

BILAG I

VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSE FOR AT ÆNDRE MARKEDSFØRINGSTILLADELSERNE FREMLAGT AF EMEA

VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER FREMLAGT AF EMEA

SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING

I begyndelsen af 1999 indberettede Nederlandene tilfælde af kvægsygdom ledsaget af høj dødelighed. Tilfældene formodedes i første omgang at stå i forbindelse med Bayovac IBR Marker Vivum og efterfølgende også Rhinobovin Marker Vivum. De to produkter har forskellige navne, da de markedsføres af to forskellige virksomheder, men deres sammensætning er ens. Den 9. marts 1999 underrettede Nederlandene alle medlemsstaterne efter proceduren for hurtig varsling. Italien rapporterede om et konkret tilfælde, som formodedes at stå i forbindelse med Rhinobovin Marker Vivum.

De første officielt indberettede konkrete tilfælde i Nederlandene (12-13 besætninger) blev sat i forbindelse med en batch af Bayovac IBR Marker Vivum (WG4622), og denne batch var den eneste batch af Bayovac IBR Marker Vivum, som blev markedsført i Nederlandene på daværende tidspunkt. Det eneste indberettede tilfælde fra et andet EU-land (Italien) formodedes at stå i forbindelse med en batch af Rhinobovin Marker Vivum (02U056). De to batcher stammede fra den samme vaccinebulk (77/V4392).

Senere indberettedes andre sygdomstilfælde i Nederlandene ('case 2'), som formodedes at være relateret til andre batcher af Bayovac IBR-Marker Vivum og Rhinobovin Marker Vivum, som ikke stammede fra den ovennævnte vaccinebulk. CVMP konkluderede imidlertid den 9. november 1999, at beviserne for en sammenhæng mellem disse 'case 2'-reklamationer og genstanden for den første indbringelse var usikre, og at CVMP's udtalelse udelukkende ville omhandle den oprindelige indbringelse.

OVERSIGT OVER ANALYTISKE ASPEKTER

Polymerasekædereaktionen (PCR) til afprøvning af råvarer er udtømmende beskrevet i en standardoperationsprocedure (SOP). Valideringen af PCR-metoden (sensitivitet, specificitet og reproducerbarhed) er fremsendt til udvalget. Den første peroxidaseimmunanalyse (IPLA) er udtømmende beskrevet i en SOP og fyldestgørende valideret.

Da det er vanskeligt at fremskaffe master seed virus (MSV) og master cell seed (MCS)*, blev kun working seed virus (WSV) og working cell seed (WCS) i Bayovac IBR Marker Vivum og Rhinobovin Marker Vivum omprøvet for fravær af BVD-virus på grundlag af IPLA og PCR.

Der kunne ikke påvises kontaminering af working seed WSV ELR522M1D og WCS-ELR510A125 / WCS-ELR510A127 med BVD-virus. MSV, WSV, MCS og WCS blev udelukket som kilde til vaccineforureningen med BVD-virus.

De indholdsstoffer af biologisk oprindelse, der anvendes i fremstillingen af Bayovac IBR Marker Vivum og Rhinobovin Marker Vivum, er føtalt kalveserum og trypsin. Den i fremstillingen anvendte trypsin bliver inkuberet under pH 2 og endvidere gammabestrålet. Udvalget havde fået forelagt data vedrørende undersøgelsen af batcher af føtalt kalveserum.

* En stor del af den pågældende master cell seed, working cell seed og master seed virus blev anvendt i et forskningsprojekt.

Kalveserumbatch HyClone AFA4774 var tidligere blevet afprøvet og attesteret som BVD-virusfri i overensstemmelse med EU-retningslinjerne og USA's regulativer. Ved en ny evaluering viste det sig imidlertid, at forekomsten af et forholdsvis højt indhold af BVD-antistoffer i dette serum tilslørede forekomsten af forurenende BVD-virus og begrænsede dens formering. Ved anvendelse af FPLC-præparation og ultrafiltrering til koncentrering af virus og eliminering af antistoffer påvistes levedygtig BVD-virus type 1 og 2 i denne batch. Denne serumbatch anvendtes til at danne to PSV-batcher, V4602 og P1641, samt 6 PCS-batcher, der alle anvendes til fremstilling af vacciner. Ved fremstillingen af vaccinebulk 77/V4392, hvorfra batch WG4622, dens søsterbatcher af Bayovac IBR-Marker Vivum og Rhinobovin Marker Attenuato batch 02U056 stammer, anvendtes PSV P1641 og PCS V4028.

Der anvendtes intet andet serum end føtalt kalveserum ved fremstillingen.

Udvalget blev forelagt flow charts vedrørende fremstillingen og afprøvningen af Bayovac IBR-Marker Vivum batch WG4622 og vaccinebulk 77/V4392. Den originale batchdokumentation blev ligeledes forelagt.

