD	Injekčná emulzia	K vyvolaniu priemerného geometrického sérumneutralizačného titru u morčiat najmenej 5,6 log2	Hovädzí dobytok v pohlavnej dospelosti (kravy a jalovice)	Subkutánne
Nemecko	Pfizer GmbH Linkstraße 10 D-10785 Berlin GERMANY	PregSure BVD	Injekčná emulzia	K vyvolaniu priemerného geometrického sérumneutralizačného titru u morčiat najmenej 5,6 log2	Hovädzí dobytok v pohlavnej dospelosti (kravy a jalovice)	Subkutánne

Členský štát	Držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Vymyslený názov	Lieková forma	Sila	Druh zvieratá	Spôsob podávania
Grécko	PFIZER HELLAS S.A 243 Messogeion Ave. Neo Psychiko GR-154 51 GREECE	PREGSURE BVD	Injekčná emulzia	K vyvolaniu priemerného geometrického sérumneutralizačného titru u morčiat najmenej 5,6 log2	Hovädzí dobytok v pohlavnej dospelosti (kravy a jalovice)	Subkutánne
Maďarsko	Pfizer Kft. Alkotas u 53 MOM Park "F" Épület Budapest H-1123 HUNGARY	PregSure BVD vakcina A.U.V.	Injekčná emulzia	K vyvolaniu priemerného geometrického sérumneutralizačného titru u morčiat najmenej 5,6 log2	Hovädzí dobytok v pohlavnej dospelosti (kravy a jalovice)	Subkutánne
Írsko	Pfizer Healthcare Ireland trading as Pfizer Animal Health Ringaskiddy County Cork IRELAND	PregSure BVD Emulsion for Injection	Injekčná emulzia	K vyvolaniu priemerného geometrického sérumneutralizačného titru u morčiat najmenej 5,6 log2	Hovädzí dobytok v pohlavnej dospelosti (kravy a jalovice)	Subkutánne
Taliansko	Pfizer Italia Srl Via Isonzo 71 04100 – Latina ITALY	Pregsure BVD	Injekčná emulzia	K vyvolaniu priemerného geometrického sérumneutralizačného titru u morčiat najmenej 5,6 log2	Hovädzí dobytok v pohlavnej dospelosti (kravy a jalovice)	Subkutánne
Litva	Pfizer Animal Health S.A. Rue Laid Burniat 1 B-1348 - Louvain-la- Neuve BELGIUM	PREGSURE BVD, injekciné emulsija	Injekčná emulzia	K vyvolaniu priemerného geometrického sérumneutralizačného titru u morčiat najmenej 5,6 log2	Hovädzí dobytok v pohlavnej dospelosti (kravy a jalovice)	Subkutánne
Lotyšsko	Pfizer Ltd Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ UNITED KINGDOM	PregSure BVD	Injekčná emulzia	K vyvolaniu priemerného geometrického sérumneutralizačného titru u morčiat najmenej 5,6 log2	Hovädzí dobytok v pohlavnej dospelosti (kravy a jalovice)	Subkutánne

