

ANEXO I

**CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y FUNDAMENTO PARA MODIFICAR LAS
AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN PRESENTADOS POR LA EMEA.**

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS PRESENTADAS POR LA EMEA

RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA

A principios de 1999, se notificaron en los Países Bajos problemas sobre el terreno con el ganado vacuno, acompañados de una elevada mortalidad. Desde el principio se sospechó que los casos estaban relacionados con Bayovac IBR Marker Vivum y más tarde también con Rhinobovín Marker Vivum. Estos dos productos tienen nombres diferentes debido a su comercialización conjunta, pero son idénticos en cuanto a su composición. El 9 de marzo de 1999, los Países Bajos enviaron una alerta rápida a todos los Estados miembros. En Italia se notificó también otro caso supuestamente relacionado con Rhinobovín Marker Vivum.

Los primeros casos notificados oficialmente en los Países Bajos (12-13 rebaños) se relacionaron con 1 lote de Bayovac IBR Marker Vivum (WG4622), siendo ese el único lote de Bayovac IBR Marker Vivum vendido en los Países Bajos en ese momento. El único caso notificado en otro país de la UE (Italia) estuvo supuestamente relacionado con 1 lote de Rhinobovín Marker Vivum (02U056). Ambos lotes procedían de la misma vacuna a granel (77/V4392).

Los casos notificados posteriormente en los Países Bajos ('segundos casos') estuvieron supuestamente relacionados con otros lotes de Bayovac IBR-Marker Vivum y Rhinobovín Marker Vivum que no procedían de la misma vacuna a granel. No obstante, el CVMP concluyó el 9 de noviembre de 1999 que las pruebas que relacionaban estos 'segundos casos' notificados con el tema de la remisión original eran equívocas y que el dictamen del CVMP se limitaría a la remisión original.

RESUMEN DE LOS ASPECTOS ANALÍTICOS

La Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) para el análisis de materiales de partida se describe correctamente en un Procedimiento Normalizado de Trabajo (PNT). Se presentó la validación del método PCR (sensibilidad, especificidad y reproducibilidad). El procedimiento original para el Inmunoanálisis Ligado a Peroxidasa (IPLA) se describe correctamente en un PNT y está suficientemente validado.

Debido a la disponibilidad* limitada de Virus de Inóculo Patrón (MSV) y de Inóculo de Células Patrón (MCS), sólo se repitieron las pruebas del Virus de Inóculo de Trabajo (WSV) y del Inóculo de Células de Trabajo (WCS) de Bayovac IBR Marker Vivum y Rhinobovín Marker Vivum para verificar la ausencia del virus BVD utilizando IPLA y PCR.

No se detectó contaminación de los inóculos de trabajo WSV ELR522M1D y WCS-ELR510A125 / WCS-ELR510A127 con el virus BVD. MSV, WSV, MCS y WCS se descartaron como fuente de contaminación de la vacuna con virus BVD.

Los componentes de origen biológico utilizados en la fabricación de Bayovac IBR Marker Vivum y Rhinobovín Marker Vivum son suero fetal de ternero y tripsina. La tripsina utilizada en la fabricación se incubó a un pH inferior a 2 y además se sometió a irradiación gamma. Se presentaron los datos de la investigación de lotes de suero fetal de ternero.

Los lotes de suero de ternero HyClone AFA4774 habían sido anteriormente analizados y certificados como libres de virus BVD conforme a las directrices de la UE y las leyes federales de Estados Unidos. No obstante, la segunda evaluación reveló que la presencia de un nivel bastante alto de anticuerpos BVD en dicho suero enmascaraba la presencia de virus BVD contaminante y limitaba su multiplicación. Utilizando una preparación FPLC y ultrafiltración para concentrar los virus y eliminar los anticuerpos, se detectaron virus BVD viables de tipo 1 y 2 en ese lote de suero, que se había utilizado para obtener 2 lotes de Virus de Inóculos de Producción (PSV), V4602 y P1641, así como 6

* Una gran parte del inóculo de células patrón, inóculo de células de trabajo y virus de inóculo patrón fueron utilizados en un proyecto de investigación.

lotes de Inóculo de Células de Producción (PCS), todos los cuales se utilizan para la producción de las vacunas.

En la producción de la vacuna a granel 77/V4392 de la que se obtuvo el lote WG4622, sus lotes hermanos de Bayovac IBR-Marker Vivum y el lote 02U056 de Rhinobovin Marker Attenuato, se utilizaron PSV P1641 y PCS V4028.

En el proceso de fabricación no se utiliza ningún otro suero más que suero fetal de ternero.

