

ANHANG I

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN DER EMEA UND BEGRÜNDUNG ZUR ÄNDERUNG DER GENEHMIGUNGEN FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN DER EMEA

ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG

Anfang 1999 meldeten die Niederlande Feldprobleme bei Rindern in Verbindung mit einer hohen Sterblichkeitsrate. Zunächst wurde vermutet, daß die Fälle in Verbindung mit Bayovac IBR Marker Vivum und später auch mit Rhinobovin Marker Vivum stehen. Beide Produkte haben aufgrund des gemeinsamen Inverkehrbringens verschiedene Namen, weisen jedoch dieselbe Zusammensetzung auf. Am 9. März 1999 gaben die Niederlande eine Warnung an alle Mitgliedsstaaten aus. Es wurde ferner auch ein Fall aus Italien bekannt, von dem angenommen wird, daß er mit Rhinobovin Marker Vivum in Zusammenhang steht.

Die ersten offiziell gemeldeten niederländischen, in der Praxis beobachteten Erkrankungsfälle (12-13 Herden) wurde mit einer Charge von Bayovac IBR Marker Vivum (WG4622) in Verbindung gebracht, die ferner die einzige Bayovac IBR Marker Vivum – Charge war, die in den Niederlanden zu diesem Zeitpunkt vermarktet wurde. Der einzige, in einem anderen EU-Mitgliedsstaat (Italien) gemeldete Fall stand unter Verdacht, mit einer Charge von Rhinobovin Marker Vivum (02U056) zusammenzuhängen. Beide Chargen stammten aus dem selben Impfstoffbulk (77/V4392).

Bei später aufgetretenen, in den Niederlanden in der Praxis beobachteten Erkrankungsfällen ("Fall 2") ging man davon aus, daß diese mit anderen Chargen von Bayovac IBR Marker Vivum und Rhinobovin Marker Vivum in Verbindung stehen, die nicht aus diesem Impfstoffbulk stammten. Der CVMP hat jedoch am 9. November 1999 entschieden, daß die Beweise, die diese "Fall 2"-Beschwerden mit dem Inhalt des ursprünglichen Verfahrens in Zusammenhang bringen, nicht schlüssig sind. Aus diesem Grund beschränkt sich das Gutachten des CVMP ausschließlich auf das ursprüngliche Verfahren.

ÜBERBLICK ÜBER DIE ANALYTISCHEN ASPEKTE

Die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) für die Prüfung des Rohmaterials ist in einer Standardarbeitsanweisung (SOP) beschrieben. Die Validierung der PCR-Methode (Empfindlichkeit, Spezifität und Reproduzierbarkeit) wurde vorgelegt. Der ursprüngliche „Immuno Peroxidase Linked Assay“ (IPLA) ist ausführlich in einer SOP beschrieben und hinreichend validiert.

Aufgrund der eingeschränkten Verfügbarkeit* von Master seed virus (MSV) und Master cell seed (MCS) konnten nur Working seed virus (WSV) sowie Working cell seed (WCS) von Bayovac IBR Marker Vivum und Rhinobovin Marker Vivum erneut, mittels IPLA und PCR, auf das Freisein von BVD-Virus untersucht werden.

Es wurde keine Kontamination der Working seeds WSV ELR522M1D und WCS-ELR510A125/WCS-ELR510A127 mit BVD-Virus festgestellt. Die MSV, WSV, MCS und WCS wurden als Quelle der Impfstoffkontamination mit BVD-Virus ausgeschlossen.

Die Inhaltsstoffe biologischen Ursprungs, die bei der Herstellung von Bayovac IBR Marker Vivum und Rhinobovin Marker Vivum verwendet wurden, sind fetales Kälberserum und Trypsin. Das bei der Herstellung verwendete Trypsin wird bei einem pH-Wert von weniger als 2 inkubiert und zusätzlich mit Gammastrahlen bestrahlt. Daten zur Untersuchung von Chargen an fetalem Kälberserum wurden vorgelegt.

Die Kälberserumcharge HyClone AFA4774 war zuvor untersucht und gemäß den EU-Leitlinien und den bundesstaatlichen Bestimmungen der USA als frei von BVD-Virus zertifiziert worden. Eine erneute Bewertung ergab jedoch, daß das Vorhandensein eines relativ hohen Spiegels an BVD-Antikörpern in diesem Serum das Vorhandensein des kontaminierenden BVD-Virus überdeckte und

* Ein Großteil von Master cell seed, Working cell seed und Master seed virus wurde in einem Forschungsprojekt verbraucht.

dessen Vermehrung begrenzte. Mit Hilfe von FPLC (Fast Protein Liquid Chromatography)-Aufbereitung und Ultrafiltration zur Aufkonzentrierung des Virus und zur Eliminierung der Antikörper wurden in dieser Charge lebende BVD-Viren der Typen 1 und 2 festgestellt. Diese Serumcharge wurde zur Etablierung von 2 Chargen an Production seed virus (PSV), V4602 und P1641, , sowie von 6 Chargen an Production cell seed (PCS) verwendet, die alle für die Herstellung der Impfstoffen eingesetzt wurden.

Bei der Herstellung von Impfstoffbulk 77/V4392, aus dem die Charge WG4622, die Parallelcharge von Bayovac IBR-Marker Vivum und Rhinobovin Marker Attenuato, Charge 02U056, stammen, wurden PSV P1641 und PCS V4028 verwendet.

Außer fetalem Kälberserum wurde kein anderes Serum in der Herstellung eingesetzt.

Flußdiagramme der Herstellung und Prüfung von Bayovac IBR-Marker Vivum, Charge WG4622, und des Impfstoffbulks 77/V4392 wurden vorgelegt. Die Original-Chargendokumentation wurde eingereicht.