Členský štát	Držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Vymyslený názov	Lieková forma	Sila	Druh zvieratá	Spôsob podávania
Poľsko	Pfizer Trading Polska Sp. z o.o. ul. Rzymowskiego 34 02-697 Warszawa POLAND	PregSure BVD emulsja do wstrzykiwań	Injekčná emulzia	K vyvolaniu priemerného geometrického sérumneutralizačného titru u morčiat najmenej 5,6 log2	Hovädzí dobytok v pohlavnej dospelosti (kravy a jalovice)	Subkutánne
Portugalsko	Laboratórios Pfizer Lda Lagoas Park – Edifício 10 2740-244 Porto Salvo PORTUGAL	Pregsure BVD	Injekčná emulzia	K vyvolaniu priemerného geometrického sérumneutralizačného titru u morčiat najmenej 5,6 log2	Hovädzí dobytok v pohlavnej dospelosti (kravy a jalovice)	Subkutánne
Rumunsko	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT 13 9NJ UNITED KINGDOM	Pregsure BVD	Injekčná emulzia	K vyvolaniu priemerného geometrického sérumneutralizačného titru u morčiat najmenej 5,6 log2	Hovädzí dobytok v pohlavnej dospelosti (kravy a jalovice)	Subkutánne
Slovinsko	Pfizer Luxembourg SARL Gran Duchy of Luxembourg 51, Avenue J.F. Kennedy L-1855 - Luxembourg	Pregsure BVD emulzija za injiciranje	Injekčná emulzia	K vyvolaniu priemerného geometrického sérumneutralizačného titru u morčiat najmenej 5,6 log2	Hovädzí dobytok v pohlavnej dospelosti (kravy a jalovice)	Subkutánne
Slovenská republika	Pfizer Luxembourg SARL o.z. Pfizer AH Pribinova 25 81109 Bratislava SLOVAK REPUBLIC	Pregsure BVD	Injekčná emulzia	K vyvolaniu priemerného geometrického sérumneutralizačného titru u morčiat najmenej 5,6 log2	Hovädzí dobytok v pohlavnej dospelosti (kravy a jalovice)	Subkutánne
Španielsko	Pfizer SA Avda. De Europa, 20 B Parque Empresarial la Moraleja (Alcobendas) 28108 SPAIN	PREGSURE BVD	Injekčná emulzia	K vyvolaniu priemerného geometrického sérumneutralizačného titru u morčiat najmenej 5,6 log2	Hovädzí dobytok v pohlavnej dospelosti (kravy a jalovice)	Subkutánne

Členský štát	Držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Vymyslený názov	Lieková forma	Sila	Druh zvieratá	Spôsob podávania
Holandsko	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	Injekčná emulzia	K vyvolaniu priemerného geometrického sérumneutralizačného titru u morčiat najmenej 5,6 log2	Hovädzí dobytok v pohlavnej dospelosti (kravy a jalovice)	Subkutánne
Spojené kráľovstvo	Pfizer Ltd Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ UNITED KINGDOM	Pregsure BVD Emulsion for Injection	Injekčná emulzia	K vyvolaniu priemerného geometrického sérumneutralizačného titru u morčiat najmenej 5,6 log2	Hovädzí dobytok v pohlavnej dospelosti (kravy a jalovice)	Subkutánne

Príloha II

Vedecké závery a odôvodnenie pozastavenia povolení na uvedenie lieku na trh

CELKOVÝ SÚHRN VEDECKÉHO HODNOTENIA LIEKU Pregsure BVD A SÚVISIACE NÁZVY (POZRI PRÍLOHU I)

1. Úvod

Pregsure BVD je inaktivovaná očkovacia látka na imunizáciu samíc hovädzieho dobytku na prevenciu bovinnej transplacentálnej infekcie vírusom spôsobujúcim hnačku (BVDV) typu 1 (cytopatogénny kmeň 5960) a narodenia teliat trvalo infikovaných vírusom BVDV typu 1.

Od marca 2009 bolo v jedenástich členských štátoch Európskej únie (EÚ), v ktorých je tento produkt povolený, hlásených viac ako 400 nežiaducich udalostí bovinnej neonatálnej pancytopenie (zahŕňajúcej viac ako 2 000 zvierat). Tieto hlásenia vyvolali obavy týkajúce sa potenciálnej súvislosti s použitím produktu Pregsure BVD.

Väčšinu nežiaducich udalostí bovinnej neonatálnej pancytopenie hlásil členský štát Nemecko. Orgán v Nemecku (Inštitút Paula Ehrlicha (Paul-Ehrlich Institut – PEI)) na základe vyhodnotenia hlásení o nežiaducich udalostiach bovinnej neonatálnej pancytopenie po použití produktu Pregsure BVD a na základe epidemiologických údajov a zistení z výskumných projektov o bovinnej neonatálnej pancytopenii vzniesol otázku o pomere prínosu a rizika tohto produktu.

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh v apríli 2010 dobrovoľne zastavil predaj tohto produktu na nemeckom trhu a vo všetkých ďalších príslušných členských štátoch EÚ v júni 2010.