Se presentaron diagramas de flujo de la producción y los análisis del lote WG4622 de Bayovac IBR-Marker Vivum y de la vacuna a granel 77/V4392. Se facilitó también documentación original sobre los lotes.

Se investigó en general la posibilidad de contaminación cruzada con BVD, pero ésta se consideró altamente improbable. No obstante, se produjo una coincidencia en el tiempo de la producción de IBR Marker Vivum y el virus tipo 2 de la vacuna BVD, si bien en unidades diferentes, aunque próximas y con diferente personal. La secuencia del virus de tipo 2 de la vacuna BVD parece ser diferente a la del contaminante BVD tipo 2 de Bayovac IBR Marker Vivum, a la de un virus BVD de tipo 2 procedente de un caso notificado en los Países Bajos y a la de un virus BVD de referencia.

Además, en la planta de fabricación sólo se producen otros productos inactivados: Bayovac IBR Marker inactivatum/Rhinobovin Marker inactivatum, Baypamune y vacunas contra la fiebre aftosa. Para todos estos productos se utiliza el mismo procedimiento de inactivación que para Bayovac IBR Marker Vivum / Rhinobovin Marker Vivum y dicho procedimiento se evaluó con respecto al virus BVD.

Se presentaron los PNT que describen el aislamiento y las medidas higiénicas en las unidades de fabricación de la planta de fabricación para evitar la contaminación cruzada de los productos con el virus BVD.

Se presentó el informe completo de la última inspección oficial de BPF (13.7.1998). Las recomendaciones de los inspectores se pusieron en práctica inmediatamente o de acuerdo con un calendario acordado.

Se facilitaron los informes completos del consultor externo (15.4.1999 / 4.6.1999). Las recomendaciones de dicho consultor externo se habían puesto también en práctica.

Se entregó la documentación original referente a las pruebas de control de calidad de Bayovac IBR Marker Vivum, el lote WG4622 y la vacuna a granel 77/V4392.

Se facilitaron los PNT de las pruebas de control de calidad de los lotes de la vacuna.

Se facilitaron los resultados de las pruebas sobre la presencia de contaminantes del virus BVD realizadas a todos los lotes de la vacuna de Bayovac IBR Marker Vivum y Rhinobovin Marker Vivum.

Los siguientes lotes de Bayovac IBR Marker vivum y el correspondiente Rhinobovin Marker vivum estaban contaminados con el virus BVD:

Lote de Bayer n°	Lote de Hoechst Roussel Vet n°	Contaminación	Cantidad aprox. de virus BVD por dosis, determinada mediante:	
			PCR	IPLA
Vacuna a granel 77/V4392				
WG4622		Virus BVD tipo 2	10 ^{4,9}	10 ²
VE4456	U056	Virus BVD tipo 2	10 ^{5,2}	n.d.

Otras vacunas a granel				
TV 3294		Virus BVD tipo 1	10 ^{1,6}	1*
TW3391	B045	Virus BVD tipo 1	10 ^{1,6}	1*
TX3607		Virus BVD tipo 1	10 ^{0,6}	1*
VB3914	U050	Virus BVD tipo 1	10 ^{1,6}	1*
VB3915		Virus BVD tipo 1	10 ^{1,6}	1*
VB4046		Virus BVD tipo 1	10 ¹	1*
VD4331		Virus BVD tipo 1	Menos de 1	1*
VE4422		Virus BVD tipo 1	10 ^{1,6}	1*

* virus aislado solo de muestras concentradas.

Los terneros utilizados en las pruebas de seguridad procedían de un rebaño vacuno con certificado de ausencia de IBR y dicho rebaño era vacunado periódicamente contra BVD. La Farmacopea Europea no exige la realización de análisis para detectar virus o anticuerpos de BVD en los animales utilizados para las pruebas de seguridad del producto terminado de vacunas IBR de virus vivos.

La utilización de ganado vacuno con bajos niveles de anticuerpos contra el virus BVD en las pruebas de seguridad del producto terminado de Bayovac IBR Marker Vivum y Rhinobovin Marker Vivum estaba justificada. La experiencia ha demostrado que los terneros en los que no se realiza un análisis ELISA de anticuerpos frente al virus BVD pueden presentar un bajo nivel ($\leq 1:16$) de anticuerpos neutralizantes de virus frente al virus BVD. No obstante, esos terneros se consideran plenamente sensibles a la infección del virus BVD.

En conclusión, el CVMP considera que los problemas de seguridad en el campo se deben probablemente a la utilización de suero fetal de ternero contaminado durante el proceso de fabricación de la vacuna, hecho que podría deberse a un procedimiento inadecuado de inactivación y que, por tanto, merece una atención especial. El control de calidad actual parece ser insuficiente para detectar el virus BVD. Por tanto, el CVMP considera esencial la realización de pruebas adicionales de control de calidad utilizando PCR e IPLA para la detección del virus BVD.