Die Möglichkeit einer allgemeinen BVD-Kreuzkontamination wurde untersucht, jedoch als höchst unwahrscheinlich eingestuft. Jedoch gab es eine zeitliche Übereinstimmung der Produktion von IBR Marker Vivum und eines BVD-Impfstoffs vom Virustyp 2, obgleich diese in unterschiedlichen, nahegelegenen Anlagen mit unterschiedlichem Personal hergestellt wurden. Die Sequenz des BVD-Impfstoffvirus vom Typ 2 scheint sich von derjenigen der BVD-Kontaminante des Typs 2 von Bayovac IBR Marker Vivum, einem BVD-Virus Typ 2, aus einem der frühen niederländischen in der Praxis beobachteten Erkrankungsfälle sowie einem BVD-Referenzvirus zu unterscheiden.

Darüber hinaus wurden nur andere inaktivierte Produkte in diesem Herstellungsbetrieb hergestellt: Bayovac IBR Marker inactivatum/Rhinobovin Marker inactivatum, Baypamun sowie Impfstoffe gegen die Maul- und Klauenseuche. Für alle diese Mittel wird dasselbe Inaktivierungsverfahren wie für Bayovac IBR Marker Vivum/Rhinobovin Marker Vivum angewendet, welches hinsichtlich des BVD-Virus bewertet wurde.

Die Standardarbeitsanweisungen, die die Isolierungs- und Hygienemaßnahmen für die Produktionsanlagen des Herstellungsbetriebs zur Vermeidung einer BVD-Virus-Kreuzkontamination der Produkte beschreiben, wurden eingereicht.

Der vollständige Bericht der letzten offiziellen GMP-Inspektion (13.7.1998) wurde vorgelegt. Den Empfehlungen des Inspektors wurde sofort oder gemäß einem vereinbarten Zeitplan Folge geleistet.

Die vollständigen Berichte des externen Beraters (15.4.1999/4.6.1999) wurden vorgelegt. Die Empfehlungen des externen Beraters wurden ebenfalls umgesetzt.

Die Originaldokumentation hinsichtlich der Untersuchungen zur Qualitätskontrolle von Bayovac IBR Marker Vivum, Charge WG4622, und Impfstoffbulk 77/V4392 wurde vorgelegt.

Die Standardarbeitsanweisungen der Untersuchungen zur Qualitätskontrolle der Impfstoffchargen wurden vorgelegt.

Die Ergebnisse der Prüfung auf das Vorhandensein von BVD-Virus-Kontaminanten für alle Impfstoffchargen von Bayovac IBR Marker Vivum und Rhinobovin Marker Vivum wurden eingereicht.

Die folgenden Chargen von Bayovac IBR Marker Vivum und dem entsprechenden Rhinobovin Marker Vivum waren mit dem BVD-Virus kontaminiert:

Bayer - Chargennr.	Hoechst Roussel Vet.-Chargennr.	Kontamination	Ungefähre Menge des BVD-Virus pro Dosis wie festgestellt durch:	
			PCR	IPLA
Bulk 77/V4392				
WG4622		BVD Virus Typ 2	10 ^{4,9}	10 ²
VE4456	U056	BVD Virus Typ 2	10 ^{5,2}	n.v.
Andere Bulks:				
TV 3294		BVD Virus Typ 1	10 ^{1,6}	1*
TW3391	B045	BVD Virus Typ 1	10 ^{1,6}	1*
TX3607		BVD Virus Typ 1	10 ^{0,6}	1*
VB3914	U050	BVD Virus Typ 1	10 ^{1,6}	1*
VB3915		BVD Virus Typ 1	10 ^{1,6}	1*
VB4046		BVD Virus Typ 1	10 ¹	1*
VD4331		BVD Virus Typ 1	Weniger als 1	1*
VE4422		BVD Virus Typ 1	10 ^{1,6}	1*

* Der Virus wurde nur aus konzentrierten Proben isoliert.

Die in den Sicherheitsprüfungen eingesetzten Kälber stammten aus einer zertifizierten IBR-freien Rinderherde, die routinemäßig gegen BVD geimpft wurde. Das Europäische Arzneibuch verlangt keine Untersuchung der für die Sicherheitsprüfung von IBR-Lebendimpfstoff-Fertigerzeugnissen von verwendeten Tiere auf BVD-Viren oder Antikörper.

Die Verwendung von Rindern mit einem niedrigen Antikörperspiegel gegen BVD-Virus bei den Sicherheitstests der Fertigerzeugnisse von Bayovac IBR Marker Vivum und Rhinobovin Marker Vivum war gerechtfertigt. Die Erfahrung hat gezeigt, daß Kälber, die keinen ELISA-Titer von Antikörpern gegen BVD-Virus haben, einen niedrigen ($\leq 1:16$) Titer an virusneutralisierenden Antikörpern gegen das BVD-Virus aufweisen können. Nichtsdestotrotz werden solche Kälber als uneingeschränkt empfänglich für eine BVD-Virusinfektion angesehen.

Der CVMP kommt zu dem Schluß, daß die Sicherheitsprobleme bei der Praxisanwendung höchstwahrscheinlich aufgrund der Verwendung von kontaminiertem fetalem Kälberserum bei der Herstellung zustande kamen, möglicherweise verursacht durch die Unzulänglichkeit der angewandten Inaktivierungsverfahren, die daher besondere Beachtung verdienen. Die gegenwärtige Qualitätskontrolle erscheint für den Nachweis von BVD-Virus unzulänglich zu sein. Daher werden zusätzliche Qualitätskontrollen mittels PCR und IPLA für erforderlich erachtet.