Muligheden for BVD-krydskontaminering generelt blev undersøgt, men vurderedes som højst usandsynlig. Der havde imidlertid været et tidsmæssigt sammenfald mellem fremstillingen af IBR Marker Vivum og BVD-vaccinevirus type 2, som var foregået i forskellige enheder, som ganske vist lå tæt ved hinanden, og med forskelligt personale. Sekvenseringen i BVD-vaccinevirus type 2 syntes at være forskellig fra sekvenseringen i Bayovac IBR Marker Vivum BVD-virus type 2, en BVD-virus type 2 fra et første konkret tilfælde i Nederlandene og en reference-BVD-virus.

Der produceres udelukkende andre inaktiverede produkter på produktionsstedet - Bayovac IBR Marker inactivatum/Rhinobovin Marker inactivatum, Baypamune og mund- og klovsygevacciner. Det er den samme inaktiveringsmetode, der anvendes i forbindelse med alle disse produkter som i forbindelse med Bayovac IBR Marker Vivum / Rhinobovin Marker Vivum, og denne metode blev evalueret med hensyn til BVD-virus.

De standardoperationsprocedurer, der beskriver de isolerings- og hygiejneforanstaltninger, der skal gennemføres af de enkelte produktionsenheder på produktionsstedet med henblik på at undgå krydskontaminering af produkterne med BVD-virus, blev forelagt udvalget.

Den fuldstændige rapport om den seneste officielle GMP-inspektion (13.7.1998) blev forelagt. Inspektørernes anbefalinger var blevet fulgt op, enten umiddelbart eller ifølge en aftalt tidsplan.

Den eksterne konsultants fuldstændige rapporter (15.4.1999 / 4.6.1999) blev fremlagt. Den eksterne konsultants anbefalinger var ligeledes blevet fulgt op.

Den originale dokumentation vedrørende kvalitetskontrolafprøvningen af Bayovac IBR Marker Vivum, batch WG4622 og vaccinebulk 77/V4392 blev forelagt.

Standardoperationsprocedurerne for kvalitetskontrol af vaccinebatcher blev forelagt.

Resultaterne af afprøvningen af forekomsten af BVD-virus i alle vaccinebatcher af Bayovac IBR Marker Vivum og Rhinobovin Marker Vivum blev forelagt.

De følgende batcher af Bayovac IBR Marker vivum og de tilsvarende af Rhinobovin Marker vivum var forurenede med BVD-virus:

Bayer Batch nr.	Hoechst Roussel Vet Batch nr.	Kontaminering	Approx. mængde BVD-virus pr. dosis som bestemt ved:	
			PCR	IPLA
Bulk 77/V4392				
WG4622		BVD-virus type 2	10 ^{4,9}	10 ²
VE4456	U056	BVD-virus type 2	10 ^{5,2}	n.d.
Andre bulk				
TV 3294		BVD-virus type 1	10 ^{1,6}	1*
TW3391	B045	BVD-virus type 1	10 ^{1,6}	1*
TX3607		BVD-virus type 1	10 ^{0,6}	1*
VB3914	U050	BVD-virus type 1	10 ^{1,6}	1*
VB3915		BVD-virus type 1	10 ^{1,6}	1*
VB4046		BVD-virus type 1	10 ¹	1*
VD4331		BVD-virus type 1	Under 1	1*
VE4422		BVD-virus type 1	10 ^{1,6}	1*

* kun i form af isoleret virus fra koncentrerede prøver.

De kalve, der blev anvendt til sikkerhedsafprøvningen, stammede fra en attesteret IBR-fri besætning, som rutinemæssigt blev vaccineret mod BVD. Den Europæiske Farmakopé kræver ikke prøvning for BVD-virus eller antistoffer i dyr, der anvendes til sikkerhedsafprøvning af det færdige produkt af levende IBR-vacciner.

Anvendelsen af kreaturer med et lavt niveau af antistoffer mod BVD-virus til sikkerhedsafprøvningen af det færdige produkt Bayovac IBR Marker Vivum og Rhinobovin Marker Vivum blev begrundet. Erfaringen har vist, at kalve, der ikke har en ELISA-titer af antistoffer mod BVD-virus, kan have en lav ($\leq 1:16$) titer af virus-neutraliserende antistoffer mod BVD-virus. Sådanne kalve anses imidlertid for at være fuldt modtagelige for BVD-virusinfektion.

Konkluderende finder CVMP det sandsynligt, at de identificerede sikkerhedsproblemer i de omhandlede konkrete tilfælde var forårsaget af anvendelsen af forurenede føtalt kalveserum ved fremstillingen af vaccinerne, hvilken igen kan skyldes en inadækvat inaktiveringsmetode, som derfor skal vies særlig opmærksomhed. Den nuværende kvalitetskontrol synes at være utilstrækkelig til at påvise BVD-virus. Udvalget finder det derfor nødvendigt, at der foretages en yderligere kvalitetskontrol på grundlag af PCR og IPLA med henblik på påvisning af BVD-virus.

