

ANHANG I

**BEZEICHNUNG, DARREICHUNGSFORM, STÄRKE DES ARZNEIMITTELS,
TIERARTEN, ARTEN DER ANWENDUNG UND INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR
DAS INVERKEHRBRINGEN**

Mitgliedstaat	Antragsteller oder Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Phantasiebezeichnung	Darreichungsform	Stärke	Tierarten	Häufigkeit und Art der Anwendung	Empfohlene Dosis
Österreich	Intervet Deutschland GmbH Feldstrasse 1a DE-85716 Unterschleißheim Deutschland Tel: +49 (89) 310 062 59 Fax: +49 (89) 310 03 27	Bovilis BVD-MD	Injektions-suspension	Pro 2-ml-Dosis: 50 ELISA-Einheiten, die $\geq 4,6 \log_2$ VN-Einheiten induzieren	Rinder	Intramuskuläre Injektion. (Die Impfschemata sind in der Produktinformation angegeben.)	Eine Dosis = 2 ml
Belgien	Intervet Belgium Bedrijvenlaan 7 B-2800 Mechelen Belgien Tel: +32 (15) 436 728 Fax: +32 (15) 436 733	Bovilis BVD	Siehe oben	Siehe oben	Siehe oben	Siehe oben	Siehe oben
Bulgarien	Intervet Bulgaria EOOD 7, Iskarsko shoes blvd BG-1528 Sofia Bulgarien Tel: +359 (2) 970 1070 Fax: +359 (2) 971 0900	Bovilis BVD	Siehe oben	Siehe oben	Siehe oben	Siehe oben	Siehe oben
Zypern	Medivet Suppliers Ltd 87c Aglandjias Avenue PO Box 20932 CY-1665 Nicosia Zypern Tel: +357 223 366 05 Fax: +357 223 366 07	Bovilis BVD	Siehe oben	Siehe oben	Siehe oben	Siehe oben	Siehe oben

Mitgliedstaat	Antragsteller oder Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Phantasiebezeichnung	Darreichungsform	Stärke	Tierarten	Häufigkeit und Art der Anwendung	Empfohlene Dosis
Tschechische Republik	Intervet s.r.o. Zlicin Business Centre Na Radosti 413 CZ-155 21 Prague 5 Tschechische Republik Tel: +420 (2) 333 440 25 Fax: +420 (2) 333 440 22	Bovilis BVD	Siehe oben	Siehe oben	Siehe oben	Siehe oben	Siehe oben
Dänemark	Intervet Danmark AS PO Box 66 Literbuen 9 DK-2740 Skovlunde Dänemark Tel: +45 (44) 546 900 Fax: +45 (44) 531 955	Bovilis BVD	Siehe oben	Siehe oben	Siehe oben	Siehe oben	Siehe oben
Estland	Intervet Baltic States Vasario 16-osios 9-6A LT-Kauna 3000 Litauen Tel: +370 373 216 60 Fax: +370 372 012 93	Bovilis BVD	Siehe oben	Siehe oben	Siehe oben	Siehe oben	Siehe oben
Frankreich	Intervet S.A. Rue Olivier de Serres Angers Technopole BP 17144 FR-49071 Beaucouzé Cedex Frankreich Tel: +33 (2) 412 283 83 Fax: +33 (2) 412 283 00	Bovilis BVD	Siehe oben	Siehe oben	Siehe oben	Siehe oben	Siehe oben

Mitgliedstaat	Antragsteller oder Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Phantasiebezeichnung	Darreichungsform	Stärke	Tierarten	Häufigkeit und Art der Anwendung	Empfohlene Dosis
Deutschland	Intervet Deutschland GmbH Feldstrasse 1a DE-85716 Unterschleißheim Deutschland Tel: +49 (89) 310 062 59 Fax: +49 (89) 310 03 27	Bovilis BVD-MD	Siehe oben	Siehe oben	Siehe oben	Siehe oben	Siehe oben
Griechenland	Intervet Hellas S.A. 3, Paparigopoulou Street GR-152 32 Halandri Athens Griechenland Tel: +30 (210) 689 0411 Fax: +30 (210) 683 2523	Bovilis BVD	Siehe oben	Siehe oben	Siehe oben	Siehe oben	Siehe oben
Ungarn	Intervet Hungaria Kft. Budapest 1095 HU-Boráros tér. 7/2. 7.e.13 Ungarn Tel: +36 (1) 456 3090 Fax: +36 (1) 456 3099	Bovilis BVD	Siehe oben	Siehe oben	Siehe oben	Siehe oben	Siehe oben
Irland	Intervet Ireland Ltd. Magna Drive Magna Business Park Citywest Road IR-Dublin 24 Irland Tel: +353 (1) 463 7330 Fax: +353 (1) 451 1906	Bovilis BVD	Siehe oben	Siehe oben	Siehe oben	Siehe oben	Siehe oben