Der Hersteller schlägt die folgenden Hauptänderungen vor:

- Die Umsetzung der Empfehlungen eines externen Inspektionsexperten.
- Die Kombination von PCR und IPLA zum Nachweis von BVD-Virus (wie jeweils in Anlage 40 (SO D-127) und Anlage 35 (SO D-076) zu den Antworten auf die ausstehenden Fragen, die der EMEA am 28. September 1999 übersandt wurden, beschrieben).
- Darüber hinaus die Untersuchung des bei der Herstellung einzusetzenden fetalen Kälberserums auf BVD-Virus und auf Antikörper, bevor das Kälberserum einer Gammabestrahlung unterzogen wird (wie in Anlage 47 (SP-017) und Anlage 33 (SO D-020) zu den Antworten auf die ausstehenden Fragen, die der EMEA am 28. September 1999 übersandt wurden, beschrieben).
- Das Anlegen von neuem, BVD-Virus freiem Production Seed Virus und Production Cell Seed.
- Die Ausweitung und Intensivierung der Qualitätskontrolle in bezug auf das Freisein von BVD-Virus auf verschiedenen Herstellungsstufen (Production Virus, Production Cells, Impfstoffbulk, Fertigerzeugnis) (wie in Anlage 37 (SO D-107) beschrieben und in Übereinstimmung mit Anlage 44 (FC-IBML) zu den Antworten auf die ausstehenden Fragen, die der EMEA am 28. September 1999 übersandt wurde).

- Die Verwendung von BVD-empfindlichen Rindern für die Chargensicherheitsprüfung (wie in Anlage 39 (SO D-123) zu den Antworten auf die ausstehenden Fragen, die der EMEA am 28. September 1999 übersandt wurde, beschrieben).

Drei repräsentative Impfstoffchargen von Bayovac IBR-Marker Vivum einschließlich Working Seed Virus, neuem Production Seed Virus, Working Cell Seed, neuem Production Cell Seed sowie fetalen Kälberserum wurden entsprechend den vorgeschlagenen Änderungen hergestellt und geprüft. Die Ergebnisse der Qualitätskontrollprüfung erfüllten die Anforderungen. Auf keiner Produktionsstufe wurde BVD-Virus festgestellt. Der Gehalt an BVD-Virus Genom zeigte, wie gefordert, eine deutliche Abnahme während des gesamten Produktionsprozesses hinweg. Es gab also keinen Hinweis auf eine Vermehrung von BVD-Virus.

Die Testergebnisse waren wie folgt:

Fetales Kälberserum γ-bestrahlt (25 – 42 kGy)			
	Ergebnisse		
Testparameter	Anforderung	Chargen-nr.: V3852	Chargen-nr.: P2233
Sterilität	kein mikrobielles Wachstum	kein mikrobielles Wachstum	kein mikrobielles Wachstum
Fremdstoffe	keine Fremdstoffe nachweisbar	keine Fremdstoffe nachweisbar	keine Fremdstoffe nachweisbar
zytopathischer Effekt (cpe)	kein cpe nachweisbar	kein cpe nachweisbar	kein cpe nachweisbar
HämadSORption (ha)	keine ha nachweisbar	keine ha nachweisbar	keine ha nachweisbar
BVD-Virus/IPLA	negativ	negativ	negativ
BVD-Virus/PCR	zuletzt positiv bei Verdünnung 10^{-3}	zuletzt positiv bei Verdünnung 10^{-3}	zuletzt positiv bei Verdünnung 10^{-3}
Mykoplasma	keine Mykoplasmen nachweisbar	keine Mykoplasmen nachweisbar	keine Mykoplasmen nachweisbar
Wachstumsförderung	muß die Bedingungen erfüllen	Bedingungen erfüllt	Bedingungen erfüllt
BVD-Virus Typ 1 - Antikörper	< 1:16	< 1:2	< 1:2
BVD-Virus Typ 2 - Antikörper	< 1:16	< 1:3,5	< 1:2

Produktionszellbestand (PCS)				
Testparameter	Anforderungen	Chargen-nr.: X5737	Chargen-nr.: X5883	Chargen-nr.: X5958
mikroskopische Untersuchung	typisch für MDBK-Zellen	Bedingungen erfüllt	nicht vorhanden	nicht vorhanden
Sterilität	kein mikrobielles Wachstum	kein mikrobielles Wachstum	kein mikrobielles Wachstum	kein mikrobielles Wachstum
Mykoplasma	keine Mykoplasmen nachweisbar	keine Mykoplasmen nachweisbar	keine Mykoplasmen nachweisbar	keine Mykoplasmen nachweisbar

Fremdstoffe	keine Fremdstoffe nachweisbar	keine Fremdstoffe nachweisbar	keine Fremdstoffe nachweisbar	keine Fremdstoffe nachweisbar
zytopathischer Effekt (cpe)	kein cpe nachweisbar	kein cpe nachweisbar	kein cpe nachweisbar	kein cpe nachweisbar
HämadSORption (ha)	keine ha nachweisbar	keine ha nachweisbar	keine ha nachweisbar	keine ha nachweisbar
BVD-Virus/IPLA	negativ	negativ	negativ	negativ
BVD-Virus/PCR	zuletzt positiv bei Verdünnung 10^{-4}	zuletzt positiv bei Verdünnung 10^{-4}	zuletzt positiv bei Verdünnung 10^{-1}	zuletzt positiv bei Verdünnung 10^{-1}
Virustiter (lg GKID ₅₀ /ml)	≥ 7,0	nicht vorhanden	8,45	8,4