El fabricante propone las siguientes modificaciones principales:

- La puesta en práctica de las recomendaciones de un consultor externo que inspeccione las plantas de fabricación.
- La adición de PCR e IPLA para la detección del virus BVD (según se describe respectivamente en el apéndice 40 (SO D-127) y el apéndice 35 (SO D-076) de las respuestas a las cuestiones pendientes remitidas a la EMEA el 28 de septiembre de 1999).
- La adición del análisis del suero fetal de ternero que se utilizará en la fabricación para detectar la presencia de virus y anticuerpos BVD antes de la gamma-irradiación (según se describe en el apéndice 47 (SP-017) y el apéndice 33 (SO D-020) de las respuestas a las cuestiones pendientes remitidas a la EMEA el 28 de septiembre de 1999).
- El establecimiento de nuevos Virus de Inóculo de Producción e Inóculo de Células de Producción libres del virus BVD.
- La ampliación e intensificación del control de calidad para garantizar la ausencia del virus BVD en diferentes etapas del proceso de fabricación (virus de producción, células de producción, vacuna a granel, producto terminado) (según se describe en el apéndice 37 (SO D-107) y conforme al apéndice 44 (FC-IBML) de las respuestas a las cuestiones pendientes remitidas a la EMEA el 28 de septiembre de 1999).
- El uso de ganado vacuno sensible a BVD en las pruebas de seguridad de los lotes (según se describe en el apéndice 39 (SO D-123) de las respuestas a las cuestiones pendientes remitidas a la EMEA el 28 de septiembre de 1999).

Se fabricaron y analizaron conforme a las modificaciones propuestas tres lotes representativos de vacuna Bayovac IBR-Marker Vivum que incluían el Virus de Inóculo de Trabajo, el nuevo Virus de Inóculo de Producción, el Inóculo de Células de Trabajo, el nuevo Inóculo de Célula de Producción,

junto con el suero fetal de ternero. Los resultados de las pruebas de control de calidad cumplieron los requisitos. No se detectó virus BVD en ninguna de las etapas del proceso de producción. El contenido del genoma del virus BVD registró un claro descenso a lo largo del proceso de producción, según lo exigido. Así pues, no se observó ningún indicio de multiplicación del virus BVD.

Resultados de las pruebas:

Suero fetal de ternero sometido a γ-irradiación (25 – 42 kGy)			
suero EMEA/2527/00	Resultados		
parámetros de ensayo	límites	lote nº v3852	lote nº p2233
esterilidad	sin crecimiento microbiano	sin crecimiento microbiano	sin crecimiento microbiano
agentes extraños	sin agentes extraños detectables	sin agentes extraños detectables	sin agentes extraños detectables
efecto citopático (cpe)	sin cpe detectable	sin cpe detectable	sin cpe detectable
hemadsorción (ha)	sin ha detectable	sin ha detectable	sin ha detectable
virus BVD/IPLA	negativo	negativo	negativo
virus BVD/PCR	último positivo con dilución 10^{-3}	último positivo con 10^{-3}	último positivo con 10^{-3}
micoplasma	sin micoplasma detectable	sin micoplasma detectable	sin micoplasma detectable
promoción del crecimiento	tiene que cumplir	cumple	cumple
anticuerpos del virus BVD de tipo 1	< 1:16	< 1:2	< 1:2
anticuerpos del virus BVD de tipo 2	< 1:16	< 1:3,5	< 1:2

Inóculo de Células de Producción (PCS)				
parámetros de ensayo	límites	Lote nº: X5737	Lote nº: X5883	Lote nº: X5958
inspección microscópica	típico para células MDBK	Cumple	ND	
esterilidad	sin crecimiento microbiano	sin crecimiento microbiano	sin crecimiento microbiano	sin crecimiento microbiano
micoplasma	sin micoplasma detectable	sin micoplasma detectable	sin micoplasma detectable	sin micoplasma detectable
agentes extraños	sin agentes extr. detectables	sin agentes extr. detectables	sin agentes extr. detectables	sin agentes extr. detectables
efecto citopático (cpe)	sin cpe detectable	sin cpe detectable	sin cpe detectable	sin cpe detectable
hemadsorción (ha)	sin ha detectable	sin ha detectable	sin ha detectable	sin ha detectable
virus BVD/IPLA	Negativo	negativo	negativo	negativo
virus BVD/PCR	último positivo con dilución 10^{-4}	último positivo con 10^{-4}	último positivo con 10^{-1}	último positivo con 10^{-1}
título viral (lg DICT ₅₀ /ml)	$\geq 7,0$	NA	8,45	8,4