Mitgliedstaat	Antragsteller oder Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Phantasiebezeichnung	Darreichungsform	Stärke	Tierarten	Häufigkeit und Art der Anwendung	Empfohlene Dosis
Italien	Intervet Italia S.r.l. Via W. Tobagi 7 IT-20068 Peschiera Borromeo – Milano Italien Tel: +39 (02) 516 861 Fax: +39 (02) 516 866 87	Bovilis BVD	Siehe oben	Siehe oben	Siehe oben	Siehe oben	Siehe oben
Lettland	Intervet Baltic States Vasario 16-osios 9-6A LT-Kauna 3000 Lettland Tel: +370 373 216 60 Fax: +370 372 012 93	Bovilis BVD	Siehe oben	Siehe oben	Siehe oben	Siehe oben	Siehe oben
Litauen	Intervet Baltic States Vasario 16-osios 9-6A LT-Kauna 3000 Litauen Tel: +370 373 216 60 Fax: +370 372 012 93	Bovilis BVD	Siehe oben	Siehe oben	Siehe oben	Siehe oben	Siehe oben
Luxemburg	Intervet Belgium Bedrijvenlaan 7 B-2800 Mechelen Belgien Tel: +32 (15) 436 728 Fax: +32 (15) 436 733	Bovilis BVD	Siehe oben	Siehe oben	Siehe oben	Siehe oben	Siehe oben

Mitgliedstaat	Antragsteller oder Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Phantasiebezeichnung	Darreichungsform	Stärke	Tierarten	Häufigkeit und Art der Anwendung	Empfohlene Dosis
Niederlande	Intervet International B.V. Wim de Korverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer Niederlande Tel: + 31 485 587 652 Fax: + 31 485 587 653	Bovilis BVD	Siehe oben	Siehe oben	Siehe oben	Siehe oben	Siehe oben
Polen	Intervet International BV Sp. z.o.o. Przedstawicielstwo w Polsce ul. Wybrzeze Gdynskie 6c PL-01-531 Warszawa Polen Tel: +48 (22) 620 1147 Fax: +48 (22) 620 2935	Bovilis BVD	Siehe oben	Siehe oben	Siehe oben	Siehe oben	Siehe oben
Portugal	Intervet Portuguesa Ltd. Estrada Nacional 249, Km 14,2 PT-2725-397 Mem Martins Codes Portugal Tel: +351 (21) 922 83 00 Fax: +351 (21) 920 22 31	Bovilis BVD	Siehe oben	Siehe oben	Siehe oben	Siehe oben	Siehe oben
Slowakei	Representative of Intervet in the Slovak Rep. Palarikova 16 SK-040 01 Kosice Slowakische Republik Tel: +421 (55) 676 9405 Fax: +421 (55) 676 9873	Bovilis BVD	Siehe oben	Siehe oben	Siehe oben	Siehe oben	Siehe oben

Mitgliedstaat	Antragsteller oder Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Phantasiebezeichnung	Darreichungsform	Stärke	Tierarten	Häufigkeit und Art der Anwendung	Empfohlene Dosis
Slowenien	Intervet International Podružnica Krizna 10 SI-1000 Ljubljana Slowenien Tel: +386 (15) 417 567 Fax: +386 (15) 233 567	Bovilis BVD	Siehe oben	Siehe oben	Siehe oben	Siehe oben	Siehe oben
Spanien	Laboratorios Intervet S.A. Poligono Industrial "El Montalva" Apartado 3006 ES-37080 Salamanca Spanien Tel: +34 (923) 190 345 Fax: +34 (923) 190 347	Bovilis BVD	Siehe oben	Siehe oben	Siehe oben	Siehe oben	Siehe oben
Vereinigtes Königreich	Intervet UK Ltd. Walton Manor Walton Milton Keynes Buckinghamshire MK7 7AJ Vereinigtes Königreich Tel: +44 (1908) 665 050 Fax: +44 (1908) 664 778	Bovilis BVD	Siehe oben	Siehe oben	Siehe oben	Siehe oben	Siehe oben

ANHANG II
WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

1. Einleitung und Hintergrund

Bovilis BVD wurde erstmals am 6. Mai 1998 in Deutschland (als Bovilis BVD-MD) zugelassen. Das ursprüngliche Verfahren der gegenseitigen Anerkennung wurde am 24. Juni 1999 abgeschlossen, und 11 weitere Mitgliedstaaten erteilten eine Genehmigung für das Inverkehrbringen des Arzneimittels. Das erste Verlängerungsverfahren für den Impfstoff wurde im Juni 2004 abgeschlossen.

