

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗΣ
ΤΩΝ ΑΔΕΙΩΝ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΜΕΑ.**

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΜΕΑ

ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ

Στις αρχές του 1999, στις Κάτω Χώρες, αναφέρθηκαν κρούσματα στα βοοειδή, τα οποία συνοδεύονταν από υψηλό ποσοστό θνησιμότητας. Αρχικά, υπήρχε η υπόνοια ότι τα εν λόγω κρούσματα σχετίζονταν με το Bayovac IBR Marker Vivum και αργότερα και με το Rhinobovín Marker Vivum. Και τα δύο προϊόντα έχουν διαφορετικές ονομασίες λόγω της παράλληλης κυκλοφορίας τους από δύο εταιρείες, αλλά η σύνθεσή τους είναι η ίδια. Στις 9 Μαρτίου 1999, οι Κάτω Χώρες προέβησαν σε ταχεία ειδοποίηση όλων των κρατών μελών. Αναφέρθηκε επίσης ένα κρούσμα στην Ιταλία, για το οποίο υπήρχαν υπόνοιες ότι είχε σχέση με το Rhinobovín Marker Vivum.

Τα πρώτα επίσημα περιστατικά που ανέφερε η ολλανδική πλευρά (12-13 κοπάδια) είχαν σχέση με 1 παρτίδα του Bayovac IBR Marker Vivum (WG4622)· η εν λόγω παρτίδα ήταν η μόνη παρτίδα του Bayovac IBR Marker Vivum που κυκλοφορούσε στις Κάτω Χώρες εκείνη την περίοδο. Για το μόνο σχετικό κρούσμα που αναφέρθηκε σε άλλη χώρα της ΕΕ (Ιταλία) υπήρχαν υπόνοιες ότι είχε σχέση με 1 παρτίδα του Rhinobovín Marker Vivum (02U056). Και οι δύο παρτίδες προέρχονταν από την ίδια μάζα εμβολίου (77/V4392).

Σχετικά με ορισμένα μεταγενέστερα κρούσματα στις Κάτω Χώρες («περίπτωση 2») υπήρχαν υπόνοιες ότι είχαν σχέση με άλλες παρτίδες του Bayovac IBR-Marker Vivum και του Rhinobovín Marker Vivum, που δεν προέρχονταν από την εν λόγω μάζα εμβολίου. Η Επιτροπή Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων (CVMP) κατέληξε ωστόσο στο συμπέρασμα, στις 9 Νοεμβρίου 1999, ότι τα αποδεικτικά στοιχεία που συνδέουν τις εν λόγω καταγγελίες της «περίπτωσης 2» με το αντικείμενο της αρχικής παραπομπής είναι διφορούμενα και ότι η γνώμη της CVMP θα περιοριστεί στην αρχική παραπομπή.

ΕΠΙΣΚΟΠΗΣΗ ΤΩΝ ΑΝΑΛΥΤΙΚΩΝ ΠΤΥΧΩΝ

Η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR) για τον έλεγχο των πρώτων υλών περιγράφεται επαρκώς στις πρότυπες διαδικασίες λειτουργίας (SOP). Παρασχέθηκε η επικύρωση της μεθόδου PCR (ευαισθησία, εξειδίκευση και αναπαραγωγιμότητα). Η αρχική μέθοδος ανοσοπροσδιορισμού υπεροξειδάσης (IPLA) περιγράφεται επαρκώς στις SOP και έχει επικυρωθεί ικανοποιητικά.

Λόγω της περιορισμένης διαθέσιμης ποσότητας* βασικής γενεάς του ιού (MSV) και βασικής κυτταρικής γενεάς (MCS), έγινε επανέλεγχος μόνο στην παράγωγη γενεά ιού (WSV) και στην παράγωγη κυτταρική γενεά (WCS) του Bayovac IBR Marker Vivum και του Rhinobovín Marker Vivum για να διαπιστωθεί η απουσία ιού BVD, χρησιμοποιώντας τις μεθόδους IPLA και PCR.

Δεν βρέθηκε μόλυνση των παράγωγων γενεών WSV ELR522M1D και WCS-ELR510A125 / WCS-ELR510A127 από τον ιό BVD. Αποκλείστηκε το ενδεχόμενο οι MSV, WSV, MCS και WCS να ευθύνονται για τη μόλυνση του εμβολίου από τον ιό BVD.

Τα συστατικά βιολογικής προέλευσης που χρησιμοποιήθηκαν για την παρασκευή του Bayovac IBR Marker Vivum και του Rhinobovín Marker Vivum είναι ο εμβρυϊκός ορός μόσχου και η θρυψίνη. Η θρυψίνη που χρησιμοποιείται για την παρασκευή επωάζεται σε pH <2 και υποβάλλεται επιπροσθέτως σε γ-ακτινοβολία. Παρουσιάστηκαν στοιχεία σχετικά με τη διερεύνηση παρτίδων εμβρυϊκού ορού μόσχου.

Παρτίδα ορού των βοοειδών HyClone AFA4774 ελέγχθηκε κατά το παρελθόν και επικυρώθηκε ως μη φέρουσα τον ιό BVD, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ΕΕ και τους ομοσπονδιακούς κανονισμούς των ΗΠΑ. Ωστόσο, η επανεξέταση αποκάλυψε ότι η παρουσία μάλλον υψηλού επιπέδου αντισωμάτων BVD στον εν λόγω ορό κάλυψε την παρουσία μολυσματικού ιού BVD και περιόρισε

* Μεγάλο μέρος της βασικής κυτταρικής γενεάς, της παράγωγης κυτταρικής γενεάς και της βασικής γενεάς του ιού χρησιμοποιήθηκε σε ερευνητικό πρόγραμμα.

τον πολλαπλασιασμό του. Χρησιμοποιώντας την προετοιμασία με FPLC και την υπερδιήθηση για τη συμπίκνωση του ιού και την εξαφάνιση των αντισωμάτων, ανιχνεύθηκε στην εν λόγω παρτίδα βιώσιμος ιός τύπου 1 και 2. Η εν λόγω παρτίδα του ορού χρησιμοποιήθηκε για την παραγωγή 2 παρτίδων γενεάς ιού παραγωγής (PSV), V4602 και P1641, καθώς και 6 παρτίδων κυτταρικής γενεάς παραγωγής (PCS): χρησιμοποιούνται όλες για την παρασκευή εμβολίων.

Κατά την παρασκευή της μάζας του εμβολίου 77/V4392 από την οποία προέρχονταν η παρτίδα WG4622, οι αδελφές παρτίδες Bayovac IBR-Marker Vivum και Rhinobovine Marker Attenuato παρτίδα 02U056, χρησιμοποιήθηκαν οι PSV P1641 και PCS V4028. Κανένας άλλος ορός εκτός από τον ορό εμβρυϊκού μόσχου δεν χρησιμοποιείται στη βιομηχανία.

Παρουσιάστηκαν διαγράμματα ροής σχετικά με την παραγωγή και τον έλεγχο της παρτίδας WG4622 του Bayovac IBR-Marker Vivum και της μάζας εμβολίων 77/V4392. Παρασχέθηκαν τα πρωτότυπα έγγραφα που αφορούν την παρτίδα.