Fremstilleren foreslår følgende ændringer:

- Gennemførelse af en ekstern tilsynsførende sagkyndigs anbefalinger.
- Tilføjelse af PCR og IPLA med henblik på påvisning af BVD-virus (som beskrevet i henholdsvis vedhæftningsbilag 40 (SO D-127) og vedhæftningsbilag 35 (SO D-076) til svarene på de udestående spørgsmål, der blev fremsendt til EMEA den 28. september 1999).
- Supplerende screening af det føtale kalveserum, der skal anvendes ved fremstillingen, for BVD-virus og antistoffer før gammabestråling (som beskrevet i vedhæftningsbilag 47 (SP-017) og vedhæftningsbilag 33 (SO D-020) til svarene på de udestående spørgsmål, der blev fremsendt til EMEA den 28. september 1999).
- Dannelse af ny production seed virus og production cell seed, der er fri for BVD-virus.
- Udvidelse og intensivering af kvalitetskontrollen vedrørende fravær af BVD-virus på forskellige trin i fremstillingsprocessen (produktionsvirus, produktionsceller, bulkvaccine, det færdige produkt) (som beskrevet i vedhæftningsbilag 37 (SO D-107) og i overensstemmelse med vedhæftningsbilag 44 (FC-IBML) til svarene på de udestående spørgsmål, der blev fremsendt til EMEA den 28. september 1999).

- Anvendelse af BVD-modtageligt kvæg til batchsikkerhedsafprøvningen (som beskrevet i vedhæftningsbilag 39 (SO D-123) til svarene på de udestående spørgsmål, der blev fremsendt til EMEA den 28. september 1999).

Tre repræsentative vaccinebatcher af Bayovac IBR-Marker Vivum, herunder working seed virus, den nye production seed virus, working cell seed, den nye production cell seed, samt føtalt kalveserum er blevet fremstillet og afprøvet i overensstemmelse med de foreslåede ændringer. Resultaterne af kvalitetskontrolafprøvningen opfyldte kravene. Der påvistes ingen BVD-virus på noget trin i produktionsprocessen. BVD-virus-genomindholdet viste en klar nedgang i løbet af fremstillingsprocessen. Der blev således ikke fundet indicier på formering af BVD-virus.

Testresultater:

Føtalt kalveserum γ-bestrålet (25 – 42 kGy)			
Serum	Resultater		
Testparametre	Grænser	Parti nr. V3852	Parti nr. P2233
Sterilitet	Ingen mikrobiel vækst	Ingen mikrobiel vækst	Ingen mikrobiel vækst
Fremmedstoffer	Ingen fremmedstoffer påviselige	Ingen fremmedstoffer påviselige	Ingen fremmedstoffer påviselige
Cytopatisk effekt (cpe)	Ingen cpe påviselig	Ingen cpe påviselig	Ingen cpe påviselig
Hemadsorption (ha)	Ingen ha påviselig	Ingen ha påviselig	Ingen ha påviselig
BVD-virus/IPLA	Negativ	Negativ	Negativ
BVD-virus/PCR	Sidst positiv ved fortynding 10^{-3}	Sidst positiv ved 10^{-3}	Sidst positiv ved 10^{-3}
Mycoplasma	Ingen mycoplasma påviselig	Ingen mycoplasma påviselig	Ingen mycoplasma påviselig
growth promotion	Skal opfyldes	Opfyldt	Opfyldt
BVD-virus type 1 antistoffer	< 1:16	< 1:2	< 1:2
BVD-virus type 2 antistoffer	< 1:16	< 1:3,5	< 1:2

Production Cell Stock (PCS)				
Testparametre	Grænser	Parti nr.: X5737	Parti nr.: X5883	Parti nr.: X5958
Mikroskopisk inspektion	Typisk for MDBK-celler	Opfyldt	Ikke oplyst	
Sterilitet	Ingen mikrobiel vækst	Ingen mikrobiel vækst	Ingen mikrobiel vækst	Ingen mikrobiel vækst
Mycoplasma	Ingen mycoplasma påviselig	Ingen mycoplasma påviselig	Ingen mycoplasma påviselig	Ingen mycoplasma påviselig

Fremmedstoffer	Ingen fremmedstoffer påviselige	Ingen fremmedstoffer påviselige	Ingen fremmedstoffer påviselige	Ingen fremmedstoffer påviselige
Cytopatisk effekt (cpe)	Ingen cpe påviselig	Ingen cpe påviselig	Ingen cpe påviselig	Ingen cpe påviselig
Hemadsorption (ha)	Ingen ha påviselig	Ingen ha påviselig	Ingen ha påviselig	Ingen ha påviselig
BVD-virus/IPLA	Negativ	Negativ	Negativ	Negativ
BVD-virus/PCR	Sidst positiv ved 10^{-4}	Sidst positiv ved 10^{-4}	Sidst positiv ved 10^{-1}	Sidst positiv ved 10^{-1}
Virus titer (lg TCID ₅₀ /ml)	≥ 7,0	Ikke oplyst	8,45	8,4