Im März 2006 reichte Intervet dann im Zuge eines weiteren Verfahrens zur gegenseitigen Anerkennung, in dem Deutschland als Referenzmitgliedstaat fungierte, einen Antrag auf eine Genehmigung für das Inverkehrbringen dieses Impfstoffs für Dänemark, Polen, die Slowakei und Slowenien ein. Der Antrag wurde gemäß Artikel 12 Absatz 3 der Richtlinie 2001/82/EG als eigenständiger Antrag gestellt. Das Verfahren wurde am 13. März 2006 eingeleitet.

Am 90. Tag des Verfahrens auf gegenseitige Anerkennung, am 2. August 2006, sah sich Dänemark nicht in der Lage, der Erteilung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen zuzustimmen, da die zuständige nationale Behörde der Ansicht war, dass das Arzneimittel ein potenzielles ernstzunehmendes Risiko für die Tiergesundheit darstellt. Die Koordinierungsgruppe für Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentrale Verfahren, CMD(v), wurde in einem 60-tägigen Verfahren gemäß Artikel 33 Absatz 1 der Richtlinie 2001/82/EG, einschließlich Änderungen, mit der Angelegenheit befasst. Dieses Verfahren wurde am 21. August 2006 eingeleitet und am 20. Oktober 2006 abgeschlossen. Die CMD(v) erzielte bis zum 60. Tag dieses Verfahrens keine Einigung, da Dänemark nach wie vor Bedenken hegte. Daher teilte Deutschland der EMEA am 31. Oktober 2006 mit, dass die CMD(v) keine Einigung über Bovilis BVD erzielte. Gemäß Artikel 33 Absatz 4 der Richtlinie 2001/82/EG, einschließlich Änderungen, wurde der CVMP mit der Angelegenheit befasst.

Dänemark ist der Auffassung, dass das vorgeschlagene Testprogramm zum Nachweis der Freiheit von Fremdagenzien nicht ausreicht, um sicherzustellen, dass Bovilis BVD seine nationalen Eradikationskampagnen für bestimmte Tierseuchen nicht beeinträchtigt, und dass daher die Nutzen-Risiko-Bewertung für Bovilis BVD negativ ist, und eine Genehmigung des Arzneimittels ein potenzielles ernstzunehmendes Risiko für die Tiergesundheit darstellen würde.

Der CVMP leitete während seiner Sitzung im November 2006 ein Verfahren gemäß Artikel 33 Absatz 4 der Richtlinie 2001/82/EG, einschließlich Änderungen, für Bovilis BVD ein. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollte alle Daten vorlegen, die für ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für die behandelte Tierart sprechen.

2. Diskussion

Der Nutzen des Impfstoffs Bovilis BVD wird anerkannt. Das Risiko einer versehentlichen Kontamination mit FMDV, IBRV, BLV und BTV wird als gering betrachtet. Infolgedessen wird auch das Risiko einer Serokonversion gegen die aufgelisteten Krankheitserreger als gering betrachtet.

Obwohl die Folgen einer versehentlichen Serokonversion gegen die aufgelisteten Fremdagenzien den Tiergesundheitsstatus eines Landes, das frei von den vier genannten Krankheiten ist, beeinträchtigen würde, bleibt die Nutzen-Risiko-Bewertung aufgrund des niedrigen Kontaminationsrisikos des Arzneimittels positiv.

Es ist darauf hinzuweisen, dass die erste EU-Genehmigung für das Inverkehrbringen von Bovilis BVD im Jahr 1998 erteilt wurde und der Impfstoff zurzeit in 14 EU-Mitgliedstaaten zugelassen ist. Es wurden bereits viele Jahre Erfahrung mit der Anwendung dieses Impfstoffs gesammelt, und es sind bisher keine unerwünschten Reaktionen im Zusammenhang mit dem Impfstoff bekannt.

Es besteht immer ein geringes Risiko für eine Kontamination mit Fremdagenzien aus verschiedenen Quellen. Die Faktoren, welche die Sicherheit eines Arzneimittels bestimmen, sind die Maßnahmen,