RESULTADOS DE LOTES DEL PRODUCTO				
	Límites	Lote nº 990811	Lote nº 990801	Lote nº 990810
Seguridad	2/2 terneros bien	cumple	cumple	cumple
Identidad	Neutralización completa	cumple	cumple	cumple
Agentes extraños	Sin efecto citopático detectable	cumple	cumple	cumple
	Sin hemadsorción Sin virus BVD vivos detectables	cumple Sin virus BVD vivos detectables	cumple Sin virus BVD vivos detectables	cumple Sin virus BVD vivos detectables
PCR del virus de la BVD	Último positivo con una dilución de 10^{-2}	Último positivo con una dilución de 10^{-1}	Último positivo con una dilución de 10^{-1}	Último positivo con una dilución de 10^{-1}
Micoplasma	Sin micoplasma detectable	Sin micoplasma detectable	Sin micoplasma detectable	Sin micoplasma detectable
Esterilidad	Sin crecimiento microbiano	Sin crecimiento microbiano	Sin crecimiento microbiano	Sin crecimiento microbiano
Título viral (DICT ₅₀ /vial) para la potencia*	*Vial de 10 dosis $10^{6,5} - 10^{8,0}$ *Vial de 50 dosis $10^{7,2} - 10^{8,7}$	$10^{7,0}$	$10^{7,8}$	$10^{6,9}$
Título viral (DICT ₅₀ /dosis)	$10^{5,5} - 10^{7,0}$	$10^{6,0}$	$10^{6,8}$	$10^{5,9}$
Contenido de humedad	1 % - 3 %	2,15 %	1,9 %	1,8 %

Las modificaciones propuestas relativas a la producción y al control de calidad están plenamente evaluadas y se consideran suficientemente validadas.

RESUMEN DE LOS ASPECTOS DE SEGURIDAD

Se observó que las secuencias de un contaminante de virus BVD tipo 2 de Bayovac IBR-Marker Vivum y de un virus BVD tipo 2 de los primeros casos notificados holandeses coincidían totalmente.

Se observaron signos clínicos llamativos de enfermedad en los casos notificados más típicos y graves: anorexia, disminución de la lactación, fiebre, secreción nasal, diarrea y mortalidad. En la autopsia no se detectaron lesiones macroscópicas o éstas no fueron específicas, mientras que en otros casos fueron indicativas de diarrea viral bovina (BVD).

Las características clínicas de los primeros casos notificados pudieron reproducirse mediante la vacunación de ganado sensible con el lote de vacuna contaminado (virus de la BVD tipo 2) en cuestión.

La Organización de la Agricultura y la Horticultura de los Países Bajos (Land- en Tuinbouw-Organisatie, LTO) solicitó a unos 45.000 ganaderos que comunicasen al “Gezondheidsdienst” (GD) cualquier problema de salud que ocurra tras la vacunación contra la IBR. El número de casos comunicados aumentó a unos 7.000. De estos casos, hasta ahora sólo 6 han sido comunicados por la LTO a Bayer o Hoechst.

No se dispone de ningún aislado del virus BVD de los casos alegados anteriormente mencionados. Se indica que 7 de 70 lotes investigados de Bayovac IBR Marker Vivum procedentes de graneles de la vacuna diferentes al granel 77/V4392, utilizando IPLA, estaban contaminados con el virus BVD (< 10 partículas virales por vial: sólo después de un segundo paso en el cultivo celular). Se sospecha que estos lotes están relacionados con los últimos casos notificados holandeses (“caso 2”). La vacunación con 50 dosis de este lote contaminado de la vacuna en cuestión no produjo infección del ganado sensible.

Se comunicaron reacciones adversas al medicamento graves en 451 casos holandeses. Sólo cerca del 5 % de estos casos se evaluaron como “probablemente/posiblemente relacionados” con Bayovac IBR Marker Vivum o Rhinobovin Marker Viva. Los otros casos se clasificaron como “probablemente no relacionados”. La evaluación realizada por veterinarios en las explotaciones en cuestión demostró que a menudo no se disponía de datos que apoyaran una relación con las vacunas o que los ganaderos no estaban dispuestos a facilitarlos.

Un experto independiente evaluó la situación de salud de los animales en explotaciones vacunadas con Bayovac IBR Marker Vivum y Rhinobovin Marker Viva y en explotaciones de ganado vacuno no vacunado contra la IBR similares. Los problemas de enfermedad ocurridos en ambos grupos de explotaciones fueron similares.