PRODUKT BATCHRESULTATER				
	Grænser	Batch nr. 990811	Batch nr. 990801	Batch nr. 990810
Sikkerhed	2/2 calves well	Opfyldt	Opfyldt	Opfyldt
Identitet	Komplet neutralisering	Opfyldt	Opfyldt	Opfyldt
Fremmedstoffer	Ingen cpe påviselig Ingen haemadsorption Ingen levende BVD-virus påviselig	Opfyldt Opfyldt Ingen levende BVD-virus påviselig	Opfyldt Opfyldt Ingen levende BVD-virus påviselig	Opfyldt Opfyldt Ingen levende BVD-virus påviselig
BVD-virus PCR	Sidst positiv ved fortynding 10^{-2}	Sidst positiv ved fortynding 10^{-1}	Sidst positiv ved fortynding 10^{-1}	Sidst positiv ved fortynding 10^{-1}
Mycoplasma	Ingen mycoplasma påviselig	Ingen mycoplasma påviselig	Ingen mycoplasma påviselig	Ingen mycoplasma påviselig
Sterilitet	Ingen mikrobiel vækst	Ingen mikrobiel vækst	Ingen mikrobiel vækst	Ingen mikrobiel vækst
Virus titer (TCID ₅₀ /hætteglas) styrke	*10 dosis hætteglas $10^{6.5} - 10^{8.0}$ *50 dosis hætteglas $10^{7.2} - 10^{8.7}$	$10^{7.0}$	$10^{7.8}$	$10^{6.9}$

Virus titer (TCID ₅₀ /dosis)	10 ^{5.5} – 10 ^{7.0}	10 ^{6.0}	10 ^{6.8}	10 ^{5.9}
Fugtighedsindhold	1 % - 3 %	2,15 %	1,9 %	1,8 %

De foreslåede ændringer af produktionsprocessen og kvalitetskontrolmetoden er fuldt vurderet og anses for tilstrækkeligt validerede.

OVERSIGT OVER SIKKERHEDSASPEKTER

Sekvenseringen i en BVD-virus type 2, der var det forurenende stof i Bayovac IBR-Marker Vivum, og sekvenseringen i en BVD-virus type 2 fra de første konkrete tilfælde i Nederlandene fandtes at matche fuldstændigt.

Signifikante kliniske sygdomstegn var i de mest typiske og alvorlige konkrete tilfælde appetitløshed, stærkt faldende mælkeproduktion, feber, næseflåd, diarré og større dødelighed. I forbindelse med post mortem-undersøgelser er der enten ikke rapporteret om makroskopiske læsioner eller læsionerne var ikke specifikke eller der blev rapporteret læsioner, der er specifikke for bovin virusdiarré (BVD).

Kliniske karakteristika fra de første konkrete tilfælde kunne reproducere ved vaccination af modtageligt kvæg med den pågældende kontaminede vaccinebatch (BVD-virus type 2).

Den nederlandske landbrugs- og gartneriorganisation (Land- en Tuinbouw-Organisatie, LTO) har anmodet omkring 45 000 kvægbrugere om at indberette ethvert dyresundhedsproblem, der måtte opstå efter IBR-vaccination, til "Gezondheidsdienst" (GD). Antallet af indberettede tilfælde steg til omkring 7 000. Af disse er hidtil kun 6 gået videre fra LTO til Bayer eller Hoechst.

Der kan ikke fremskaffes noget BVD-virusisolat fra de ovennævnte konkrete tilfælde. Syv ud af 40 undersøgte batcher af Bayovac IBR Marker Vivum fremstillet på basis af en anden vaccinebulk end 77/V4392 på grundlag af en IPLA karakteriseres som værende kontamineret med BVD-virus (< 10 viruspartikler pr. glas - kun efter en yderligere passage på cellekultur). Disse batcher mistænkes for at stå i forbindelse med de nyeste konkrete tilfælde i Nederlandene ('case 2'). Vaccination med 50 doser af den pågældende kontaminede vaccinebatch fremkaldte ingen infektion i modtageligt kvæg.

Alvorlige bivirkninger blev indberettet i 451 konkrete tilfælde i Nederlandene. Kun omkring 5% af disse tilfælde blev vurderet som havende en "sandsynlig/mulig relation" til Bayovac IBR Marker Vivum eller Rhinobovine Marker Vivum. De øvrige tilfælde blev klassificeret som "sandsynligvis ingen relation". En evaluering foretaget af veterinærsagkyndige på berørte bedrifter viste, at det i mange tilfælde ikke var muligt at fremskaffes data, der kunne understøtte en formodning om en sammenhæng med vaccinerne, eller at kvægbrugerne ikke var indstillet på at udlevere dem.

En uafhængig ekspert har vurderet dyresundhedssituationen på bedrifter, hvor besætningen var vaccineret med Bayovac IBR Marker Vivum og Rhinobovine Marker Vivum, og på sammenlignelige bedrifter, hvor kvæget ikke var IBR-vaccineret. De sygdomsproblemer, der opstod i de to grupper af bedrifter, var sammenlignelige.