die bei den Produktions- und Kontrollverfahren angewandt werden. Bezüglich der potenziellen Vor- oder Nachteile der Durchführung zusätzlicher Tests ist bekannt, dass die Effizienz, mit der bei den abschließenden Chargenprüfungen etwaige Mängel aufgedeckt werden, sehr unterschiedlich ist und von der Art der Mängel abhängt, und dass es besser ist, die Qualität in den gesamten Prozess einzubauen, als sich auf die Endproduktkontrolle zu verlassen. Es gibt keine wissenschaftlichen Erkenntnisse darüber, wie die zusätzlichen Tests das Risiko einer möglichen Serokonversion durch den Impfstoff verringern würden. Es ist hingegen bekannt, dass eine extrem hohe Anzahl von Proben getestet werden muss, um ein geringes Maß an Mängeln festzustellen. Unter Berücksichtigung aller getroffenen Maßnahmen ist es sehr unwahrscheinlich, dass erstens irgendeine Kontamination von Bovilis BVD auftreten könnte und dass zweitens eine derartige Kontamination auch nur bei einer geringen Zahl von geimpften Tieren schließlich zu einer Serokonversion führen würde. Die Wahrscheinlichkeit, dass eine solche Kontamination in dem von der Dänischen Arzneimittelbehörde vorgeschlagenen Test festgestellt würde, ist noch geringer. Der Mehrwert der wiederholten Testung auf dieses Merkmal ist bei inaktivierten viralen Impfstoffen extrem gering.

Aufgrund der geltenden Anforderungen und der einschlägigen Schutzmaßnahmen (z. B. GMP) kommt der CVMP zu dem Schluss, dass der Antragsteller ausreichende Maßnahmen getroffen hat, um die Qualität und Sicherheit von Bovilis BVD zu garantieren.

3. Schlussfolgerungen und Empfehlungen

Da die Wahrscheinlichkeit einer Kontamination des Impfstoffs Bovilis BVD und die dadurch bedingte Wahrscheinlichkeit der Serokonversion durch solche Verunreinigungen extrem niedrig ist, wird der Vorteil von zusätzlichen Endproduktprüfungen auf Fremdagenzien (serologische Methode) als vernachlässigbar betrachtet.

Die Zusatztests (für die Tiere erforderlich sind) wären daher eine unangemessene Maßnahme, wenn sie gegen die positiven Wirkungen, die für diesen Impfstoff zu erzielen sind, abgewogen werden.

Daher werden die von Dänemark geforderten Tests als ungerechtfertigt betrachtet.

Das Maul-und-Klauenseuche-Virus ist im Grunde genommen in Westeuropa mittlerweile exotisch, und das Blauzungenvirus, dessen Status sich zwar in jüngster Zeit verändert hat, ist in den meisten Ländern der EU nicht ubiquitär oder endemisch, weshalb die praktischen Risiken für diese beiden Krankheitserreger geringer sein dürften. BLV und IBRV sind weiter verbreitet, doch die im Folgenden zusammengefassten Maßnahmen wurden in den meisten Mitgliedstaaten allgemein als ausreichend akzeptiert, um sicherzustellen, dass das Risiko vernachlässigbar gering ist.

Im Allgemeinen kann das Nichtvorhandensein von Fremdagenzien in Impfstoffen sichergestellt werden durch:

1. GMP-Konformität des Produktionssystems
2. Prüfung der Ausgangsstoffe auf Fremdagenzien
3. Prüfung der Endproduktchargen auf Fremdagenzien, falls erforderlich.

Die Produktion und Prüfung des Impfstoffs Bovilis BVD erfüllen die einschlägigen Anforderungen der Richtlinie 2001/82/EG, die einschlägigen EU-Leitlinien und die relevanten Monographien der Ph.Eur.

Alles in allem ist der CVMP der Ansicht, dass:

- die Produktion des Impfstoffs Bovilis BVD den GMP-Anforderungen entspricht;
- die Prüfung der Ausgangsstoffe auf Fremdagenzien gemäß den einschlägigen Anforderungen durchgeführt wird;

- die Prüfung der Endproduktchargen von Bovilis BVD auf die Fremdagenzien FMDV, BLV, BTV und IBRV gemäß den einschlägigen Monographien nicht erforderlich ist.

Daher sind die geforderten zusätzlichen Prüfungen auf Fremdagenzien für Bovilis BVD wissenschaftlich nicht gerechtfertigt.

Der CVMP hat die Widersprüchlichkeiten (bezüglich der Prüfung auf Fremdagenzien) in den Monographien der Ph.Eur. für inaktivierte Rinderimpfstoffe festgestellt und die EDQM schriftlich gebeten, sich dieser Frage anzunehmen.

Der CVMP kam zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis für Bovilis BVD günstig ist.

ANHANG III
ZUSAMMENFASSUNG DER PRODUKTEIGENSCHAFTEN, KENNZEICHNUNG UND
PACKUNGSBEILAGE

Als gültige Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels (SPC), Etikettierung und Packungsbeilage sind die endgültigen Fassungen zu betrachten, die während des Verfahrens der Koordinierungsgruppe erzielt wurden.