De acuerdo con una comisión independiente de expertos internacionales en la BVD, es difícil valorar la probabilidad de que el ganado vacunado con vacuna contra la IBR contaminada con una pequeña cantidad de virus BVD vivo contraiga la enfermedad, ya que en el desarrollo o no de BVD intervienen diversos factores.

El CVMP concluyó el 9 de noviembre de 1999 que las pruebas que relacionaban estos “segundos casos” con el tema de la remisión original eran equívocas y que el dictamen del CVMP se limitaría a la remisión original.

FUNDAMENTO PARA RECOMENDAR LAS MODIFICACIONES DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN:

Considerando que:

- el Comité examinó la remisión hecha de acuerdo con el artículo 23a(2) de la Directiva del Consejo 81/851/CEE modificada sobre los temas de seguridad relativos al uso de los productos relacionados en el Anexo II del dictamen;
- el Comité consideró que los problemas de seguridad se originaron probablemente a partir de suero fetal de ternero contaminado empleado en la fabricación;
- el Comité consideró que es necesario prestar especial atención a la inactivación empleada en la irradiación del suero fetal de ternero y que, por consiguiente, se requieren garantías adicionales para asegurarse de que la γ -irradiación del suero fetal de ternero se realizará conforme a los requisitos europeos;
- el Comité consideró que el control de calidad actual no ha sido suficiente para detectar el virus BVD;

- el Comité consideró que es preciso modificar el ensayo del virus BVD;
- el Comité aceptó las modificaciones propuestas de los titulares de autorización de comercialización de reducir el riesgo de contaminación y aumentar la probabilidad de detectar cualquier posible contaminación con el virus BVD;
- el Comité valoró los datos de control de calidad de tres lotes representativos fabricados conforme a las medidas propuestas y consideró que los nuevos ensayos de control de calidad están suficientemente validados;
- el Comité consideró que las modificaciones propuestas aportan la garantía necesaria de que el riesgo de contaminación con el virus BVD de los productos terminados es insignificante;
- el Comité consideró la falta de datos relativos a los informes de reacciones adversas graves a medicamentos, alegadas secundariamente, comunicadas en los Países Bajos (“segundos casos”) y decidió que las pruebas que relacionaban estos “casos” con el tema de la remisión original eran equívocas y que el dictamen del CVMP se limitaría a la referencia original,

el CVMP ha recomendado que se modifiquen las autorizaciones de comercialización correspondientes a todos los productos relacionados en el Anexo II para incluir las nuevas pruebas ya plenamente evaluadas de la Reacción en Cadena de la Polimerasa y el Inmunoanálisis Ligado a Peroxidasa, el análisis adicional para la detección de virus y anticuerpos BVD en suero fetal de ternero, la ampliación e intensificación de los controles de calidad sobre la ausencia del virus BVD en diferentes etapas del proceso de fabricación y el uso de ganado vacuno sensible a BVD en las pruebas de seguridad de los lotes.

Los titulares de la autorización de comercialización deberán enviar a las autoridades nacionales competentes exactamente la misma documentación (en particular, SP-017, SO D-20, SO D-107, SO D-076, SO D-127, SO D-123 y FC-IBM, que el CVMP valoró completamente y consideró suficientemente validada para apoyar los cambios recomendados) con el fin de iniciar las correspondientes variaciones de las autorizaciones de comercialización nacionales.

Además, el fabricante está obligado a garantizar que los métodos de inactivación de todo el suero fetal de ternero utilizado para la fabricación de inóculos de virus, inóculos de células y productos terminados, para todas las vacunas relacionadas en el Anexo III, cumplen plenamente los requisitos de la Farmacopea Europea y la Directriz de la UE ‘Requisitos generales para la producción y control de vacunas de bacterias y virus vivas para uso veterinario en mamíferos’ (Volumen 7 de las Normas sobre medicamentos de la Comunidad Europea). Por consiguiente, el fabricante tendrá que facilitar al CVMP antes del 15 de abril de 2000 los datos de los estudios de validación de la γ -irradiación del suero fetal de ternero utilizado en el proceso de fabricación: 1) demostrando la reducción del virus de la diarrea viral bovina en al menos un 10^6 , y 2) estableciendo la dosis exacta de irradiación recibida por el suero.

ANEXO II

RELACIÓN DE LOS NOMBRES DEL MEDICAMENTO, TITULARES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN, FORMAS FARMACÉUTICAS, DOSIS, VÍA DE ADMINISTRACIÓN, PRESENTACIÓN Y TAMAÑOS DEL ENVASE EN LOS ESTADOS MIEMBROS.