Διερευνήθηκε γενικότερα η πιθανότητα διασταυρούμενης μόλυνσης από BVD, αλλά κάτι τέτοιο θεωρήθηκε μάλλον ιδιαίτερα απίθανο. Ωστόσο, κατά σύμπτωση παρασκευάστηκαν ταυτόχρονα το IBR Marker Vivum και το εμβόλιο από τον τύπο 2 του ιού BVD, αν και σε διαφορετικές μονάδες, που βρίσκονταν κοντά η μία στην άλλη, και από διαφορετικό προσωπικό. Η αλληλουχία του ιού BVD τύπου 2 εμβολίου εμφανίστηκε διαφορετική από εκείνες των Bayovac IBR Marker Vivum BVD με στελέχη του τύπου 2, του ιού BVD τύπου 2 από αρχικό ολλανδικό κρούσμα και του ιού BVD αναφοράς.

Επιπλέον, στις βιομηχανικές εγκαταστάσεις παρασκευάζονται μόνο άλλα ανενεργά προϊόντα: το Bayovac IBR Marker inactivatum/Rhinobovine Marker inactivatum, το Baypramune και τα εμβόλια για τον αφθώδη πυρετό. Η ίδια διαδικασία αδρανοποίησης χρησιμοποιείται για όλα αυτά τα προϊόντα όπως και για τα Bayovac IBR Marker Vivum / Rhinobovine Marker Vivum και η εν λόγω διαδικασία αξιολογήθηκε σε σχέση με τον ιό BVD.

Παρασχέθηκαν οι SOP που περιγράφουν τα μέτρα απομόνωσης και υγιεινής που λαμβάνονται στις μονάδες παρασκευής στις βιομηχανικές εγκαταστάσεις, προκειμένου να αποφευχθεί η διασταυρούμενη μόλυνση των προϊόντων από τον ιό BVD.

Παρουσιάστηκε η πλήρης έκθεση σχετικά με την τελευταία επίσημη επιθεώρηση της GMP (13.7.1998). Τηρήθηκαν οι συστάσεις των επιθεωρητών: αμέσως ή με βάση το συμφωνηθέν χρονοδιάγραμμα.

Παρουσιάστηκαν οι πλήρεις εκθέσεις του εξωτερικού συμβούλου (15.4.1999 / 4.6.1999). Εφαρμόστηκαν επίσης οι συστάσεις του εξωτερικού συμβούλου.

Παρασχέθηκαν τα αρχικά έγγραφα σχετικά με τις δοκιμές ποιοτικού ελέγχου του Bayovac IBR Marker Vivum, παρτίδα WG4622 και της μάζας εμβολίων 77/V4392.

Παρουσιάστηκαν οι SOP των δοκιμών ποιοτικού ελέγχου των παρτίδων του εμβολίου.

Δόθηκαν τα αποτελέσματα σχετικά με την παρουσία στελεχών του ιού BVD σε όλες τις παρτίδες του εμβολίου του Bayovac IBR Marker Vivum και του Rhinobovine Marker Vivum.

Οι ακόλουθες παρτίδες του Bayovac IBR Marker vivum και του αντίστοιχου Rhinobovine Marker vivum μολύνθηκαν από τον ιό BVD:

Παρτίδα Bayer αριθ.	Παρτίδα Hoechst Roussel Vet Batch αριθ.	Μόλυνση	Κατά προσέγγιση ποσότητα ιού BVD ανά δόση, όπως καθορίζεται από:	
			PCR	IPLA
Μάζα 77/V4392				
WG4622		Ιός BVD τύπου 2	10 ^{4,9}	10 ²
VE4456	U056	Ιός BVD τύπου 2	10 ^{5,2}	n.d.
Άλλες μάζες				
TV 3294		Ιός BVD τύπου 1	10 ^{1,6}	1*
TW3391	B045	Ιός BVD τύπου 1	10 ^{1,6}	1*
TX3607		Ιός BVD τύπου 1	10 ^{0,6}	1*
VB3914	U050	Ιός BVD τύπου 1	10 ^{1,6}	1*
VB3915		Ιός BVD τύπου 1	10 ^{1,6}	1*
VB4046		Ιός BVD τύπου 1	10 ¹	1*
VD4331		Ιός BVD τύπου 1	Λιγότερο από 1	1*
VE4422		Ιός BVD τύπου 1	10 ^{1,6}	1*

* ιοί που απομονώθηκαν μόνο από συμπυκνωμένα δείγματα.

Οι μόσχοι που χρησιμοποιήθηκαν στις αρχικές δοκιμές προέρχονταν από κοπάδι που έφερε πιστοποιητικό απουσίας IBR και το εν λόγω κοπάδι εμβολιαζόταν συνήθως έναντι του ιού BVD. Η Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία δεν απαιτεί τη διενέργεια ελέγχων για τον ιό BVD ή για αντισώματα στα ζώα που χρησιμοποιούνται στις δοκιμές ασφαλείας του τελικού προϊόντος των ζωντανών εμβολίων κατά του IBR.

Δικαιολογήθηκε η χρήση βοοειδών με χαμηλό επίπεδο αντισωμάτων έναντι του ιού BVD στις δοκιμές ασφαλείας του τελικού προϊόντος του Bayovac IBR Marker Vivum και του Rhinobovin Marker Vivum. Η εμπειρία κατέδειξε ότι τα βοοειδή που, με τη μέθοδο ELISA, δεν έχουν τίτλο αντισωμάτων έναντι του ιού BVD μπορεί να έχουν χαμηλό τίτλο (< 1:16) αντισωμάτων έναντι του ιού BVD που εξουδετερώνουν τον ιό. Εντούτοις, θεωρείται εξαιρετικά πιθανό τέτοιου είδους βοοειδή να μολυνθούν από τον ιό BVD.

Εν κατακλείδι, η CVMP συμφωνεί ότι τα προβλήματα ασφαλείας στον εν λόγω τομέα προέρχονται κατά πάσα πιθανότητα από τον μολυσμένο εμβρυϊκό ορό μόσχου που χρησιμοποιήθηκε στην παρασκευή και ο οποίος ενδεχομένως προέκυψε λόγω της ακαταλληλότητας της εφαρμοσμένης αδρανοποίησης που χρησιμοποιήθηκε και στην οποία πρέπει, συνεπώς, να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή. Ο παρών ποιοτικός έλεγχος φαίνεται ανεπαρκής για την ανίχνευση του ιού BVD. Συνεπώς, θεωρείται ουσιαστικής σημασίας η διενέργεια επιπρόσθετων δοκιμών ποιοτικού ελέγχου χρησιμοποιώντας τις PCR και IPLA σε ό,τι αφορά τον ιό BVD.