2. Diskusia o dostupných údajoch

Posúdenie potenciálnej súvislosti medzi výskytom bovinnej neonatálnej pancytopenie v prípade teliat a očkovaním kráv produktom Pregsure BVD a súvisiace názvy

Bovinná neonatálna pancytopenia bola hlásená v jedenástich členských štátoch EÚ. Frekvencia hlásených nežiaducich udalostí s príznakmi typickej bovinnej neonatálnej pancytopenie v stádach, v ktorých bol produkt Pregsure BVD jednou z použitých očkovacích látok, je v postihnutých členských štátoch rôzna a v niektorých členských štátoch, napr. v Nemecku a Spojenom kráľovstve, sa od roku 2009 značne zvýšila. Celkový výskyt bovinnej neonatálnej pancytopenie v rámci EÚ v rokoch 2004 až 2009 sa na základe jednej dávky odhaduje na 0,016 %. Poznamenalo sa, že sa zdá, že v členských štátoch, v ktorých produkt Pregsure BVD nebol uvedený na trh, alebo v stádach, v ktorých sa produkt Pregsure BVD nepoužil, bola bovinná neonatálna pancytopenia hlásená ako ojedinelá udalosť a môže byť kompatibilná s takzvanou idiopatickou bovinnou neonatálnou pancytopeniou.

Výbor pre lieky na veterinárne použitie (CVMP) usúdil, že údaje dohľadu nad liekmi (hlásenia o nežiaducich udalostiach) naznačujú celkový trend medzi hlásenými udalosťami bovinnej neonatálnej pancytopenie a dočasnou a geografickou distribúciou predaja produktu Pregsure BVD vrátane počtu dávok predaných v rôznych členských štátoch EÚ.

Výbor CVMP okrem údajov dohľadu nad liekmi vzal tiež do úvahy epidemiologické a experimentálne štúdie, ktoré poskytli ďalší dôkaz o možnej súvislosti medzi produktom Pregsure BVD a bovinnou neonatálnou pancytopeniou. V niekoľkých laboratórnych štúdiách sa ako potenciálny rizikový faktor zistilo prijatie kolostrálnych protilátok od zaočkovaných matiek. Možnosť, že očkovacia látka spúšťa tvorbu alogénnych a autogénnych protilátok, sa nedá vylúčiť a môže vysvetľovať rýchly vznik poruchy v prípade teliat, ktoré nedávno skonzumovali kolostrum od zaočkovaných matiek. Predbežné epidemiologické zistenia naznačujú súvislosť medzi teľatami s bovinnou neonatálnou pancytopeniou a očkovaním v minulosti na úrovni stáda, pri ktorom sa použil produkt Pregsure BVD. Na základe nepublikovaných údajov zo štúdie zahŕňajúcej chov s negatívnou kontrolou na preskúmanie faktorov

manažmentu, ktoré sú potenciálne spojené s bovinnou neonatálnou pancytopéniou, sa očkovanie produktom Pregsure BVD v minulosti na úrovni stáda určilo ako potenciálny rizikový faktor vzniku bovinnej neonatálnej pancytopénie.

Výbor preskúmal zoznam prebiehajúcich alebo plánovaných výskumných štúdií, ktoré podporuje držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh na výskum bovinnej neonatálnej pancytopénie a potenciálneho vzťahu s produktom Pregsure BVD. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh usúdil, že sa nezistila súvislosť medzi výskytom bovinnej neonatálnej pancytopénie a uvoľnením jednotlivých (jednotlivých) šarže (šarží) produktu ani žiadny náznak kontaminácie produktu cirkovírusom. Hoci výbor CVMP uznal obmedzenia údajov dohľadu nad liekmi a neprítomnosť vhodných kontrolných zvierat v niektorých laboratórnych štúdiách, vyhodnotil dostupné údaje a dospel k záveru, že uvedené zistenia poskytujú dôkaz o možnej súvislosti medzi výskytom bovinnej neonatálnej pancytopénie a produktom Pregsure BVD. Hoci definitívna etiológia bovinnej neonatálnej pancytopénie v súčasnosti nie je známa, zdá sa, že ide o multifaktorovú poruchu a možnosť, že môže byť sprostredkovaná imunitným systémom, sa zhoduje s dostupnými epidemiologickými údajmi a stáva sa predmetom výskumu na zistenie príčinného (príčinnych) faktora (faktorov) pre teľatá, v prípade ktorých sa prejavila bovinná neonatálna pancytopénia.