Ifølge et uafhængigt udvalg af internationale BVD-eksperter er det vanskeligt at vurdere sandsynligheden for, at kvæg, der er vaccineret med IBR-vaccine, som er kontamineret med en lille mængde levende BVD-virus, angribes af sygdom, fordi der er flere forskellige faktorer, der er afgørende for, om BVD bryder ud eller ej.

CVMP konkluderede den 9. november 1999, at beviserne for en sammenhæng mellem disse 'case 2'-tilfælde og genstanden for den første indbringelse var usikre, og at CVMP's udtalelse udelukkende ville omhandle den oprindelige indbringelse.

BEGRUNDELSE FOR AT ANBEFALE ÆNDRINGER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSERNE:

Ud fra følgende betingelser:

- udvalget har behandlet indbringelsen i henhold til artikel 23a, stk. 2, i Rådets direktiv 81/851/EØF med senere ændringer, vedrørende sikkerhedsspørgsmål i forbindelse med anvendelsen af de produkter, der er anført i bilag II til udtalelsen;
- udvalget var enig om, at der var stor sandsynlighed for, at sikkerhedsproblemerne var forårsaget af kontamineret føtalt kalveserum, som var anvendt ved fremstillingen;
- udvalget var enig om, at der skal rettes særlig opmærksomhed mod den inaktiveringsmetode, der anvendes ved bestrålingen af føtalt kalveserum, og at der må kræves yderligere garantier for at sikre, at γ -bestrålingen af føtalt kalveserum bliver udført i overensstemmelse med EU-bestemmelserne;
- udvalget var enig om, at den nuværende kvalitetskontrol har været utilstrækkelig til at påvise BVD-virus;
- udvalget var enig om, at det er nødvendigt at ændre BVD-virus-afprøvningen;
- udvalget tilsluttede sig de ændringer, der er foreslået af indehaverne af markedsføringstilladelserne med henblik på at mindske risikoen for kontaminering og øge sandsynligheden for at kunne påvise kontaminering med BVD-virus;
- udvalget har vurderet kvalitetskontrollata vedrørende tre repræsentative batcher, der er fremstillet i overensstemmelse med de foreslåede foranstaltninger, og mener, at de nye kvalitetskontrolprøver må anses for at være fyldestgørende valideret;
- udvalget mener, at de foreslåede ændringer giver den nødvendige sikkerhed for, at risikoen for BVD-virus-kontaminering af færdigvarerne er minimal;
- udvalget har drøftet manglen på data vedrørende de alvorlige uønskede bivirkninger, der i anden omgang blev indberettet af Nederlandene ('case 2') og fastslået, at beviserne for en sammenhæng mellem disse og genstanden for den oprindelige indbringelse er usikre, og at CVMP's udtalelse udelukkende vil omhandle den oprindelige indbringelse.

anbefaler CVMP, at ændringerne af markedsføringstilladelserne for alle de i bilag II anførte produkter omfatter den nye fuldt evaluerede polymerasekædereaktion og peroxidaseimmunanalyse, supplerende screening af føtalt kalveserum for BVD-virus og antistoffer, udvidelse og intensivering af kvalitetskontrollen til sikring af fravær af BVD-virus på forskellige trin i fremstillingsprocessen og anvendelse af BVD-modtageligt kvæg i batchsikkerhedsafprøvningen.

Indehaverne af markedsføringstilladelserne skal forelægge de nationale kompetente myndigheder præcist den samme dokumentation (især SP-017, SO D-20, SO D-107, SO D-076, SO D-127, SO D-123 og FC-IBM, som er blevet fuldt vurderet og valideret af CVMP som støtte for de anbefalede ændringer) med henblik på indførelse af tilsvarende ændringer i de nationale markedsføringstilladelser.

Derudover skal fremstilleren garantere, at de metoder, der anvendes til inaktivering af føtalt kalveserum, som anvendes til fremstilling af virusstammer (virus seeds), celledammer (cell seeds) og færdigvarer, for så vidt angår de i bilag II anførte vacciner, fuldt ud opfylder kravene i Den Europæiske Farmakopé og EU-guidelinen vedrørende 'General requirements for the production and

control of live mammalian bacterial and viral vaccines for veterinary use' (bind 7 i bestemmelserne om lægemidler i Den Europæiske Union). Fremstilleren skal derfor inden den 15. april 2000 forelægge CVMP data vedrørende valideringsundersøgelserne af γ -bestrålingen af det ved fremstillingen anvendte føtale kalveserum, 1) som viser en reduktion af BVD-virus med mindst 10^6 og 2) som bestemmer den præcise strålingsdosis, som serummet har modtaget.