Estado miembro	TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN	Año y número de la autorización	Nombre del producto	Dosis (mg)/ forma farmacéutica	Vía de administración	Tamaño del envase/ naturaleza del envase
	Nombre y dirección de la empresa					
UK	Bayer AG Entwicklung PZII D-51368 Leverkusen Alemania Tel +49 2173 38 42 44 Fax +49 2173 38 34 79	1999 10.2.99 Vm04895/4001	Bayovac IBR – Marker Vivum	Herpes bovino tipo I Virus marcador de la IBR gE-negativo 10 ⁵ TCID ₅₀ (min) - 10 ⁷ TCID ₅₀ (max) Vacuna del virus vivo liofilizado con diluyente para reconstitución	Intranasal y/o intramuscular	Frascos de vidrio de 10 ó 50 dosis + frascos de vidrio que contienen 20 ml y 100 ml de agua estéril para inyectables
DE	Bayer AG Geschäftsbereich Tiergesundheit 51368 Leverkusen Tel 02173-38 42 44 Fax 02173-38 34 79	1994 496a/93	Bayovac IBR – Marker Vivum	Polvo para inyección (liofilizado) + suspensión	Intramuscular o intranasal	Viales de vidrio, 10 dosis, 50 dosis
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	Polvo para inyección (liofilizado) + suspensión	Intramuscular o intranasal	Viales de vidrio 10 dosis, 50 dosis
NL	Bayer B.V. Animal Health Energieweg 1 - Postbox 80 3641 RT Mijdrecht Países Bajos Tel 0297-280666 Fax 0297-284165	13 de febrero de 1995 REGNL 8427	Bayovac IBR – Marker Vivum			20 ml y 100 ml (respectivamente 10, 50 dosis)

NL (colicenciatario)	Hoechst Roussel Vet NV Charleroisesteenweg 111-113 1060 Bruselas Bélgica Tel 0032 2 533 42 43 Fax 0032 2 533 43 55	13 de junio de 1995 REGNL 8800	Rhinobovin Marker live			20 ml y 100 ml (respectivamente 10, 50 dosis)
LUX	Bayer Belgium S.A. 143, av. Louise B-1050 Bruselas Tel 32-2-535 66 47 Fax 32-2-537 36 61	1996 V/442/96/01/04 76	Bayovac IBR – Marker Vivum	Herpesvirus bovino tipo 1 (BHV-1), cepa Difivac (virus marcador de la IBR gE-negativo), virus vivo atenuado	Solución inyectable	10 dosis + disolvente 50 dosis + disolvente
BE	Bayer NV División Animal Health Contacto en Bélgica: Dr. Gevaert Regulatory Affairs Manager Benelux o Dr. D'hoore (Bayer Animal Health Belgium) Tel 32-2-5358837/32-2-5356647 Fax 32-2-5373661	1995 187IS278F17	Bayovac IBR – Marker Vivum	Vacuna viva gE- negativa contra la IBR (rinotraqueítis infecciosa bovina)		20 ml (10 dosis) 100 ml (50 dosis)
BE (colicenciatario)	Hoechst Roussel Vet N.V. Benelux Contacto en Alemania: Dr. Kretzdorn Tel 49-2173384244 Fax 49-2173383479 Contacto en Bélgica: Dr. Lens General Manager Hoechst Roussel Vet NV Benelux Tel 32-2-5334243 Fax 32-2-5334355	1995 1293IS43F17	Rhinobovin Marker live	Vacuna viva gE- negativa contra la IBR (rinotraqueítis infecciosa bovina)		20 ml (10 dosis) 100 ml (50 dosis)

ES	Química Farmacéutica 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	Polvo y disolvente para suspensión para inyectables 10 ⁵ DICT ₅₀ (Mín) 10 ⁷ DICT ₅₀ (Máx) por dosis	Intramuscular Intranasal	Viales con 10 y 50 dosis
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	Polvo y disolvente para suspensión para inyectables 10 ⁵ DICT ₅₀ (Mín) 10 ⁷ DICT ₅₀ (Máx) por dosis	Intramuscular Intranasal	Viales con 10 y 50 dosis
IT	Bayer S.p.A. Viale Certosa 126 20156 Milán Tel 0039-02-39781 Fax 0039-02-3978 2303	1995 100401013 (10 dosis) 100401025 (50 dosis)	Bayovac IBR – Marker Vivum	Vacuna viva gE- negativa contra la IBR (rinotraqueítis infecciosa bovina)	Inoculación intranasal y/o intramuscular	Frascos de vidrio con 10 dosis y 50 dosis del producto liofilizado y frascos de vidrio con 20 ml y 100 ml de disolvente, respectivamente
IT	Hoechst Roussel Vet S.r.l. Piazzale Tur 5 20149 Milán Tel 0039-02-345 4981 Fax 0039-02-345 49826	1996 102186018 (10 dosis) 102186020 (50 dosis)	Rhinobovin Marker Attenuato	Vacuna viva gE- negativa contra la IBR (rinotraqueítis infecciosa bovina)	Inoculación intranasal y/o intramuscular	Frascos de vidrio con 10 dosis y 50 dosis del producto liofilizado y frascos de vidrio con 20 ml y 100 ml de disolvente, respectivamente