PRODUKTCHARGENERGEBNISSE				
	Anforderungen	Chargen- nummer: 990811	Chargen- nummer: 990801	Chargen- nummer: 990810
Sicherheit	2/2 Kälber gesund	Bedingung erfüllt	Bedingung erfüllt	Bedingung erfüllt
Identität	vollständige Neutralisierung	Bedingungen erfüllt	Bedingungen erfüllt	Bedingungen erfüllt
Fremdstoffe	kein cpe nachweisbar	Bedingungen erfüllt	Bedingungen erfüllt	Bedingungen erfüllt
	keine HämadSORption	Bedingungen erfüllt	Bedingungen erfüllt	Bedingungen erfüllt
	kein lebendes BVD-Virus nachweisbar	kein lebendes BVD-Virus nachweisbar	kein lebendes BVD-Virus nachweisbar	kein lebendes BVD-Virus nachweisbar
BVD-Virus PCR	zuletzt positiv bei Verdünnung 10^{-2}	zuletzt positiv bei Verdünnung 10^{-1}	zuletzt positiv bei Verdünnung 10^{-1}	zuletzt positiv bei Verdünnung 10^{-1}
Mykoplasma	keine Mykoplasmen nachweisbar	keine Mykoplasmen nachweisbar	keine Mykoplasmen nachweisbar	keine Mykoplasmen nachweisbar
Sterilität	kein mikrobielles Wachstum	kein mikrobielles Wachstum	kein mikrobielles Wachstum	kein mikrobielles Wachstum
Virustiter (GKID ₅₀ /Durchstichflasche) für folgende Darreichungen*	*Durchstich- flasche à 10 Dosen $10^{6,5} - 10^{8,0}$ *Durchstich- flasche à 50 Dosen $10^{7,2} - 10^{8,7}$	$10^{7,0}$	$10^{7,8}$	$10^{6,9}$
Virustiter (GKID ₅₀ /Dosis)	$10^{5,5} - 10^{7,0}$	$10^{6,0}$	$10^{6,8}$	$10^{5,9}$
Feuchtigkeitsgehalt	1 % - 3 %	2,15 %	1,9 %	1,8 %

Die vorgeschlagenen Änderungen der Produktions- und Qualitätskontrolle sind vollständig untersucht worden und werden als hinreichend validiert angesehen.

ÜBERSICHT ÜBER DIE SICHERHEITSASPEKTE

Eine vollständige Übereinstimmung der Sequenz einer BVD-Virus Typ 2-Kontaminante von Bayovac IBR-Marker Vivum und der Sequenz eines BVD-Virus Typ 2 bei den ersten niederländischen in der Praxis beobachteten Erkrankungsfällen wurde festgestellt.

Die auffallendsten klinischen Krankheitszeichen bei den typischsten und schwersten in der Praxis beobachteten Erkrankungsfällen waren: Anorexie, Rückgang der Milchleistung, Fieber, nasaler Ausfluß, Diarrhöe und Tod. Bei Post-mortem-Untersuchungen wurden entweder keine makroskopischen oder unspezifische Läsionen berichtet oder in anderen Fällen Läsionen, die auf BVD (bovine Virusdiarrhöe) schließen ließen.

Die klinischen Merkmale der ersten in der Praxis beobachteten Erkrankungsfälle konnten durch die Impfung von empfänglichen Rindern mit der (mit BVD-Virus vom Typ 2) kontaminierten Impfstoffcharge reproduziert werden.

Die niederländische Organisation für Landwirtschaft und Gartenbau (Land- en Tuinbouw-Organisatie, LTO) hat ca. 45 000 Rinderhalter aufgefordert, dem "Gezondheidsdienst" (GD) alle nach einer IBR-Impfung auftretende Gesundheitsprobleme zu melden. Die Anzahl der gemeldeten Fälle stieg auf ungefähr 7 000. Von diesen Fällen wurden bisher nur 6 von der LTO an Bayer oder Hoechst weitergeleitet.

Es stehen keine BVD-Virusisolate aus den zuletzt gemeldeten in der Praxis beobachteten Erkrankungsfällen zur Verfügung. Sieben von 40 mittels IPLA untersuchten Bayovac IBR Marker Vivum-Chargen, die aus anderen Impfstoffbulks als Bulk 77/V4392 stammen, wurden als mit BVD-Virus kontaminiert gemeldet (< 10 Viruspartikel pro Durchstichflasche: nur einer zweiten Zellkulturpassage). Diese Chargen stehen im Verdacht, mit den jüngeren, in den Niederlanden in der Praxis beobachteten Erkrankungsfällen ("Fall 2") in Verbindung zu stehen. Eine Impfung mit 50 Dosen einer derart kontaminierten Impfstoffcharge hat nicht zu einer Infektion bei empfänglichen Rinder geführt.

In 451 niederländischen in der Praxis beobachteten Erkrankungsfällen wurden schwerwiegende Nebenwirkungen gemeldet. Nur ungefähr 5% dieser Fälle wurden hinsichtlich der Verabreichung von Bayovac IBR Marker Vivum oder Rhinobovin Marker Vivum als bewertet "Zusammenhang wahrscheinlich/möglich" . Die anderen Fälle wurden mit "Zusammenhang unwahrscheinlich" eingestuft. Eine Untersuchung von betroffenen Betrieben durch Tierärzte ergab, daß häufig keine Daten vorhanden waren, die eine Beziehung zu den Impfstoffen stützen bzw. daß die Landwirte nicht bereit waren, diese Daten bereitzustellen.