Ο παρασκευαστής προτείνει τις ακόλουθες κύριες τροποποιήσεις:

- Την εφαρμογή των συστάσεων που διατύπωσε ο εξωτερικός επιθεωρητής.
- Την προσθήκη των PCR και IPLA για την ανίχνευση του ιού BVD (όπως περιγράφεται αντίστοιχα στο προσάρτημα 40 (SO D-127) και στο προσάρτημα 35 (SO D-076) στις απαντήσεις για τα εκκρεμή θέματα, οι οποίες στάλθηκαν στον EMEA στις 28 Σεπτεμβρίου 1999).
- Επιπλέον πρέπει να πραγματοποιηθεί στη βιομηχανία εξέταση διαλογής του ορού εμβρυϊκού μόσχου σε ό,τι αφορά τον ιό BVD και τα αντισώματα πριν από την γ-ακτινοβόληση (όπως περιγράφεται αντίστοιχα στο προσάρτημα 47 (SP-017) και στο προσάρτημα 33 (SO D-020) στις απαντήσεις για τα σημαντικά θέματα, οι οποίες στάλθηκαν στο EMEA στις 28 Σεπτεμβρίου 1999).
- Η δημιουργία νέας γενεάς ιού παραγωγής και κυτταρικής γενεάς παραγωγής που δεν φέρουν τον ιό BVD.

- Η επέκταση και η εντατικοποίηση του ποιοτικού ελέγχου σχετικά με την απουσία του ιού BVD σε διάφορα επίπεδα της παρασκευής (ιός παραγωγής, κύτταρα παραγωγής, μάζα εμβολίων, τελικό προϊόν) (όπως περιγράφεται στο προσάρτημα 37 (SO D-107) και σύμφωνα με το προσάρτημα 44 (FC-IBML) στις απαντήσεις για τα εκκρεμή θέματα, οι οποίες στάλθηκαν στο EMEA στις 28 Σεπτεμβρίου 1999).
- Η χρήση βοοειδών επιδεκτικών στη μόλυνση από τον ιό BVD στον έλεγχο ασφαλείας των παρτίδων (όπως περιγράφεται στο προσάρτημα 39 (SO D-123) στις απαντήσεις σχετικά με εκκρεμή θέματα, οι οποίες στάλθηκαν στον EMEA στις 28 Σεπτεμβρίου 1999).

Παρασκευάστηκαν και ελέγχθηκαν σύμφωνα με τις προταθείσες τροποποιήσεις τρεις αντιπροσωπευτικές παρτίδες του εμβολίου Bayovac IBR-Marker Vivum, συμπεριλαμβανομένης της παράγωγης γενεάς ιού, της νέας γενεάς ιού παραγωγής, της παράγωγης κυτταρικής γενεάς, της νέας κυτταρικής γενεάς παραγωγής, καθώς και του εμβρυϊκού ορού μόσχου. Τα αποτελέσματα των δοκιμών ποιοτικού ελέγχου ήταν σύμφωνα με τις απαιτήσεις. Δεν ανιχνεύθηκε ιός BVD σε κανένα στάδιο της παραγωγής. Η περιεκτικότητα του ιού BVD σε γονιδίωμα επέδειξε σαφή μείωση κατά τη διαδικασία παραγωγής, όπως απαιτείται. Έτσι, δεν βρέθηκαν ενδείξεις για πολλαπλασιασμό του ιού BVD.

Αποτελέσματα ελέγχου:

Εμβρυϊκός ορός βοοειδούς υπό γ-ακτινοβολία (25 – 42 kGy)			
	Αποτελέσματα		
παράμετροι δοκιμασίας	όρια	Αρ. παρτίδας: V3852	Αρ. παρτίδας: P2233
στεριότητα	απουσία μικροβιακής ανάπτυξης	απουσία μικροβιακής ανάπτυξης	απουσία μικροβιακής ανάπτυξης
εξωτερικοί παράγοντες	δεν ανιχνεύονται εξωτερικοί παράγοντες	δεν ανιχνεύονται εξωτερικοί παράγοντες	δεν ανιχνεύονται εξωτερικοί παράγοντες
κυτταροπαθητική δράση (cpe)	δεν ανιχνεύεται cpe	δεν ανιχνεύεται cpe	δεν ανιχνεύεται cpe
αιμοπροσρόφηση (ha)	δεν ανιχνεύεται ha	δεν ανιχνεύεται ha	δεν ανιχνεύεται ha
ιός BVD /IPLA	αρνητικό	αρνητικό	αρνητικό
ιός BVD /PCR	τελευταίο θετικό σε αραίωση 10^{-3}	τελευταίο θετικό σε 10^{-3}	τελευταίο θετικό σε 10^{-3}
μυκόπλασμα	δεν ανιχνεύεται μυκόπλασμα	δεν ανιχνεύεται μυκόπλασμα	δεν ανιχνεύεται μυκόπλασμα
προαγωγή της ανάπτυξης	πρέπει να συμφωνεί	συμφωνεί	συμφωνεί
αντισώματα έναντι του BVD τύπου 1	< 1:16	< 1:2	< 1:2
αντισώματα έναντι του BVD τύπου 2	< 1:16	< 1:3,5	< 1:2

Απόθεμα κυττάρων παραγωγής (PCS)				
παράμετροι δοκιμασίας	όρια	Αρ. παρτίδας: X5737	Αρ. παρτίδας: X5883	Αρ. παρτίδας: X5958
μικροσκοπική εξέταση	τυπικό για κύτταρα MDBK	συμφωνεί	μη διαθέσιμο	
στεριότητα	απουσία μικροβιακής ανάπτυξης	απουσία μικροβιακής ανάπτυξης	απουσία μικροβιακής ανάπτυξης	απουσία μικροβιακής ανάπτυξης
μυκόπλασμα	δεν ανιχνεύεται μυκόπλασμα	δεν ανιχνεύεται μυκόπλασμα	δεν ανιχνεύεται μυκόπλασμα	δεν ανιχνεύεται μυκόπλασμα

εξωτερικοί παράγοντες	δεν ανιχνεύονται εξωτερικοί παράγοντες	δεν ανιχνεύονται εξωτερικοί παράγοντες	δεν ανιχνεύονται εξωτερικοί παράγοντες	δεν ανιχνεύονται εξωτερικοί παράγοντες
κυτταροπαθητική δράση (cpe)	δεν ανιχνεύεται cpe	δεν ανιχνεύεται cpe	δεν ανιχνεύεται cpe	δεν ανιχνεύεται cpe
αιμοπροσρόφηση (ha)	δεν ανιχνεύεται ha	δεν ανιχνεύεται ha	δεν ανιχνεύεται ha	δεν ανιχνεύεται ha
ιός BVD /IPLA	αρνητικό	αρνητικό	αρνητικό	αρνητικό
ιός BVD /PCR	τελευταίο θετικό σε αραίωση 10^{-4}	τελευταίο θετικό σε 10^{-4}	τελευταίο θετικό σε 10^{-1}	τελευταίο θετικό σε 10^{-1}
τίτλος ιού (lg TCID ₅₀ /ml)	≥ 7,0	μη διαθέσιμο	8,45	8,4