BILAG II

LISTE OVER LÆGEMIDLETS NAVNE, INDEHAVERE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSER, LÆGEMIDDELFORMER, STYRKER, INDGIVELSESVÆJE, EMBALLAGE OG PAKNINGSSTØRRELSER I MEDLEMSSTATERNE

Medlems stat	INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGS- TILLADELSE	Tilladelse år + antal	Handelsnavn	Styrke (mg)/ Lægemiddelform	Indgivelsesvej	Pakningsstørrelse/ Emballage
	Virksomhedens navn og adresse					
UK	Bayer AG Entwicklung PZII D-51368 Leverkusen Tyskland Tlf. nr. +49 2173 38 42 44 Fax nr. +49 2173 38 34 79	1999 10.2.99 Vm04895/4001	Bayovac IBR – Marker Vivum	Bovine Herpes Type I IBR Marker Virus gE Neg 10 ⁵ TCID ₅₀ (min) - 10 ⁷ TCID ₅₀ (max) Frysetørret levende virusvaccine med fortyndingsmiddel til rekonstituering	Intranasal eller/og intramuskulær	10 og 50 dosis glasflasker + glasflasker med 20 ml og 100 ml sterilt vand til injektion.
DE	Bayer AG Geschäftsbereich Tiergesundheit 51368 Leverkusen Tlf nr. 02173-38 42 44 Fax nr. 02173-38 34 79	1994 496a/93	Bayovac IBR – Marker Vivum	Pulver til injektion (frysetørret) + suspension	Intramuskulær eller intranasal	Hætteglas 10 doser, 50 doser
DE	Hoechst Roussel Vet Vertriebs GmbH Feldstraße 1a 85716 Unterschleißheim Tlf. nr. 089-31 00 60 Fax nr. 089-31 00 62 28	1995 37a/95	Rhinobovin Marker lebend	Pulver til injektion (frysetørret) + suspension	Intramuskulær eller intranasal	Hætteglas 10 doser, 50 doser
NL	Bayer B.V. Animal Health Energieweg 1 - Postbox 80 3641 RT Mijdrecht Nederlandene Tlf. nr. 0297-280666 Fax nr. 0297-284165	1995 13. februar REGNL 8427	Bayovac IBR – Marker Vivum			20 ml og 100 ml (50 doser)

NL (Medindehaver af tilladelsen)	Hoechst Roussel Vet NV Charleroisesteenweg 111-113 1060 Brussel Belgien Tlf. nr. 0032 2 533 42 43 Fax nr. 0032 2 533 43 55	1995 13. juni REGNL 8800	Rhinobovin Marker live			20 ml og 100 ml (50 doser)
LUX	Bayer Belgium s.a. 143, av. Louise B-1050 Bruxelles Tlf. nr. 32-2-535 66 47 Fax no 32-2-537 36 61	1996 V/442/96/01/04 76	Bayovac IBR – Marker Vivum	Virus herpétique bovin type 1 (BHV-1), souche Difivac (Virus IBR - Marker, gE- négatif), levende, svækket virus	Injicerbar opløsning	10 doser + opløsning 50 doser + opløsning
BE	Bayer NV Division Animal Health Contact Belgium: Dr Gevaert Regulatory Affairs Manager Benelux or Dr D'hoore (Bayer Animal Health Belgium) Tel no 32-2-5358837/32-2-5356647 Fax no 32-2-5373661	1995 187IS278F17	Bayovac IBR – Marker Vivum	Levende, gE-deleted vaccine mod IBR infektøs bovin rhinotracheitis		20 ml (10 doser) 100 ml (50 doser)
BE (Medindehaver af tilladelsen)	Hoechst Roussel Vet N.V. Benelux Contact Germany: Dr Kretzdorn Tlf. nr. 49-2173384244 Fax nr. 49-2173383479 Kontaktperson i Belgien: Dr Lens General Manager Hoechst Roussel Vet NV Benelux Tlf nr. 32-2-5334243 Fax nr. 32-2-5334355	1995 1293IS43F17	Rhinobovin Marker live	Levende, gE-deleted vaccine mod IBR infektøs bovin rhinotracheitis		20 ml (10 doser) 100 ml (50 doser)