Ein unabhängiger Experte beurteilte den Gesundheitszustand der Tiere auf Betrieben, in denen mit Bayovac IBR Marker Vivum und Rhinobovin Marker Vivum geimpft wurde, und vergleichbaren Betrieben, in denen nicht mit dem IBR-Impfstoff geimpft wurde. Die gesundheitlichen Probleme beider Gruppen waren vergleichbar.

Gemäß einer unabhängigen Kommission internationaler BVD-Experten ist die Bewertung der Wahrscheinlichkeit, daß Rinder, die mit einem mit einer geringen Menge an lebendem BVD-Virus kontaminierten IBR-Impfstoff geimpft wurden, daran erkranken, schwierig, da verschiedene Faktoren eine Rolle dabei spielen, ob BVD ausbricht oder nicht.

Der CVMP kam am 9. November 1999 zu dem Schluß, daß die Beweise, die diese "Fall 2"-Beschwerden mit dem Gegenstand des ursprünglichen Verfahrens in Zusammenhang bringen, nicht schlüssig sind, und daß sich das Gutachten des CVMP daher ausschließlich auf das ursprüngliche Verfahren beschränkt.

BEGRÜNDUNGEN FÜR DIE EMFEHLUNG ZUR ÄNDERUNG DER GENEHMIGUNGEN FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN:

In Erwägung nachstehender Gründe:

- der Ausschuß prüfte das gemäß Artikel 23a Absatz 2 der Richtlinie 81/851/EWG des Rates, einschließlich Änderungen, beantragte Verfahren in bezug auf die Sicherheitsprobleme im Hinblick auf die Verwendung der in Anhang II dieses Gutachtens aufgeführten Produkte;
- der Ausschuß stimmte überein, daß die Sicherheitsprobleme mit großer Wahrscheinlichkeit durch das bei der Herstellung verwendete fetalen Kälberserum entstanden sind;
- der Ausschuß stimmte überein, daß bei der Inaktivierung durch Bestrahlung von fetalem Kälberserum besondere Aufmerksamkeit geboten ist und daß aus diesem Grund zusätzliche Garantien erforderlich sind, um sicherzustellen, daß die γ -Bestrahlung des fetalen Kälberserum gemäß den europäischen Bestimmungen erfolgt;
- der Ausschuß stimmte überein, daß die gegenwärtige Qualitätskontrolle zur Feststellung von BVD-Virus unzureichend gewesen ist;
- der Ausschuß stimmte überein, daß Änderungen der Prüfung auf BVD-Virus erforderlich sind;
- der Ausschuß erklärte sich mit den vorgeschlagenen Änderungen seitens der Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen zur Verringerung des Kontaminationsrisikos und zur Steigerung der Wahrscheinlichkeit, daß jede mögliche Kontamination mit BVD-Virus festgestellt wird, einverstanden;
- der Ausschuß prüfte die Daten zur Qualitätskontrolle von drei repräsentativen Chargen, die gemäß den vorgeschlagenen Maßnahmen hergestellt wurden, und betrachtet die neuen Qualitätskontrollprüfungen als hinreichend validiert;
- der Ausschuß stimmte überein, daß die vorgeschlagenen Änderungen die notwendige Garantie bieten, daß das Risiko einer Kontamination des Fertigerzeugnisses mit BVD-Virus vernachlässigbar ist;
- der Ausschuß erwägte das Fehlen von Daten zu den sekundär von den Niederlanden gemeldeten schwerwiegenden Nebenwirkungen ("Fall 2") und entschied, daß die Anhaltspunkte, die diese "Fall 2"-Beschwerden mit dem Inhalt des ursprünglichen Verfahrens in Zusammenhang bringen, nicht schlüssig sind, und daß sich daher das Gutachten des CVMP ausschließlich auf das ursprüngliche Verfahren beschränkt;

befürwortet der CVMP eine Änderung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für alle in Anhang II aufgeführten Arzneimittel derart, daß diese die neue vollständig geprüfte Polymerase-Kettenreaktion (PCR) und den Immuno Peroxidase Linked Assay (IPLA), die zusätzliche Untersuchung von fetalem Kälberserum auf BVD-Virus und auf Antikörper, der Ausweitung und Intensivierung der Qualitätskontrolle in bezug auf das Freisein von BVD-Virus auf verschiedenen Herstellungsebenen sowie für die Verwendung von BVD-empfindlichen Rindern bei der Chargensicherheitsprüfung.

Die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen sind verpflichtet, den zuständigen nationalen Behörden genau dieselbe Dokumentation (insbesondere die Dokumente SP-017, SO D-20, SO D-107, SO D-076, SO D-127, SO D-123 und FC-IBM, die vom CVMP zur Unterstützung der empfohlenen Änderungen umfassend bewertet und als hinreichend validiert erachtet wurden) zukommen zu lassen, um somit die entsprechenden Änderungen der nationalen Genehmigungen für das Inverkehrbringen einzuleiten.

Darüber hinaus muß der Herstellergarantieren, daß die Inaktivierungsmethoden des gesamten, zur Herstellung von Virus Seeds, Cell Seeds und Fertigerzeugnis verwendeten fetalen Kälberserums für alle im Anhang II aufgeführten Impfstoffe vollständig die Anforderungen des Europäischen Arzneibuchs und der EU-Leitlinie "General requirements for the production and control of live mammalian bacterial and viral vaccines for veterinary use" (Band 7 der "Regelung der Arzneimittel in

der Europäischen Union") erfüllen. Aus diesem Grund muß der Hersteller dem CVMP vor dem 15. April 2000 die Daten der Validierungsstudien der γ -Bestrahlung des bei der Herstellung verwendeten fetalen Kälberserums zukommen lassen, die erstens Verringerung des BVD-Virus um mindestens 10^6 aufzeigen sowie zweitens die exakte Strahlungsdosis feststellen, die das Serum erhalten hat.