PT	Hoechst Roussel Vet. Products Para Saude Animal Ldc. Estrada Nacional No. 249 Km 14,2 Apartado 144 2626 Mem Martins Codex Tel 351-21-9269883/9269711 Fax 351-21-9202231	Autoridades nacionales 2.8.96 Nº 552/96 Dev	Rhinobovin viva Marcada	Herpesvirus bovino tipo 1 (Mín) 10^5 DICT ₅₀ Cepa Difivac del virus de la IBR gE – (Máx) 10^7 DICT ₅₀	Intranasal Intramuscular	Viales de 10 y 50 dosis
IR	Bayer Ireland Ltd., Chapel Lane, Swords, Co. Dublín, Irlanda Tel 353-1-8132222 Fax 353-1-8132288	Nº de licencia AR8/005/01+02 Fecha de concesión 19/01/98 Fecha de caducidad 27/09/99	Bayovac IBR – Marker Vivum	Herpesvirus bovino tipo I 10^5 DICT ₅₀ virus marcador de la IBR gE-negativo 10^2 DICT ₅₀ Vacuna del virus vivo liofilizado con diluyente para reconstitución	Intranasal y/o intramuscular	Frascos de vidrio de 10 o 50 dosis + frascos de vidrio que contienen 20 ml y 100 ml de agua estéril para inyectables

ANEXO III

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO VETERINARIO INMUNOLÓGICO

Bayovac® IBR-Marker vivum

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA (POR DOSIS = 2 ML.)

Ingrediente activo:

Virus del Herpes Bovino tipo 1 (BHV-1), cepa Difivac (Virus IBR-Marker, gE-negativa)	mín.	10 ^{5,0} DICT ₅₀
Virus vivo modificado (atenuado)	máx.	10 ^{7,0} DICT ₅₀

Adyugante(s) No aplicable

Excipiente(s)

Estabilizador:

Dextrano 60	4,8 mg
Glicina	1,2 mg

Estabilizador de pH:

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

3. FORMA FARMACÉUTICA:

Producto liofilizado, de un color amarillento a blanco y diluyente (*acqua pro injectionem*), líquido incoloro transparente para la administración intranasal, intramuscular, o ambas.

4. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

4.1 Resumen de la presentación del ingrediente activo:

El Virus del Herpes Bovino Tipo 1 (BHV-1), cepa Difivac (Virus IBR-Marker, gE-negativa), fue atenuado en múltiples pases por cultivos de células bovinas. Después de los últimos pases en cultivos de células bovinas, se pudo aislar una cepa BHV-1, mediante purificaciones seriadas en placa única, que carece del código genético completo para la glicoproteína gE de la estructura del virus. Debido a esta delección genética la glicoproteína gE está ausente en las partículas virales de la Vacuna IBR-Marker MLV. Por consiguiente, el virus de la vacuna y los anticuerpos contra él pueden ser claramente diferenciados de las cepas de campo o de los anticuerpos contra aquellas por su perfil genómico y mediante métodos serológicos, respectivamente. Los mutantes de la delección-gE BHV-1 son inmunogénicos pero muestran una virulencia reducida.

4.2 Propiedades inmunológicas:

La vacuna induce inmunidad en el ganado vacuno contra los síntomas respiratorios clínicos causados por el virus de la Rinotraqueitis Infecciosa Bovina (IBR). Después de la infección, la intensidad y la duración de los síntomas clínicos así como el título y la duración de la acción vírica son significativamente reducidas. Como otras vacunas la vacunación no puede prevenir completamente pero reduce el riesgo de infección. El producto induce en las reses vacunadas anticuerpos que son detectados en la prueba de la sero-neutralización y en los análisis ELISA convencionales. Con el kit de análisis específico, estos anticuerpos pueden ser diferenciados - debido a la falta de anticuerpos contra gE - de los que presentan los animales infectados por virus del campo o los animales vacunados con vacunas convencionales.

5. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:

5.0. Especie de destino

Ganado vacuno

5.1. Indicaciones para el uso, especificando los animales de destino:

Para la inmunización activa del ganado vacuno contra los síntomas respiratorios causados por el virus de la Rinotraqueitis Infecciosa Bovina (IBR). El ganado vacunado puede ser diferenciado de los animales infectados por el virus de campo debido a la delección del marcador, a menos que el ganado haya sido vacunado previamente con una vacuna convencional, o haya sido infectado con virus de campo.