ES	Quimica Farmaceutica Bayer, S.A. (Division TG) C/Calabria, 268 Barcelona 08080 Tlf nr. 0034-93-495 6500 Fax nr. 0034-93-322 5413	1994 9381	Bayovac IBR – Marker Vivum	Pulver og solvens til injektionsvæske, suspension 10^5 DICT ₅₀ (Min) 10^7 DICT ₅₀ (Max) pr. Dosis	Intramuskulær Intranasal	Hætteglas med 10 og 50 doser
ES	Hoechst Roussel Vet. Ronda General Mitre, 72-74 08017 Barcelona Tlf. nr. 0034-93-306 8113 Fax nr. 0034-93-414 5870	1996 9419	Rhinobovin Marker Viva	Pulver og solvens til injektionsvæske, suspension 10^5 DICT ₅₀ (Min) 10^7 DICT ₅₀ (Max) pr. Dosis	Intramuskulær Intranasal	Hætteglas med 10 og 50 doser
IT	Bayer S.p.A. Viale Certosa 126 20156 Milano Tlf. nr. 0039-02-39781 Fax nr. 0039-02-3978 2303	1995 100401013 (10 doser) 100401025 (50 doser)	Bayovac IBR – Marker Vivum	Levende, gE-deleted vaccine mod IBR infektøs bovin rhinotracheitis	Intranasal og/eller intramuskulær inokulation	Glasflasker med 10 doser og 50 doser af frysetørret produkt og glasflasker med henholdsvis 20 ml og 100 ml solvens
IT	Hoechst Roussel Vet S.r.l. Piazzale Tur 5 20149 Milano Tlf. nr. 0039-02-345 4981 Fax nr. 0039-02-345 49826	1996 102186018 (10 doser) 102186020 (50 doser)	Rhinobovin Marker Attenuato	Levende, gE-deleted vaccine mod IBR infektøs bovin rhinotracheitis	Intranasal og/eller intramuskulær inokulation	Glasflasker med 10 doser og 50 doser af frysetørret produkt og glasflasker med henholdsvis 20 ml og 100 ml solvens

PT	Hoechst Roussel Vet. Products Para Saude Animal Ldc. Estrada Nacional No. 249 Km 14,2 Apartado 144 2626 Mem Martins Codex Tlf nr. 351-21-9269883/9269711 Fax nr. 351-21-9202231	National myndighed 2.8.96 Nr. 552/96 Dev	Rhinobovin viva Marcada	Herpes Virus Bov Tipo 1 (Min) 10^5 DICT ₅₀ Estirpe Dicivac do Virus IBR gE – (Max) 10^7 DICT ₅₀	Intranasal Intramuskulær	Hætteglas med 10 og 50 doser
IR	Bayer Ireland Ltd., Chapel Lane, Swords, Co. Dublin, Irland Tlf nr. 353-1-8132222 Fax nr. 353-1-8132288	Licence No. AR8/005/01+02 Udstedelsesdato 19/01/98 Udløbsdato 27/09/99	Bayovac IBR – Marker Vivum	Bovine Herpes Type I 10^5 TCID ₅₀ IBR Marker Virus gE Neg 10^2 TCID ₅₀ Frysetørret levende virusvaccine med fortyndingsmiddel til rekonstituering	Intranasal eller/og intramuskulær	10 eller 50 dosis glas- flasker + glasflasker med 20 ml og 100 ml sterilt vand til injektion.

BILAG III
PRODUKTRESUME

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

Se bilag II.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Aktivt stof

Bovin Herpes virus type 1 (BHV-1),
Difivac stamme (IBR-Marker virus, gE-negativ),
levende, svækket virus.

Min. $10^{5,0}$ - max. $10^{7,0}$ TCID₅₀.

Hjælpestoffer

Stabilisator:

Dextran 60	4,8
mg	
Glycin	1,2
mg.	

pH-stabilisator: HEPES Na	1 mg.
---------------------------	-------

3. LÆGEMIDDELFORM

Frysetørret produkt, gulligt til hvidt lyophilisatogsolvens (vand til injektionsvæske) klar farveløs opløsning
til intranasal og/eller intramuskulær anvendelse.

4. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

4.1 Farmakologiske egenskaber

Den Bovine Herpes virus type 1 (BHV-1), Difivac stamme (IBR-Marker virus, gE-negativ) er blevet svækket ved gentagne passager i bovine cellekulturer. Efter yderligere passager i bovine cellekulturer kunne en BHV-1 stamme isoleres ved gentagne enkelt-lags oprensninger, hvor hele gen kodningen for det virus-strukturerede glykoprotein gE mangler. På grund af denne gen udrensning er viruspartiklerne i IBR-Marker Vaccine MLV helt fri for glykoproteinet gE. Dette forhold er årsag til, at vaccine virus og de efter vaccination dannede antistoffer klart kan differentieres fra de naturligt forekomne virusstammer og deres antistoffer ved henholdsvis den genetiske profil og ved hjælp af serologiske metoder. BHV-1 gE-udrensede mutanter danner antistof, men udviser en reduceret virulens.

4.2 Immunologiske egenskaber

Vaccinen medfører udvikling af immunitet hos kvæg overfor kliniske symptomer på luftvejsinfektion forårsaget af Infektøs Bovin Rhinotracheitis (IBR) virus. Ved en efterfølgende infektion vil de kliniske symptomer være signifikant reduceret både i intensitet og i varighed, ligesom titrene og perioden hvor der udskilles virus vil være signifikant reduceret. Som gældende for andre vacciner, vil vaccination med vaccinen måske ikke fuldstændig forebygge IBR virus infektion, men nedsætte risikoen for infektion. Hos vaccinerede kreaturer inducerer vaccinen MLV antistoffer der kan påvises ved serumneutralisations test og ved konventionel ELISA test-metoder. Ved hjælp af et specifik test-kit kan disse antistoffer differentieres pga mangel på antistof mod gE fra antistoffer fra naturligt inficerede dyr og antistoffer fra dyr vaccineret med konventionelle vacciner.