ANHANG II

VERZEICHNIS DER BEZEICHNUNGEN DES ARZNEIMITTELS, DER INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN, DER DARREICHUNGSFORMEN, DER STÄRKEN, DER ARTEN DER ANWENDUNG, DER ART DER VERPACKUNG UND DER PACKUNGSGRÖSSE DER MITGLIEDSSTAATEN.

Mitglied-staat	INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN	Genehmigungs-jahr und -nummer	Produktname	Stärke (mg)/ Darreichungsform	Art der Anwendung	Packungsgröße/ Art des Behälters
	Firmenname und -adresse					
UK	Bayer AG Entwicklung PZII D-51368 Leverkusen Deutschland Tel: +49 2173 38 42 44 Fax: +49 2173 38 34 79	1999 10.2.99 Vm04895/4001	Bayovac IBR – Marker Vivum	BovinesHerpesvirus vom Typ I IBR Marker Virus gE Neg 10 ⁵ TCID ₅₀ (min) - 10 ⁷ TCID ₅₀ (max) Gefriergetrockneter Lebendvirusimpfstoff mit Lösungsmittel zur Rekonstitution	Intranasal oder/und intramuskulär	Glasflaschen mit 10 oder 50 Dosen + Glasflaschen mit 20 ml und 100 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke.
DE	Bayer AG Geschäftsbereich Tiergesundheit 51368 Leverkusen Tel: 02173-38 42 44 Fax: 02173-38 34 79	1994 496a/93	Bayovac IBR – Marker Vivum	Pulver zur Herstellung einer Injektionszubereitung (gefriergetrocknet) + Suspension	Intramuskulär oder Intranasal	Durchstichflaschen aus Glas 10 Dosen, 50 Dosen
DE	Hoechst Roussel Vet Vertriebs GmbH Feldstraße 1a 85716 Unterschleißheim Tel: 089-31 00 60 Fax: 089-31 00 62 28	1995 37a/95	Rhinobovin Marker lebend	Pulver zur Herstellung einer Injektionszubereitung (gefriergetrocknet) + Suspension	Intramuskulär oder Intranasal	Durchstichflaschen aus Glas 10 Dosen, 50 Dosen

NL	Bayer B.V. Animal Health Energieweg 1 - Postbox 80 3641 RT Mijdrecht Niederlande Tel: 0297-280666 Fax: 0297-284165	1995 13. Februar REGNL 8427	Bayovac IBR – Marker Vivum			20 ml und 100 ml (jeweils 10, 50 Dosen)
NL (Ko- Lizenzhal- ter)	Hoechst Roussel Vet NV Charleroisesteeweg 111-113 1060 Brussel Belgien Tel: 0032 2 533 42 43 Fax: 0032 2 533 43 55	1995 13. Juni REGNL 8800	Rhinobovin Marker live			20 ml und 100 ml (jeweils 10, 50 Dosen)
LUX	Bayer Belgium s.a. 143, av. Louise B-1050 Brüssel Tel: 32-2-535 66 47 Fax: 32-2-537 36 61	1996 V/442/96/01/04 76	Bayovac IBR – Marker Vivum	Bovines Herpesvirus vom Typ 1 (BHV-1), Stamm Difivac(IBR – Markervirus, gE- negativ), attenuiertes lebendes Virus	Lösung zur Injektion	10 Dosen + Lösungsmittel 50 Dosen + Lösungsmittel
BE	Bayer NV Division Animal Health Kontakt für Belgien: Dr Gevaert Regulatory Affairs Manager Benelux oder Dr D'hoore (Bayer Animal Health Belgium) Tel: 32-2-5358837/32-2-5356647 Fax: 32-2-5373661	1995 187IS278F17	Bayovac IBR – Marker Vivum	gE-deletierter Lebendimpfstoff gegen IBR (infektiöse bovine Rhino-tracheitis)		20 ml (10 Dosen) 100 ml (50 Dosen)

BE (Ko- Lizenzhalter)	Hoechst Roussel Vet N.V. Benelux Kontakt für Deutschland: Dr Kretzdorn Tel: 49-2173384244 Fax: 49-2173383479 Kontakt für Belgien: Dr Lens Generalmanager Hoechst Roussel Vet NV Benelux Tel: 32-2-5334243 Fax: 32-2-5334355	1995 1293IS43F17	Rhinobovin Marker live	gE-deletierter Lebendimpfstoff gegen IBR (infektiöse bovine Rhinotracheitis)		20 ml (10 Dosen) 100 ml (50 Dosen)
ES	Quimica Farmaceutica Bayer, S.A. (Division TG) C/Calabria, 268 Barcelona 08080 Tel: 0034-93-495 6500 Fax: 0034-93-322 5413	1994 9381	Bayovac IBR – Marker Vivum	Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension 10 ⁵ GKID ₅₀ (min.) 10 ⁷ GKID ₅₀ (max.) pro Dosis	Intranasal Intramuskulär	Durchstichflaschen à 10 und 50 Dosen
ES	Hoechst Roussel Vet. Ronda General Mitre, 72-74 08017 Barcelona Tel: 0034-93-306 8113 Fax: 0034-93-414 5870	1996 9419	Rhinobovin Marker Viva	Pulver und Lösungsmittel Herstellung einer Injektionssuspension 10 ⁵ GKID ₅₀ (min.) 10 ⁷ GKID ₅₀ (max.) pro Dosis	Intramuskulär Intranasal	Durchstichflaschen à 10 und 50 Dosen