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΠΑΡΤΙΔΑΣ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ				
	Όρια	Αρ. Παρτίδας 990811	Αρ. Παρτίδας 990801	Αρ. Παρτίδας 990810
Ασφάλεια	2/2 βοοειδή καλά	συμφωνεί	συμφωνεί	συμφωνεί
Ταυτότητα	Πλήρης εξουδετέρωση	συμφωνεί	συμφωνεί	συμφωνεί
Εξωτερικοί παράγοντες	Δεν ανιχνεύεται cpe Δεν ανιχνεύεται αιμοπροσρόφηση Μη ανιχνεύσιμος ζωντανός BVD	συμφωνεί συμφωνεί Μη ανιχνεύσιμος ζωντανός BVD	συμφωνεί συμφωνεί Μη ανιχνεύσιμος ζωντανός BVD	συμφωνεί συμφωνεί Μη ανιχνεύσιμος ζωντανός BVD
Ιός BVD - PCR	Τελευταίο θετικό σε αραίωση 10^{-2}	Τελευταίο θετικό σε αραίωση 10^{-1}	Τελευταίο θετικό σε αραίωση 10^{-1}	Τελευταίο θετικό σε αραίωση 10^{-1}
Μυκόπλασμα	Δεν ανιχνεύεται μυκόπλασμα	Δεν ανιχνεύεται μυκόπλασμα	Δεν ανιχνεύεται μυκόπλασμα	Δεν ανιχνεύεται μυκόπλασμα
Στειρότητα	Απουσία μικροβιακής ανάπτυξης	Απουσία μικροβιακής ανάπτυξης	Απουσία μικροβιακής ανάπτυξης	Απουσία μικροβιακής ανάπτυξης
Τίτλος ιού (TCID ₅₀ /φιαλίδιο) για περιεκτικότητα*	*φιαλίδιο 10 δόσεων $10^{6,5} - 10^{8,0}$ *φιαλίδιο 50 δόσεων $10^{7,2} - 10^{8,7}$	$10^{7,0}$	$10^{7,8}$	$10^{6,9}$
Τίτλος ιού (TCID ₅₀ /δόση)	$10^{5,5} - 10^{7,0}$	$10^{6,0}$	$10^{6,8}$	$10^{5,9}$
Περιεκτικότητα υγρασίας	1% - 3%	2,15%	1,9%	1,8%

Οι προτεινόμενες τροποποιήσεις στον έλεγχο της παραγωγής και της ποιότητας έχουν αξιολογηθεί πλήρως και θεωρούνται επιστημονικά επικυρωμένες.

ΓΕΝΙΚΗ ΕΠΙΣΚΟΠΗΣΗ ΤΩΝ ΖΗΤΗΜΑΤΩΝ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ

Οι αλληλουχίες στελέχους του ιού BVD τύπου 2 του Bayovac IBR-Marker Vivum και ιού BVD τύπου 2 από τα πρώτα κρούσματα στις Κάτω Χώρες βρέθηκε ότι ταιριάζουν απόλυτα.

Στα πιο χαρακτηριστικά και σοβαρά περιστατικά παρουσιάστηκαν έντονα κλινικά σημεία νόσου: ανορεξία, μείωση της γαλουχίας, πυρετός, ρινικές εκκρίσεις, διάρροια, και θνησιμότητα. Μετά τη σφαγή, δεν αναφέρθηκαν μακροσκοπικές βλάβες ή δεν ήταν ειδικές και σε άλλες περιπτώσεις ενδεικτικές για ιογενή διάρροια των βοοειδών (BVD).

Τα κλινικά χαρακτηριστικά των πρώτων κρουσμάτων θα μπορούσαν να αναπαραχθούν με τον εμβολιασμό ευαίσθητων βοοειδών με τη μολυσμένη (ιός BVD τύπου 2) παρτίδα του εν λόγω εμβολίου.

Ο Ολλανδικός Οργανισμός Γεωργίας και Δενδροκομίας (Land- en Tuinbouw-Organisatie, LTO) ζήτησε από περίπου 45.000 εκτροφείς βοοειδών να αναφέρουν στο “Gezondheidsdienst” (GD) κάθε πρόβλημα υγείας που παρουσιάζεται έπειτα από τον εμβολιασμό IBR. Ο αριθμός των περιπτώσεων που αναφέρθηκαν αυξήθηκε, ανερχόμενος στις 7.000 περίπου. Από τις περιπτώσεις αυτές έως τώρα μόνο 6 παραδόθηκαν από τον LTO στη Bayer ή τη Hoechst.

Κανένα απομονωμένο στέλεχος ιού BVD από τις προαναφερθείσες περιπτώσεις δεν είναι διαθέσιμο. Επτά από τις 40 παρτίδες του Bayovac IBR Marker Vivum που έχουν εξεταστεί και οι οποίες προέρχονται από μάζα εμβολίου εκτός της μάζας 77/V4392, αναφέρονται, χρησιμοποιώντας IPLA, ως μολυσμένες από τον ιό BVD (< 10 σωματίδια ιού ανά φιαλίδιο: μόνο κατόπιν δευτερης καλλιέργειας κυττάρων). Υπάρχουν υποψίες ότι οι παρτίδες αυτές συνδέονται με τα τελευταία κρούσματα στις Κάτω Χώρες («περίπτωση 2»). Ο εμβολιασμός με 50 δόσεις μίας τέτοιας μολυσμένης παρτίδας του προαναφερόμενου εμβολίου δεν είχε ως αποτέλεσμα τη μόλυνση των ευαίσθητων βοοειδών.

Αναφέρθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σε 451 κρούσματα στις Κάτω Χώρες. Μόνο το 5% περίπου αυτών των περιπτώσεων εκτιμήθηκε ότι παρουσίαζαν την «πιθανή/δυνατή σχέση» με το Bayovac IBR Marker Vivum ή το Rhinobovín Marker Vivum. Οι άλλες περιπτώσεις καταχωρήθηκαν ως «μη έχουσες πιθανή σχέση». Εκτιμήσεις από κτηνίατρους στις σχετικές κτηνοτροφικές εκμεταλλεύσεις κατέδειξαν ότι συχνά δεν υπήρχαν στοιχεία για να υποστηριχθεί η ύπαρξη σχέσης με τα εμβόλια ή ότι οι εκτροφείς δεν επιθυμούσαν να τα παρουσιάσουν.

Ένας ανεξάρτητος εμπειρογνώμονας αξιολόγησε την κατάσταση της υγείας των ζώων σε κτηνοτροφικές εκμεταλλεύσεις των οποίων τα ζώα είχαν εμβολιαστεί με Bayovac IBR Marker Vivum και Rhinobovín Marker Vivum, και σε ανάλογες κτηνοτροφικές εκμεταλλεύσεις με μη εμβολιασμένα βοοειδή. Και στις δύο ομάδες κτηνοτροφικών εκμεταλλεύσεων παρουσιάστηκαν παρεμφερή προβλήματα νόσου.

Σύμφωνα με ανεξάρτητη επιτροπή διεθνών εμπειρογνομόνων σχετικά με τη BVD, είναι δύσκολο να εκτιμηθεί η πιθανότητα να αναπτύξουν τη νόσο τα βοοειδή που έχουν εμβολιασθεί με εμβόλιο IBR που έχει μολυνθεί από μικρή ποσότητα ζώντος ιού BVD, λόγω των διαφόρων παραγόντων που εμπλέκονται και οι οποίοι καθορίζουν την εμφάνιση ή μη του BVD.