Terapeutisk klassifikation:

ATCvet code:

5. KLINISKE OPLYSNINGER

5.0 Dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Kvæg.

5.1 Indikationer

Aktiv immunisering af kreaturer mod luftvejsinfektioner forårsaget af Infektøs Bovin Rhinotracheitis (IBR) virus. Vaccinerede dyr kan differentieres fra naturligt inficerede dyr på grund af markør effekten, med mindre dyret tidligere har været vaccineret med en konventionel IBR vaccine eller tidligere har været naturligt inficerede med IBR virus.

5.2 Kontraindikationer

Syge dyr og dyr med en svær parasit-infestation bør ikke vaccineres.

5.3 Bivirkninger

Efter parenteral injektion kan der i meget sjældne tilfælde optræde mindre forbigående hævelser på injektionsstedet.

Efter intranasal vaccination kan der i sjældne tilfælde ses svag kortvarig, serøst næseflåd.

5.4 Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen

Ingen

5.5 Drægtighed og diegivning

Ingen særlige forholdsregler nødvendige.

5.6 Interaktionen med andre lægemidler og andre former for interaktion

Brug af immunosuppressive substanser så som corticosteroider bør undgås i en periode på 7 dage før og 7 dage efter vaccinationen, da de kan indvirke på udviklingen af immunitet.

Interferon følsomme produkter bør ikke bruges intranasalt de første 5 dage efter intranasal vaccination.

5.7 Dosering og indgivelsesmåde

Dosis til kvæg ældre end 2 uger, er 2 ml færdig vaccine indgivet intranasalt eller intramuskulært.

Det frysetørrede produkt bør færdiggøres lige før brug. For at færdiggøre vaccinen overføres ca. en fjerdedel af solvensen til lyophilisatet med en steril sprøjte, omryst, og bring det derefter tilbage til den resterende solvens.

Sprøjter og kanyler, der bruges til indgivelse af vaccinen, må ikke være steriliserede af kemiske desinfektionsmidler, da vaccinen herved kan svækkes.

Vaccinen indgives aseptisk intramuskulært (2 ml) eller sprayes ind i næsen (1 ml i hvert næsebor, under indånding) med den vedlagte spray-applikator. Når vaccinen først er opløst, forbliver den effektiv i max. 8 timer, hvis produktet er trukket sterilt op og vaccinen opbevares afkølet.

Vaccinationsprogrammet består af basis-immunisering og boostervaccinationer.

Basis-immunisering:

To doseringer à 2 ml (1 dosis) med 3-5 ugers mellemrum.

Boostervaccinationer:

1 dosis (2 ml) med 6 måneders mellemrum.

Kalve kan vaccineres fra deres 3. leveuge uanset status af maternelle antistoffer. Den første vaccination skal gives intranasalt, efterfulgt af den anden som gives intramuskulært. Disse kalve skal have deres første boostervaccine i en alder af 6 måneder.

Kreaturer ældre end 3 måneder – f. eks. fedekalve, kødkvæg, drægtige kvier og køer vaccineres med 2 intramuskulære vaccinationer med 3-5 ugers mellemrum. Dette vil inducere en immunitet, som varer i 6 måneder. Boostervaccinationer foretages hver 6. måned. Kødkvæg og fedekalve vaccineres fortrinsvis lige før de sættes på stald (sættes sammen) eller ved overførsel til nye grupper.

For at stimulere lokal immunitet gives første vaccination intranasalt til IBR inficeret kvæg, eller kvæg i risiko for smitte – inklusive drægtige køer og kvier –

Revaccinationen gives intramuskulært. Det anbefales at vaccinere alle kreaturer i besætningen.

5.8 Overdosering

Ikke optegnet.

5.9 Særlige advarsler for hver dyreart

Ingen

5.10 Tilbageholdelsestid

Ingen

5.11 Særlige forsigtighedsregler for personer, som indgiver lægemidlet til dyr

Ingen

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Uforlideligheder

Ikke optegnet

6.2 Opbevaringstid

Uåbnet produkt: 30 måneder.

Anbrudt beholder: Hvis produktet er trukket aseptisk fra det anbrudte hætteglas og hvis vaccinen holdes afkølet kan den bruges indenfor max. 8 timer.

6.3 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares ved 2°C-8°C, beskyttet mod frost, varme og lys.

6.4. Emballage

Hætteglas med 10/50 doser frysetørret produkt og hætteglas med 20/100 ml solvens.

6.5. Særlige forsigtighedsregler vedrørende bortskaffelse af rester eller evt. affald

Ikke optegnet. Specielle krav efter nationale forskrifter.

7. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER FOR SALG, UDLEVERING OG/ELLER BRUG

8. REGISTRERINGSINDEHAVER

9. MARKEDSFØRINGSTILLADELSE NR.

10. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

11. REVISION AF PRODUKTRESUMÉ