IT	Bayer S.p.A. Viale Certosa 126 20156 Milano Tel: 0039-02-39781 Fax: 0039-02-3978 2303	1995 100401013 (10 Dosen) 100401025 (50 Dosis)	Bayovac IBR – Marker Vivum	gE-deletierter Lebendimpfstoff gegen IBR (infektiöse bovine Rhinotracheitis)	Intranasale und/oder intramuskuläre Impfung	Glasflaschen mit 10 und 50 Dosen gefriergetrocknetem Produkt und Glasflaschen mit jeweils 20 ml und 100 ml Lösungsmittel
IT	Hoechst Roussel Vet S.r.l. Piazzale Tur 5 20149 Mailand Tel: 0039-02-345 4981 Fax: 0039-02-345 49826	1996 102186018 (10 Dosen) 102186020 (50 Dosen)	Rhinobovin Marker Attenuato	gE-deletierter Lebendimpfstoff gegen IBR (infektiöse bovine Rhinotracheitis)	Intranasale und/oder intramuskuläre Impfung	Glasflaschen mit 10 und 50 Dosen gefriergetrocknetem Produkt und Glasflaschen mit jeweils 20 ml und 100 ml Lösungsmittel
PT	Hoechst Roussel Vet. Products Para SaudeAnimal Ldc. Estrada Nacional No. 249 Km 14,2 Apartado 144 2626 Mem Martins Codex Tel: 351-21-9269883/9269711 Fax: 351-21-9202231	Nationale Befugnis 2.8.96 Nr. 552/96 Dev	Rhinobovin viva Marcada	Bovines Herpesvirus vom Typ I (Min) 10^5 GKID ₅₀ Dicivac - Stamm des IBR-Virus, gE - (Max) 10^7 GKID ₅₀	Intranasal Intramuskulär	Durchstichflaschen à 10 und 50 Dosen
IR	Bayer Ireland Ltd., Chapel Lane, Swords, Co. Dublin, Irland Tel: 353-1-8132222 Fax: 353-1-8132288	Lizenznummer AR8/005/01+02 Ausgabedatum 19/01/98 Verfallsdatum 27/09/99	Bayovac IBR – Marker Vivum	Bovines Herpesvirus vom Typ I 10^5 GKID ₅₀ IBR Marker Virus gE Neg 10^2 GKID ₅₀ Gefriergetrockneter Lebendvirusimpfstoff mit Lösungsmittel zur Rekonstitution	Intranasal und/oder intramuskulär	Glasflaschen mit 10 oder 50 Dosen + Glasflaschen mit 20 ml und 100 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke.

ANHANG III
ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

siehe Anhang II

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Arzneilich wirksamer Bestandteil

Bovines Herpes-Virus Typ 1 (BHV-1),	min. $10^{5,0}$ GKID ₅₀
Stamm Difivac (IBR-Marker Virus, gE-negativ),	max. $10^{7,0}$ GKID ₅₀
lebendes (attenuiertes) Virus	

Adjuvans

Nicht zutreffend

Liste der Hilfsstoffe

Stabilisator:	
Dextran 60	4,8 mg
Glycin	1,2 mg
pH-Stabilisator:	
HEPES Na	1 mg

3. DARREICHUNGSFORM

Gefriergetrocknetes Produkt, gelblich bis weißes Lyophilisat und Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke), klare farblose Flüssigkeit zur intranasalen und/oder intramuskulären Anwendung

4. PHARMAKOLOGISCHE/IMMUNOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

4.1 Eigenschaften des arzneilich wirksamen Bestandteils

Das Bovine Herpes-Virus Typ 1 (BHV-1), Stamm Difivac (IBR-Marker-Virus, gE-negativ) wurde über multiple Passagen in bovinen Zellkulturen attenuiert. Nach weiteren Passagen in bovinen Zellkulturen konnte durch eine Serie von Plaquereinigungen ein BHV-1-Stamm isoliert werden, dem der gesamte genetische Kode für das virale Strukturglycoprotein gE fehlt. Aufgrund dieser Gen-Deletion ist das Glycoprotein gE in den Viruspartikeln der IBR-Marker-Vakzine lebend nicht vorhanden. Deshalb können das Impfvirus und die Antikörper dagegen anhand des Genomprofils und durch serologische Methoden klar von Feldvirusstämmen oder Antikörpern gegen letztere unterschieden werden. BHV-1 gE-Deletionsmutanten sind immunogen, aber von verringerter Virulenz.

4.2 Immunologische Eigenschaften

Der Impfstoff induziert bei Rindern eine Immunität gegen respiratorische Krankheitssymptome, die durch das Virus der Infektiösen Bovinen Rhinotracheitis (IBR) verursacht werden. Nach einer Infektion werden Intensität und Dauer der klinischen Symptome wie auch Titer und Dauer der Virusausscheidung signifikant reduziert. Wie auch bei anderen Impfstoffen, kann die Impfung das Risiko einer Infektion nicht komplett verhindern, jedoch dieses deutlich verringern. Das Mittel induziert in geimpften Rindern Antikörper, die in Serumneutralisationstests und in konventionellen ELISA nachgewiesen werden

können. Mit einem spezifischen Testkit können diese Antikörper - aufgrund des Fehlens der Antikörper gegen gE - von Antikörpern bei Feldvirus-infizierten oder mit konventionellen Impfstoffen geimpften Tieren unterschieden werden.

Pharmakotherapeutische Gruppe: {Gruppe}, ATCvet Code: {Code}

5. KLINISCHE ANGABEN

5.0 Zieltierart(en)

Rind

5.1 Anwendungsgebiete

Zur aktiven Immunisierung von Rindern gegen die respiratorischen Krankheitssymptome, die durch das Infektiöse Bovine Rhinotracheitis (IBR) Virus verursacht werden. Geimpfte Rinder können aufgrund der Marker-Deletion von Feldvirus-infizierten Rindern unterschieden werden, sofern sie nicht zuvor mit konventionellem Impfstoff geimpft oder mit Feldvirus infiziert waren.