Z vyhodnotených údajov vyplýva, že produkt Pregsure BVD môže byť jedným z prispievajúcich faktorov bovinnej neonatálnej pancytopénie, hoci v súčasnosti pokračujú výskumy na určenie všetkých faktorov súvisiacich s touto poruchou a hlavnej príčiny.

3. Posúdenie prínosu a rizika

Podávanie produktu Pregsure BVD samiciam hovädzieho dobytku umožňuje prevenciu transplacentálnej infekcie vírusom BVDV typu 1 a narodenia teliat trvalo infikovaných vírusom BVDV typu 1 a laboratórne výskumy tiež dokázali, že očkovanie môže znížiť straty plodnosti v dôsledku infekcie vírusom BVDV typu 1 v skorom štádiu gestácie. Produkt tiež údajne poskytuje čiastočnú skríženú ochranu proti vírusu BVDV typu 2.

Hoci sa uznáva hospodársky prínos očkovania proti vírusu BVDV typu 1 a prínos pre zdravie a dobré životné podmienky zvierat, existujú prijateľné alternatívne očkovacie látky proti vírusu BVD, ktoré sú dostupné na trhu v EÚ a majú podobné indikácie ako produkt Pregsure BVD.

Údaje, ktoré sa dosiaľ vyhodnotili, poskytujú dôkaz o potenciálnej súvislosti medzi očkovaním kráv produktom Pregsure BVD a výskytom bovinnej neonatálnej pancytopénie teliat. Celkový výskyt udalostí bovinnej neonatálnej pancytopénie hlásený po použití produktu sa na základe jednej dávky v rokoch 2004 až 2009 odhaduje v celej EÚ na viac ako 0,016 %. Pokiaľ ide preventívne opatrenie, ako je napríklad očkovanie, toto číslo v tomto konkrétnom prípade sa považovalo za neprijateľné pre potenciálne smrteľnú poruchu.

Etiológia bovinnej neonatálnej pancytopénie nie je v súčasnosti známa a pokračujúci výskum sa zameriava na potenciálnu súvislosť s produktom Pregsure BVD. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh urobil preventívne opatrenia na zastavenie predaja tohto produktu v EÚ.

Potenciálne riziko bovinnej neonatálnej pancytopénie po použití produktu sa nepovažovalo za prijateľné v porovnaní s prínosmi, ktoré poskytuje tento produkt.

Výbor CVMP dospel k záveru, že celkový pomer prínosu a rizika produktu je nepriaznivý za schválených podmienok použitia.

Odôvodnenie pozastavenia povolení na uvedenie lieku na trh

Kedže

- sa zdá, že nežiaduce udalosti bovinnej neonatálnej pancytopenie hlásené po použití produktu Pregsure BVD naznačujú súvislosť s produktom; tieto pozorovania sú tiež podporené údajmi z epidemiologických a laboratórnych štúdií,
- etiológia bovinnej neonatálnej pancytopenie nie je známa a musia sa určiť rizikové faktory spojené s touto poruchou,
- nemôžu sa odporučiť žiadne konkrétne opatrenia na odstránenie spojenia produktu s neprijateľným rizikom vzniku bovinnej neonatálnej pancytopenie za schválených podmienok použitia,
- výbor CVMP dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika produktu Pregsure BVD je za schválených podmienok použitia nepriaznivý,

výbor CVMP preto v súlade s článkom 83 ods. 1 písm. a) smernice 2001/82/ES odporúča pozastavenie povolení na uvedenie na trh pre veterinárne lieky uvedené v prílohe I k stanovisku výboru CVMP.

Výbor CVMP tiež usúdil, že treba zaviesť dočasné opatrenia, a preto odporúča stiahnutie všetkých šarží produktu na veľkoobchodnej úrovni.

Podmienky zrušenia pozastavenia

Držitelia povolenia na uvedenie lieku na trhu musia na zrušenie pozastavenia povolenia predložiť príslušným vnútroštátnym orgánom vedecký dôkaz, že podanie očkovacej látky kravám podľa odporúčaní v súhrne charakteristických vlastností lieku nevedie k zvýšenému riziku vzniku bovinnej neonatálnej pancytopenie, alebo navrhnúť opatrenia riadenia rizík na zníženie tohto rizika a dokázať priaznivý pomer prínosu a rizika tohto produktu.