Η CVMP, στις 9 Νοεμβρίου 1999, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα στοιχεία που συνδέουν τα κρούσματα της «περίπτωσης 2» με το θέμα της αρχικής παραπομπής ήταν διφορούμενα και ότι η γνώμη της CVMP θα περιοριστεί στην αρχική παραπομπή.

ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΟΠΟΙΟΥΣ ΣΥΝΙΣΤΩΝΤΑΙ ΟΙ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΤΩΝ ΑΔΕΙΩΝ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

Εκτιμώντας ότι

- η επιτροπή εξέτασε την παραπομπή σύμφωνα με το άρθρο 23, παράγραφος α, περίπτωση 2, της οδηγίας 81/851/ΕΟΚ του Συμβουλίου, όπως τροποποιήθηκε, σχετικά με τα θέματα ασφαλείας που σχετίζονται με τη χρήση των προϊόντων που περιέχονται στον κατάλογο του παραρτήματος II της παρούσας γνώμης·
- η επιτροπή συμφώνησε ότι τα προβλήματα ασφαλείας δημιουργήθηκαν πιθανότατα από μολυσμένο ορό εμβρύου μόσχου που χρησιμοποιήθηκε στην παραγωγή·
- η επιτροπή συμφώνησε ότι θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στην αδρανοποίηση που χρησιμοποιείται κατά την ακτινοβόληση του εμβρυϊκού ορού μόσχου και ότι κατά συνέπεια απαιτούνται συμπληρωματικές εγγυήσεις ώστε να εξασφαλισθεί ότι η γ-ακτινοβόληση του εμβρυϊκού ορού μόσχου θα λαμβάνει χώρα σύμφωνα με τις ευρωπαϊκές απαιτήσεις.
- η επιτροπή συμφώνησε ότι ο μέχρι τώρα ποιοτικός έλεγχος ήταν ανεπαρκής για την ανίχνευση του ιού BVD·
- η επιτροπή συμφώνησε ότι απαιτούνται τροποποιήσεις στον έλεγχο του ιού BVD·
- η επιτροπή συμφώνησε με τις προτεινόμενες τροποποιήσεις των κατόχων της άδειας παραγωγής (ΜΑΗ) για τη μείωση του κινδύνου μόλυνσης και την αύξηση της πιθανότητας ανίχνευσης κάθε ενδεχόμενης περίπτωσης μόλυνσης από τον ιό BVD·
- η επιτροπή αξιολόγησε τα στοιχεία του ποιοτικού ελέγχου τριών αντιπροσωπευτικών παρτίδων που παρασκευάστηκαν σύμφωνα με τα προτεινόμενα μέτρα και εκτίμησε ότι οι νέες δοκιμές ποιοτικού ελέγχου είναι επαρκώς κατάλληλες·
- η επιτροπή συμφώνησε ότι οι προτεινόμενες τροποποιήσεις παρέχουν την απαραίτητη διασφάλιση ότι ο κίνδυνος για μόλυνση από τον ιό BVD των τελικών προϊόντων είναι αμελητέος·
- η επιτροπή εξέτασε την έλλειψη στοιχείων σχετικά με τις τελευταίες αναφορές που επικαλούνται σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στις Κάτω Χώρες («περίπτωση 2») και αποφάσισε ότι τα στοιχεία που συνδέουν τις «περιπτώσεις» αυτές με το θέμα της αρχικής παραπομπής ήταν διφορούμενα και ότι η γνώμη της CVMP θα περιοριστεί στην αρχική παραπομπή.

η CVMP πρότεινε τις τροποποιήσεις των αδειών κυκλοφορίας για όλα τα προϊόντα που περιλαμβάνονται στον κατάλογο του παραρτήματος II για να συμπεριληφθούν η νέα αλυσιδωτή αντίδραση πολυμέρασης και ο ανοσοπροσδιορισμός υπεροξειδάσης που έχουν αξιολογηθεί πλήρως, η συμπληρωματική εξέταση του εμβρυϊκού ορού μόσχου για ιό και αντισώματα BVD, η επέκταση και η εντατικοποίηση του ποιοτικού ελέγχου για την απουσία του ιού BVD σε διάφορα επίπεδα της παραγωγής και η χρήση βοοειδών ευαίσθητων στον ιό BVD κατά τις δοκιμές ασφαλείας των παρτίδων.

Ζητείται από τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας να αποστείλουν στις αρμόδιες εθνικές αρχές τα ίδια ακριβώς στοιχεία (ιδιαίτερα τα SP-017, SO D-20, SO D-107, SO D-076, SO D-127, SO D-123 και FC-IBM τα οποία έχουν πλήρως εκτιμηθεί και θεωρούνται επαρκώς κατάλληλα από την CVMP για την υποστήριξη των προτεινόμενων αλλαγών) προκειμένου να ξεκινήσουν οι αντίστοιχες τροποποιήσεις στις εθνικές άδειες κυκλοφορίας.

Επιπλέον απαιτείται από τον παρασκευαστή να εγγυηθεί ότι οι μέθοδοι αδρανοποίησης όλων των εμβρυϊκών ορών μόσχου που χρησιμοποιούνται για την παραγωγή στελεχών ιού, στελεχών κυττάρων και τελικών προϊόντων, για όλα τα εμβόλια που περιέχονται στον κατάλογο του παραρτήματος II, είναι απόλυτα συμβατές με τις απαιτήσεις της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας και τις κατευθυντήριες οδηγίες της ΕΕ «Γενικοί όροι σχετικά με την παραγωγή και τον έλεγχο των ζώντων βακτηριακών εμβολίων και εμβολίων ιών για τα θηλαστικά, που προορίζονται για κτηνιατρική χρήση» (τόμος 7 των κανόνων που εφαρμόζονται στα φαρμακευτικά προϊόντα στην Ευρωπαϊκή Ένωση). Κατά συνέπεια απαιτείται από τον παρασκευαστή η παράδοση στη CVMP, πριν από τις 15 Απριλίου 2000, των δεδομένων από τις μελέτες εγκυρότητας της γ-ακτινοβόλησης του εμβρυϊκού ορού μόσχου που χρησιμοποιείται στην παραγωγή, · 1) τα οποία αποδεικνύουν τη μείωση του ιού της ιογενούς διάρροιας των βοοειδών τουλάχιστον κατά 10^6 , και 2) καθορίζουν την ακριβή δόση ακτινοβολίας που έχει δεχτεί ο ορός.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

**ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΜΕ ΤΙΣ ΟΝΟΜΑΣΙΕΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ,
ΤΟΥΣ ΚΑΤΟΧΟΥΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ, ΤΙΣ ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ,
ΤΙΣ ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΕΣ, ΤΙΣ ΟΔΟΥΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ, ΤΗΝ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ
ΚΑΙ ΤΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΣΤΑ ΚΡΑΤΗ ΜΕΛΗ**

Κράτος μέλος	ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ	Άδεια έτος + αριθμός	Ονομασία προϊόντος	Περιεκτικότητα (mg)/ φαρμακο-τεχνική μορφή	Οδός χορήγησης	Μέγεθος συσκευασίας/ φύση του περιέκτη
	Επωνυμία & διεύθυνση εταιρείας					
UK	Bayer AG Entwicklung PZII D-51368 Leverkusen Γερμανία Αρ. Τηλ. +49 2173 38 42 44 Αρ. Fax +49 2173 38 34 79	1999 10.2.99 Vm04895/4001	Bayovac IBR – Marker Vivum	Ερπητοϊός Βοοειδών Τύπου I IBR Marker Virus gE αρνητικό 10 ⁵ TCID ₅₀ (min) - 10 ⁷ TCID ₅₀ (max) Λυοφιλιωμένο εμβόλιο ζώντος ιού με διαλύτη για ανασύσταση	Ενδορρινική ή/και ενδομυϊκή	Γυάλινα φιαλίδια 10 ή 50 δόσεων + γυάλινα φιαλίδια με 20 ml και 100 ml αποστειρωμένου ενέσιμου ύδατος.
DE	Bayer AG Geschäftsbereich Tiergesundheit 51368 Leverkusen Αρ. Τηλ. 02173-38 42 44 Αρ. Fax 02173-38 34 79	1994 496a/93	Bayovac IBR – Marker Vivum	Ενέσιμη σκόνη (λυοφιλιωμένη) + εναιώρημα	ενδομυϊκή ή ενδορρινική	Γυάλινα φιαλίδια 10 δόσεις, 50 δόσεις
DE	Hoechst Roussel Vet Vertriebs GmbH Feldstraße 1a 85716 Unterschleißheim Αρ. Τηλ. 089-31 00 60 Αρ. Fax 089-31 00 62 28	1995 37a/95	Rhinobovin Marker lebend	Ενέσιμη σκόνη (λυοφιλιωμένη) + εναιώρημα	ενδομυϊκή ή ενδορρινική	Γυάλινα φιαλίδια 10 δόσεις, 50 δόσεις
NL	Bayer B.V. Animal Health Energieweg 1 - Postbox 80 3641 RT Mijdrecht Κάτω Χώρες Αρ. Τηλ. 0297-280666 Αρ. Fax 0297-284165	1995 13 Φεβρουαρίου REGNL 8427	Bayovac IBR – Marker Vivum			20 ml και 100 ml (αντίστοιχα 10, 50 δόσεις)
NL (Ταυτό- χρονη κατοχή άδειας)	Hoechst Roussel Vet NV Charleroisesteeweg 111-113 1060 Brussel Βέλγιο Αρ. Τηλ. 0032 2 533 42 43 Αρ. Fax 0032 2 533 43 55	1995 13 Ιουνίου REGNL 8800	Rhinobovin Marker live			20 ml και 100 ml (αντίστοιχα 10, 50 δόσεις)

LUX	Bayer Belgium s.a. 143, av. Louise B-1050 Bruxelles Αρ. Τηλ. 32-2-535 66 47 Αρ. Fax 32-2-537 36 61	1996 V/442/96/01/04 76	Bayovac IBR – Marker Vivum	Ερπητοϊός Βοοειδών Τύπου 1 (BHV-1), στέλεχος Difinac (Virus IBR - Marker, gE- αρνητικό), εξασθενημένος ζωντανός ιός	Ενέσιμο διάλυμα	10 δόσεις + διαλύτης 50 δόσεις + διαλύτης
BE	Bayer NV Division Animal Health Πρόσωπο Επικοινωνίας στο Βέλγιο: Dr Gevaert Regulatory Affairs Manager Benelux ή Dr D'hoore (Bayer Animal Health Belgium) Αρ. Τηλ. 32-2-5358837/32-2-5356647 Αρ. Fax 32-2-5373661	1995 187IS278F17	Bayovac IBR – Marker Vivum	Ζωντανό εμβόλιο με διαγραφέν gE κατά της IBR (λοιμώδης ρινοτραχειίτιδα βοοειδών)		20 ml (10 δόσεις) 100 ml (50 δόσεις)
BE (Ταυτό- χρονη κατοχή αδείας)	Hoechst Roussel Vet N.V. Benelux Πρόσωπο Επικοινωνίας στη Γερμανία: Dr Kretzdorn Αρ. Τηλ. 49-2173384244 Fax no 49-2173383479 Πρόσωπο Επικοινωνίας στο Βέλγιο: Dr Lens General Manager Hoechst Roussel Vet NV Benelux Αρ. Τηλ. 32-2-5334243 Αρ. Fax 32-2-5334355	1995 1293IS43F17	Rhinobovin Marker live	Ζωντανό εμβόλιο με διαγραφέν gE κατά της IBR (λοιμώδης ρινοτραχειίτιδα βοοειδών)		20 ml (10 δόσεις) 100 ml (50 δόσεις)

ES	Quimica Farmaceutica Bayer, S.A. (Division TG) C/Calabria, 268 Barcelona 08080 Αρ. Τηλ. 0034-93-495 6500 Αρ. Fax 0034-93-322 5413	1994 9381	Bayovac IBR – Marker Vivum	Σκόνη και διαλύτης για ενέσιμο εναιώρημα 10^5 DICT ₅₀ (Min) 10^7 DICT ₅₀ (Max) ανά δόση	Ενδομυϊκή Ενδορρινική	Φιαλίδια με 10 και 50 δόσεις
ES	Hoechst Roussel Vet. Ronda General Mitre, 72-74 08017 Barcelona Αρ. Τηλ. 0034-93-306 8113 Αρ. Fax 0034-93-414 5870	1996 9419	Rhinobovin Marker Viva	Σκόνη και διαλύτης για ενέσιμο εναιώρημα 10^5 DICT ₅₀ (Min) 10^7 DICT ₅₀ (Max) ανά δόση	Ενδομυϊκή Ενδορρινική	Φιαλίδια με 10 και 50 δόσεις
IT	Bayer S.p.A. Viale Certosa 126 20156 Milano Αρ. Τηλ. 0039-02-39781 Αρ. Fax 0039-02-3978 2303	1995 100401013 (10 δόσεις) 100401025 (50 δόσεις)	Bayovac IBR – Marker Vivum	Ζωντανό εμβόλιο με διαγραφέν gE κατά της IBR (λοιμώδης ρινοτραχειίτιδα βοοειδών)	Ενδορρινικός και/ή ενδομυϊκός εμβολιασμός	Γυάλινα φιαλίδια με 10 δόσεις και 50 δόσεις λυοφιλωμένου προϊόντος και γυάλινα φιαλίδια με 20 ml και 100 ml διαλύτη, αντίστοιχα
IT	Hoechst Roussel Vet S.r.l. Piazzale Tur 5 20149 Milano Αρ. Τηλ. 0039-02-345 4981 Αρ. Fax 0039-02-345 49826	1996 102186018 (10 δόσεις) 102186020 (50 δόσεις)	Rhinobovin Marker Attenuato	Ζωντανό εμβόλιο με διαγραφέν gE κατά της IBR (λοιμώδης ρινοτραχειίτιδα βοοειδών)	Ενδορρινικός και/ή ενδομυϊκός εμβολιασμός	Γυάλινα φιαλίδια με 10 δόσεις και 50 δόσεις λυοφιλωμένου προϊόντος και γυάλινα φιαλίδια με 20 ml και 100 ml διαλύτη, αντίστοιχα

PT	Hoechst Roussel Vet. Products Para Saude Animal Ldc. Estrada Nacional No. 249 Km 14,2 Apartado 144 2626 Mem Martins Codex Αρ. Τηλ. 351-21-9269883/9269711 Αρ. Fax 351-21-9202231	Εθνική αρχή 2.8.96 No. 552/96 Dev	Rhinobovin viva Marcada	Ερπητοϊός Βοοειδών Τύπου 1 (Min) 10^5 DICT ₅₀ Estirpe Dicivac do Virus IBR gE – (Max) 10^7 DICT ₅₀	Ενδορρινική Ενδομυϊκή	Φιαλίδια των 10 και 50 δόσεων
IR	Bayer Ireland Ltd., Chapel Lane, Swords, Co. Dublin, Ireland Αρ. Τηλ. 353-1-8132222 Αρ. Fax 353-1-8132288	Αρ. Αδείας AR8/005/01+02 Ημερομηνία έκδοσης 19/01/98 Ημερομηνία λήξης 27/09/99	Bayovac IBR – Marker Vivum	Ερπητοϊός Βοοειδών Τύπου I 10^5 TCID ₅₀ IBR Marker Virus gE Neg 10^2 TCID ₅₀ Λυοφιλιωμένο εμβόλιο ζώντος ιού με διαλύτη για ανασύσταση	Ενδορρινική και/ή ενδομυϊκή	Γυάλινα φιαλίδια των 10 ή 50 δόσεων+ γυάλινα φιαλίδια που περιέχουν 20 ml και 100 ml αποστειρωμένου ενέσιμου ύδατος.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Βλέπε παράρτημα II

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Δραστικά συστατικά:

Bovine Herpes virus τύπος 1 (BHV-1),	min. $10^{5,0}$ TCID ₅₀
Στέλεχος Difivac (IBR-Marker Virus, gE-αρνητικό),	max. $10^{7,0}$ TCID ₅₀
Τροποποιημένος ζωντανός (εξασθενημένος) ιός	

Ανοσοενισχυτής:

Δεν εφαρμόζεται.

Έκδοχα:

Stabilizer:

Dextran 60	4,8 mg
Glycin	1,2 mg

pH-σταθεροποιητής:

HEPES Na	1 mg
----------	------

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Λυοφιλοποιημένο προϊόν, υποκίτρινου χρώματος και
διαλύτης (ενέσιμο ύδωρ), διαυγές άχρωμο υγρό
για ενδορρινική και / ή ενδομυϊκή χορήγηση.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

4.1 Ιδιότητες των δραστικών συστατικών

Ο Ερπητοϊός των Βοοειδών τύπος 1 (BHV-1), στέλεχος Difivac (IBR-Marker Virus, gE-αρνητικός) εξασθένησε με πολλαπλές διόδους σε καλλιέργειες κυττάρων βοοειδών. Μετά από επιπλέον διόδους σε καλλιέργειες κυττάρων βοοειδών απομονώθηκε ένα στέλεχος BHV-1 με διαδοχικές μονής πλάκας καθάρσεις, που δεν περιείχε όλο το χρωμόσωμα το υπεύθυνο για την κωδικοποίηση της δομής της ιικής γλυκοπρωτεΐνης gE. Εξαιτίας της απουσίας αυτού του χρωμοσώματος, ελλείπει η γλυκοπρωτεΐνη gE από τα ιικά σωματίδια του εμβολίου IBR-Marker MLV. Επομένως, ο εμβολιαστικός ιός και τα αντισώματα κατά αυτού μπορούν σαφώς να διαφοροποιηθούν από τα στελέχη που υπάρχουν φυσικώς στα ζώα ή τα αντισώματα κατά αυτών, με γενωσωμική ανάλυση και με ορολογικές μεθόδους, αντίστοιχα. Ο BHV-1 που έχει υποστεί μετάλλαξη και δεν περιέχει την gE προκαλεί ανοσία, αλλά έχει μειωμένη λοιμογόνο ικανότητα.

4.2 Ανοσολογικές ιδιότητες

Το εμβόλιο προκαλεί ανοσία στα βοοειδή κατά των κλινικών αναπνευστικών συμπτωμάτων, που οφείλονται στον ιό της Λοιμώδους Ρινοτραχειίτιδας των Βοοειδών (IBR). Μετά από μόλυνση, η ένταση και η διάρκεια των κλινικών συμπτωμάτων, όπως και ο τίτλος και η διάρκεια διασποράς του ιού, είναι σημαντικά μειωμένα. Όπως και με άλλα εμβόλια, ο εμβολιασμός δεν μπορεί να προστατέψει πλήρως, αλλά μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο μόλυνσης. Το προϊόν προκαλεί τη δημιουργία αντισωμάτων στα εμβολιασθέντα βοοειδή, που ανιχνεύονται με αντιδράσεις ορο-εξουδετέρωσης και με συμβατικές μεθόδους με ELISA. Με το ειδικό test-kit, αυτά τα αντισώματα μπορούν να διαφοροποιηθούν, εξαιτίας της απουσίας αντισωμάτων κατά της gE από τον ιό που υπάρχει στα φυσικώς μολυσμένα ζώα ή τα ζώα τα εμβολιασμένα με συμβατικά εμβόλια.

5. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

5.0 ΕΙΔΗ ΖΩΩΝ ΓΙΑ ΤΑ ΟΠΟΙΑ ΠΡΟΟΡΙΖΕΤΑΙ ΤΟ ΠΡΟΪΟΝ

Βοοειδή.

5.1 ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΓΙΑ ΚΑΘΕ ΕΙΔΟΣ ΖΩΟΥ

Για την ενεργό ανοσοποίηση των βοοειδών κατά των αναπνευστικών συμπτωμάτων, που οφείλονται στον ιό της λοιμώδους Ρινοτραχειίτιδας των Βοοειδών (IBR). Τα εμβολιασμένα ζώα μπορούν να διαφοροποιηθούν από τα φυσικώς μολυσμένα ζώα, που οφείλεται στην επιλεκτική έλλειψη, εκτός εάν τα βοοειδή είχαν εμβολιασθεί στο παρελθόν με συμβατικό εμβόλιο ή ήταν φυσικά μολυσμένα.

5.2 ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Άρρωστα βοοειδή ή βαρέως παρασιτούμενα πρέπει να αποκλείονται από τον εμβολιασμό.

5.3 ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Κατά τον παρεντερικό εμβολιασμό, σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις, μπορεί να εμφανισθεί παροδικό οίδημα στο σημείο της ένεσης. Μετά από ενδορρινική χορήγηση του εμβολίου, σε σπάνιες περιπτώσεις, μπορεί να εμφανισθεί παροδικό ρινικό έκκριμα.

5.4 ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Καμία.

5.5 ΧΡΗΣΗ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΓΑΛΟΥΧΙΑ

Δεν απαιτείται η λήψη προφυλάξεων.

5.6 ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΜΕ ΑΛΛΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ ΑΛΛΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗΣ

Ανοσοκατασταλτικές ουσίες, όπως κορτικοστεροειδή, πρέπει να αποφεύγονται για χρονικό διάστημα 7 ημερών προ και μετά τον εμβολιασμό, καθώς μπορεί να εμποδίσει την ανάπτυξη της ανοσίας. Προϊόντα ευαίσθητα στην ιντερφερόνη δεν πρέπει να χορηγούνται ενδορρινικά για χρονικό διάστημα 5 ημερών μετά τον εμβολιασμό.

5.7 ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Η δόση για τα βοοειδή, ηλικίας μεγαλύτερης των 2 εβδομάδων, είναι 2 ml του ανασυσταθέντος εμβολίου, που χορηγείται είτε ενδορρινικά είτε ενδομυϊκά.

Να γίνεται η ανασύσταση του λυόφιλου προϊόντος αμέσως πριν τη χορήγηση. Για την προετοιμασία του εμβολίου για τον εμβολιασμό, το ¼ περίπου του διαλύτου μεταφέρεται στο λυόφιλο τμήμα με αποστειρωμένη σύριγγα, αναμειγνύεται και μεταφέρεται στον υπόλοιπο διαλύτη. Οι βελόνες και οι σύριγγες, που χρησιμοποιούνται για τη χορήγηση του εμβολίου, να μην έχουν αποστειρωθεί με απολυμαντικά, καθώς αυτό μπορεί να επηρεάσει την αποτελεσματικότητα του εμβολίου.

Το εμβόλιο χορηγείται ασηπτικά είτε ενδομυϊκά (2 ml) είτε με ψεκασμό στους μυκτήρες (1 ml σε κάθε μυκτήρα, κατά την εισπνοή) με το άκρο για ψεκασμό, που υπάρχει στη συσκευασία. Από την ανασύστασή του το εμβόλιο μπορεί να χρησιμοποιηθεί για 8 ώρες, εάν η αφαίρεση των ποσοτήτων γίνεται με άσηπτο τρόπο και παραμένει στο ψυγείο.

Το εμβολιακό πρόγραμμα περιλαμβάνει τη βασική ανοσοποίηση και τους επαναληπτικούς εμβολιασμούς.

Βασική ανοσοποίηση:

Δύο ενέσεις της 1 δόσης (2 ml) η κάθε μια, με μεσοδιάστημα 3 – 5 εβδομάδων.

Επαναληπτικοί εμβολιασμοί:

1 δόση (2 ml) μετά από 6 μήνες.

Οι μόσχοι μπορούν να εμβολιασθούν από την 3^η εβδομάδα ηλικίας τους, ασχέτως της κατάστασης των μητρικών αντισωμάτων. Ο πρώτος εμβολιασμός πρέπει να χορηγηθεί ενδορρινικά, που ακολουθείται από το δεύτερο εμβολιασμό, που χορηγείται ενδομυϊκά. Σε αυτούς τους μόσχους θα γίνει επαναληπτικός εμβολιασμός στην ηλικία των 6 μηνών.

Μόσχοι ηλικίας μεγαλύτερης των 3 μηνών, όπως παχυνόμενοι μόσχοι, κρεατοπαραγωγά βοοειδή, συμπεριλαμβανομένων των εγκύων μοσχίδων ή αγελάδες εμβολιάζονται με δυο εμβολιασμούς, χορηγούμενους ενδομυϊκά, με μεσοδιάστημα 3 – 5 εβδομάδων. Αυτό θα προκαλέσει ανοσία διάρκειας 6 μηνών. Οι επαναληπτικοί εμβολιασμοί γίνονται κάθε 6 μήνες. Τα κρεατοπαραγωγά βοοειδή και οι παχυνόμενοι μόσχοι εμβολιάζονται κατά προτίμηση πριν την ομαδοποίηση ή τη μεταφορά σε νέες ομάδες.

Για τη διέγερση της τοπικής ανοσίας, τα μολυσμένα με IBR βοοειδή ή τα βοοειδή που κινδυνεύουν να μολυνθούν - συμπεριλαμβανομένων των εγκύων βοοειδών – εμβολιάζονται την πρώτη φορά ενδορρινικά, ενώ ο επαναληπτικός εμβολιασμός χορηγείται ενδομυϊκά.

Συνιστάται όπως εμβολιάζονται όλα τα ζώα του κοπαδιού.

5.8 ΥΠΕΡΔΟΣΟΛΟΓΙΑ (συμπτώματα, επείγουσες ενέργειες, αντίδοτα) (εάν χρειασθεί)

Δεν έχει αναφερθεί.

5.9 ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΚΑΘΕ ΕΙΔΟΣ ΖΩΟΥ

Καμία.

5.10 ΧΡΟΝΟΣ ΑΝΑΜΟΝΗΣ

0 Ημέρες.

5.11 ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΛΑΜΒΑΝΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΤΑ ΑΤΟΜΑ ΠΟΥ ΧΟΡΗΓΟΥΝ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ

Καμία.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 ΑΣΥΜΒΑΤΟΤΗΤΕΣ

Δεν έχουν αναφερθεί.

6.2 ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΖΩΗΣ

6.2.1 Η διάρκεια ζωής του έτοιμου προς πώληση, φαρμακευτικού προϊόντος

30 Μήνες.

6.2.2 Η διάρκεια μετά την αραίωση ή την ανασύσταση, σύμφωνα με τις οδηγίες

Μετά την ανασύσταση το εμβόλιο μπορεί να χρησιμοποιηθεί για έως 8 ώρες, εάν η αφαίρεση των ποσοτήτων γίνεται με άσηπτο τρόπο και παραμένει στο ψυγείο.

6.3 ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΦΥΛΑΞΗ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Να φυλάγεται σε θερμοκρασία από +2° C έως +8° C. Να μην καταψύχεται, να προφυλάσσεται από υψηλές θερμοκρασίες και το φως.

6.4 ΦΥΣΗ ΚΑΙ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ ΤΟΥ ΠΕΡΙΕΚΤΗ

Γυάλινα φιαλίδια που περιέχουν 10 ή 50 δόσεις λυόφιλου προϊόντος και γυάλινα φιαλίδια με 20 ή 50 ml διαλύτου, αντίστοιχα.

6.5 ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΑΤΑΣΤΡΟΦΗ ΤΟΥ ΑΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΤΟΥ ΥΛΙΚΟΥ

Ή ΤΩΝ ΑΧΡΗΣΤΩΝ ΥΛΙΚΩΝ

Σύμφωνα με την εθνική νομοθεσία.

7. ΑΠΑΓΟΡΕΥΣΗ ΠΟΛΗΣΗΣ, ΠΑΡΑΔΟΣΗΣ ΚΑΙ/Η ΧΡΗΣΗΣ

8. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΑΡΙΘΜΟΣ/ΟΙ ΚΑΤΑΧΩΡΗΣΗΣ ΣΤΟ ΜΗΤΡΩΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

11. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