5.2 Gegenanzeigen

Kranke oder stark von Parasiten befallene Tiere sind von der Impfung auszuschließen.

5.3 Nebenwirkungen

Bei parenteraler Anwendung kann an der Impfstelle in sehr seltenen Fällen eine leichte, vorübergehende Schwellung auftreten. Nach intranasaler Anwendung kann es in seltenen Fällen zu leichtem, vorübergehendem, serösem Nasenausfluß kommen.

5.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Gebrauch

Keine

5.5 Gebrauch während der Trächtigkeit und Laktation

Keine Vorsichtsmaßnahmen erforderlich.

5.6 Wechselwirkungen mit anderen Tierarzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Immunsupprimierende Substanzen, z.B. Kortikosteroide, sollten während eines Zeitraumes von je 7 Tagen vor und nach der Impfung nicht verabreicht werden, da sie die Ausbildung der Immunität beeinträchtigen können. Interferon-sensitive Mittel dürfen innerhalb von 5 Tagen nach intranasaler Impfung, nicht intranasal verabreicht werden.

5.7 Dosierung und Art der Anwendung

Eine Dosis zur intranasalen oder intramuskulären Anwendung bei Rindern im Alter von mehr als 2 Wochen , beträgt 2 ml des aufgelösten Impfstoffes.

Die Rekonstitution des gefriergetrockneten Mittels darf erst unmittelbar vor der Anwendung erfolgen. Zur Herstellung des gebrauchsfertigen Impfstoffes wird mit einer sterilen Spritze etwa ein Viertel des Lösungsmittels in die Flasche mit dem Lyophilisat überführt, durchmischt und anschließend vollständig in das restliche Lösungsmittel zurückgegeben. Die für die Verabreichung des Impfstoffs eingesetzten Spritzen und Kanülen dürfen nicht mit chemischen Desinfektionsmitteln sterilisiert

werden, da hierdurch die Wirksamkeit des Impfstoffes beeinträchtigt werden kann.

Der Impfstoff wird unter aseptischen Bedingungen intramuskulär (2 ml) oder mit der beige packten Sprühkanüle intranasal (1 ml pro Nasenloch während des Einatmens) verabreicht. Nach dem Auflösen behält der Impfstoff bei steriler Entnahme und kühler Lagerung seine Wirksamkeit für max. 8 Stunden.

Das Impfschema besteht aus Grundimmunisierung und Auffrischungsimpfungen.

Grundimmunisierung: 2 Injektionen von je 1 Dosis (2 ml) im Abstand von 3-5 Wochen.

Auffrischungsimpfungen: 1 Dosis (2 ml) im Abstand von 6 Monaten.

Kälber können unabhängig vom maternalen Antikörperstatus ab der dritten Lebenswoche geimpft werden. Die erste Impfung ist intranasal, die Zweitimpfung intramuskulär durchzuführen. Die Kälber müssen die erste Auffrischungsimpfung im Alter von 6 Monaten erhalten.

Rinder im Alter von mehr als 3 Monaten, wie z.B. Mastbullen oder Mastrinder, einschließlich tragender Färsen und Kühe, werden zweimal im Abstand von 3-5 Wochen intramuskulär geimpft. Hierdurch wird eine 6 Monate anhaltende Immunität induziert. Auffrischungsimpfungen sind alle 6 Monate durchzuführen. Mastrinder und Mastbullen werden vorzugsweise unmittelbar vor der Aufstallung bzw. dem Zusammenstellen neuer Mastgruppen geimpft.

Zur Stimulierung lokaler Immunität erhalten Rinder unter Infektionsrisiko bzw. IBR-infizierte Rinder die Erstimpfung intranasal, die zweite Impfung intramuskulär.

Es sollten immer alle Rinder eines Bestandes geimpft werden.

5.8 Überdosierung

Keine bekannt.

5.9 Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart

Keine

5.10 Wartezeit

Keine

5.11 Besondere Maßnahmen für den Anwender

Keine

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.2 Haltbarkeit

6.2.1. Ungeöffnetes Mittel:

30 Monate

6.2.2. Angebrochene Behältnisse:

Nach Rekonstitution behält der Impfstoff bei steriler Entnahme und kühler Lagerung seine Wirksamkeit für max. 8 Stunden.

6.3 Besondere Lagerungshinweise

Bei +2°C bis +8°C (gekühlt) lagern, vor Frost, Hitze oder Licht schützen.

6.4 Art und Inhalt der Behältnisse

Glasflaschen mit 10 Dosen bzw. 50 Dosen des gefriergetrockneten Mittels sowie Glasflaschen mit 20 ml bzw. 100 ml Lösungsmittel.

6.5 Besondere Maßnahmen für die Entsorgung von nicht aufgebrauchtem Tierarzneimittels oder von Überresten des Tierarzneimittels

Keine bekannt. Besondere Anforderungen gemäß der nationalen Vorschriften.

7. VERBOT DES VERKAUFS, DER ABGABE UND/ODER DER ANWENDUNG

8. NAME UND ADRESSE DES INHABERS DER ZULASSUNG

9. NUMMER(N) IM REGISTER FÜR MEDIZINISCHE PRODUKTE DER GEMEINSCHAFT

10. DATUM DER ERSTEN ZULASSUNG/ERNEUERUNG DER ZULASSUNG

11. DATUM DER REVISION DER TEXTE