5.2. Contraindicaciones:

El ganado enfermo y el intensamente parasitado, debe ser excluido de la vacunación.

5.3. Efectos secundarios:

Cuando se administra parenteralmente, en muy pocos casos, puede producirse una inflamación pequeña y transitoria en el punto de inyección. Después de la inoculación intranasal puede ocurrir, aunque en raros casos, una descarga serosa nasal muy leve.

5.4. Precauciones especiales del uso:

Ninguna.

5.5. Uso durante la preñez y la lactación:

No hay que tomar ninguna precaución.

5.6. Interacciones:

Las sustancias inmunosupresoras, por ejemplo los corticoesteroides, no deben ser administrados inmediatamente 7 días antes o después de la vacunación, puesto que pueden dificultar el desarrollo de la inmunidad.

Los productos sensibles al Interferon no deben ser aplicados intranasalmente durante los 5 días siguientes a la vacunación intranasal.

5.7. Posología y modo de administración:

La dosis para el ganado vacuno a partir de las 2 semanas de edad, es de 2 ml de vacuna reconstituida para la inoculación intranasal y/o intramuscular.

El producto liofilizado debe ser reconstituido inmediatamente antes de su uso. Para preparar la vacuna por inoculación, se transfiere aproximadamente un cuarto del diluyente al liofilizado con una aguja estéril, se mezcla y se lleva todo al diluyente restante. Las agujas y las jeringas utilizadas para la aplicación de la vacuna no deben haber sido esterilizadas con desinfectantes químicos que podrían alterar la eficacia de la vacuna.

La vacuna se administra asépticamente por vía intramuscular (2 ml) o mediante un spray en las fosas nasales (1 ml por fosa durante la aspiración), utilizando la cánula incluida en la caja. Una vez resuspendida la vacuna persiste activa durante un máximo de 8 horas, cuando el producto es manejado de forma estéril y la vacuna está refrigerada.

El esquema de vacunación consiste en la vacunación básica y revacunaciones:

Immunización básica:

Dos inyecciones de 1 dosis (2 ml) con 3-5 semanas de intervalo.

Revacunaciones:

1 dosis (2 ml) con un intervalo de 6 meses.

Los **terneros** pueden ser vacunados a partir de la 3ª semana de vida, independientemente del estado de los anticuerpos maternos. La primera vacunación se aplicará intranasalmente, seguida de la segunda vacunación por vía intramuscular. Estos terneros deben recibir su revacunación a los 6 meses de edad.

El ganado vacuno de más de 3 meses de edad, por ejemplo, los terneros y novillos de engorde así como las novillas gestantes o las vacas son vacunados con dos inoculaciones intramusculares con un período de 3-5 semanas. Esto inducirá una inmunidad persistente durante 6 meses. Las revacunaciones se efectuarán cada 6 meses. Los terneros y novillos de engorde deben ser vacunados inmediatamente antes de su estabulación o al ser transferidos a grupos nuevos.

Para estimular la inmunidad local del ganado vacuno infectado por IBR, o del ganado con riesgo de infección - incluyendo las vacas gestantes -, se aplica intranasalmente la primera vacunación e intramuscularmente la revacunación.

Se recomienda vacunar a todo el ganado de un rebaño.

5.8. Sobredosis:

No descrita.

5.9. Cuidados especiales para cada especie:

Ninguno.

5.10. Tiempo de espera:

No precisa.

5.11. Precauciones especiales a tomar por el personal que administra el producto:

Ninguna.

6. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS:

6.1. Incompatibilidades importantes:

No descritas.

6.2. Conservación:

6.2.1. Producto no abierto:

30 meses.

6.2.2. Envase empezado:

Tras la reconstitución, la vacuna mantiene su potencia durante un máximo de 8 h, si el producto es extraído asépticamente y la vacuna está refrigerada.

6.3. Precauciones especiales de almacenamiento:

Conservar entre +2°C y +8°C (frigorífico), protegido de la congelación, el calor y la luz.

6.4. Naturaleza y contenido del envase:

Frascos de vidrio con 10 y 50 dosis de producto liofilizado, y frascos de vidrio con 20 y 100 ml de diluyente, respectivamente.

6.5. Precauciones especiales para la eliminación del material no usado o del material de desecho:

Deberá procederse a la esterilización de los materiales antes de su eliminación.

7. PROHIBICIÓN DE VENTA, DISPENSACIÓN Y/O USO

8. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN:

9. NÚMERO(S) DEL REGISTRO COMUNITARIO DE MEDICAMENTOS

10. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN O DE LA RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

11. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO