

LIITE I

**EMEA:N TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA MYYNTILUPIEN MUUTTAMISEN
PERUSTEET**

EMEA:N ESITTÄMÄT TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

TIETEELLISEN ARVIOINNIN YHTEENVETO

Vuoden 1999 alussa Alankomaissa ilmoitettiin kentällä esiintyvistä karjaan liittyvistä ongelmista, joihin liittyi runsasta kuolleisuutta. Tapausten epäiltiin aluksi liittyvän Bayovac IBR Marker Vivum -rokotteeseen ja myöhemmin myös Rhinobovin Marker Vivum -rokotteeseen. Yhteismarkkinoinnin vuoksi tuotteilla on eri nimet, mutta koostumukseltaan ne ovat samanlaisia. Maaliskuun 9 päivänä 1999 Alankomaat lähetti nopean varoituksen kaikille jäsenvaltioille. Myös Italiassa ilmoitettiin yhdestä tapauksesta, jonka epäiltiin liittyvän Rhinobovin Marker Vivum -rokotteeseen.

Ensimmäisten virallisesti ilmoitettujen tapausten Alankomaissa (12–13 karjassa) epäiltiin liittyvän yhteen Bayovac IBR Marker Vivum -rokote-erään (WG4622), ja tämä oli ainoa tällöin Alankomaiden markkinoilla ollut erä Bayovac IBR Marker Vivum -rokotetta. Ainoan toisessa EU:n jäsenvaltiossa (Italiassa) ilmoitetun tapauksen epäiltiin liittyvän yhteen erään Rhinobovin Marker Vivum -rokotetta (02U056). Molemmat erät olivat peräisin samasta tukkurokote-erästä (77/V4392).

Myöhempien Alankomaiden tapausten ('tapaus 2') epäiltiin liittyvän toisiin eriin Bayovac IBR-Marker Vivum -rokotetta ja Rhinobovin Marker Vivum -rokotetta, jotka eivät olleet peräisin samasta tukkurokote-erästä. CVMP päätyi kuitenkin 9 päivänä marraskuuta 1999 siihen johtopäätökseen, että todisteet, jotka yhdistivät nämä "tapaus 2" koskevat valitukset alkuperäisen vetoomuksen kohteeseen, olivat kyseenalaisia ja että CVMP:n lausunto rajoittuisi alkuperäiseen vetoomukseen.

YHTEENVETO ANALYYTTISISTÄ TEKIJÖISTÄ

Raaka-aineiden testaukseen käytettävä polymeraasiketjureaktio (PCR) kuvataan hyvin *Standard Operation Procedure* -asiakirjassa (SOP). Polymeraasiketjureaktiomenetelmän kelpuutus (herkkyys, täsmällisyys ja toistettavuus) esitettiin. Alkuperäinen immunoperoksidaasitesti (IPLA) kuvataan hyvin ja on riittävästi validoitu SOP-asiakirjassa.

Kantaviruksen (MSV) ja kantasolujen (MCS) rajallisen saatavuuden* vuoksi vain Bayovac IBR Marker Vivum -rokotteen ja Rhinobovin Marker Vivum -rokotteen käyttövirus (WSV) ja käyttösolu (WCS) testattiin uudelleen BVD-viruksen osalta immunoperoksidaasitestin ja polymeraasiketjureaktion avulla.

Käyttökannoissa WSV ELR522M1D ja WCS-ELR510A125/WCS-ELR510A127 ei havaittu BVD-virustartuntoja. Todettiin, että MSV, WSV, MCS ja WCS eivät olleet BVD-viruksen rokotetartunnan lähteitä.

Bayovac IBR Marker Vivum -rokotteen ja Rhinobovin Marker Vivum -rokotteen valmistuksessa käytettävät alkuperältään biologiset valmistusaineet ovat vasikan sikiöseerumi ja trypsiini. Valmistukseen käytettävää trypsiiniä inkuboidaan olosuhteissa, joissa pH-arvo on alle 2, minkä lisäksi se gammasäteilytetään. Tiedot vasikan sikiöseerumierien tutkimuksista esitettiin.

Erä vasikkaseerumia HyClone AFA4774 testattiin aiemmin ja todettiin vapaaksi BVD-viruksista EU:n ohjeiden ja Yhdysvalloissa sovellettavien säännösten mukaisesti. Uudelleenarvioinnissa ilmeni kuitenkin, että suhteellisen suuri BVD-vasta-ainepitoisuus tässä seerumissa peitti saastuttavan BVD-viruseesiintymän ja rajoitti sen lisääntymistä. Käyttämällä FPLC-menetelmää ja hienosuodatusta viruksen tiivistämiseksi ja vasta-aineiden poistamiseksi erässä havaittiin elinkelpoisia tyyppien 1 ja 2 BVD-viruksia. Tätä seerumierää käytettiin kahden tuotantoviruserän (PSV), V4602 ja P1641, valmistamiseen, minkä lisäksi siitä valmistettiin myös kuusi erää tuotantosoluja (PCS): näitä kaikkia käytetään rokotteiden valmistukseen.

* Suurta osaa kantasoluista, käyttösoluista ja kantaviruksista hyödynnettiin tutkimushankkeessa.

Tukkurokote-erän 77/V4392 valmistukseen, josta ovat peräisin erä WG4622, sen sisärerät Bayovac IBR-Marker Vivum ja Rhinobovin Marker Attenuato 02U056, käytettiin eriä PSV P1641 ja PCS V4028.

Valmistukseen ei käytetä muita seerumeita kuin vasikan sikiöseerumia.

Esitettiin vuokaaviot Bayovac IBR-Marker Vivum -rokote-erän WG4622 sekä tukkurokote-erän 77/V4392 tuotannosta ja testauksesta. Toimitettiin erien alkuperäiset asiakirjat.

Tutkittiin BVD-ristikontaminaation mahdollisuutta yleisesti, mutta sitä pidettiin erittäin epätodennäköisenä. IBR Marker Vivumin ja BVD-rokoteviruksen tyyppin 2 tuotanto sattui kuitenkin samaan aikaan, vaikkakin toistensa lähellä sijaitsevilla erillisissä yksiköissä, joissa työskenteli eri henkilökunta. BVD-rokoteviruksen tyyppin 2 järjestys osoittautui erilaiseksi kuin Bayovac IBR Marker Vivum BVD -saastuttajatyypin 2, Alankomaiden kenttätapauksesta peräisin olevan BVD-virustyyppin 2 sekä vertailu-BVD-viruksen.

Lisäksi valmistustiloissa tuotetaan vain muita inaktivoituja tuotteita: Bayovac IBR Marker inactivatum / Rhinobovin Marker inactivatum, Baypamune ja suu- ja sorkkatautirokote. Kaikkien näiden tuotteiden valmistuksessa käytetään samaa inaktivointimenetelmää kuin Bayovac IBR Marker Vivum -rokotteen / Rhinobovin Marker Vivum -rokotteen valmistuksessa, ja tämä menetelmä arvioitiin BVD-viruksen osalta.

Toimitettiin SOP-asiakirjat, joissa kuvataan valmistettavien yksiköiden eristämistä ja hygieenisia toimenpiteitä valmistuspaikalla BVD-viruksesta johtuvan tuotteiden ristikontaminaation välttämiseksi.

Esitettiin täydellinen kertomus viimeksi suoritetusta hyvää tuotantotapaa koskevasta tarkastuksesta (13.7.1998). Tarkastajien suosituksia noudatettiin välittömästi tai sovitun aikataulun mukaisesti.

Esitettiin myös ulkopuolisen konsultin täydelliset kertomukset (15.4.1999 / 4.6.1999). Ulkopuolisen konsultinkin suositukset toteutettiin.

Esitettiin Bayovac IBR Marker Vivum -rokote-erän WG4622 ja tukkurokote-erän 77/V4392 laadunvalvontatestausta koskevat alkuperäiset asiakirjat.

Rokote-erien laadunvalvontatestausta koskevat SOP-asiakirjat toimitettiin.

Toimitettiin kaikkien Bayovac IBR Marker Vivum -rokote-erien ja Rhinobovin Marker Vivum -rokote-erien BVD-virussaastuttajien esiintymistä koskevien testien tulokset.

Seuraavat Bayovac IBR Marker vivum -erät ja vastaavat Rhinobovin Marker vivum -erät olivat BVD-viruksen saastuttamia:

Bayer erä n:o	Hoechst Roussel Vet erä n:o	Saastuneisuus	Likimääräinen annosta kohti, käytetty menetelmä:	BVD-virusmäärä
			PCR	IPLA
Tukkuerä 77/V4392				
WG4622		BVD-virustyyppi 2	10 ^{4,9}	10 ²
VE4456	U056	BVD-virustyyppi 2	10 ^{5,2}	n.d.
Muut tukkuerät				
TV 3294		BVD-virustyyppi 1	10 ^{1,6}	1*
TW3391	B045	BVD-virustyyppi 1	10 ^{1,6}	1*
TX3607		BVD-virustyyppi 1	10 ^{0,6}	1*
VB3914	U050	BVD-virustyyppi 1	10 ^{1,6}	1*
VB3915		BVD-virustyyppi 1	10 ^{1,6}	1*

VB4046		BVD-virustyyppi 1	10 ¹	1*
VD4331		BVD-virustyyppi 1	Alle 1	1*
VE4422		BVD-virustyyppi 1	10 ^{1,6}	1*

* virus eristetty vain tiivistetyistä näytteistä.

Turvallisuustesteissä käytetyt vasikat olivat peräisin todistetusti IBR:stä vapaasta karjasta, ja tämä karja rokotettiin säännöllisesti BVD:tä vastaan. Euroopan farmakopealuettelo ei edellytä valmiiden elävien IBR-rokotteiden turvallisuustesteissä käytettävien eläinten testausta BVD-viruksen tai vasta-aineiden varalta.

Oli perusteltua käyttää valmiiden Bayovac IBR Marker Vivum- ja Rhinobovin Marker Vivum -tuotteiden turvallisuustestauksessa karjoja, joiden BVD-viruksen vasta-aineiden pitoisuus on pieni. Kokemuksen perusteella vasikoilla, joilla ei ole lainkaan BVD-viruksen vasta-aineiden ELISA-titteriä, voi olla pieni ($\leq 1:16$) viruksia neutraloivien vasta-aineiden titteri BVD-virusta vastaan. Kuitenkin näitä vasikoita pidetään täysin vastustuskyvyttöminä BVD-virustartuntoja vastaan.

Kaiken kaikkiaan CVMP on yksimielinen siitä, että kentän turvallisuusongelmat johtuivat luultavimmin valmistuksessa käytetystä saastuneesta vasikan sikiöseerumista, mihin on voinut olla syynä käytetyn inaktiivoinnin riittämättömyys, johon on siksi syytä kiinnittää erityistä huomiota. Nykyinen laadunvalvonta vaikuttaa riittämättömältä BVD-viruksen havaitsemiseksi. Siksi pidetään tärkeänä ylimääräistä laadunvalvontatestausta BVD-viruksen osalta polymeraasiketjureaktion (PCR) ja immunoperoksidaasitestin (IPLA) avulla.

Valmistaja ehdottaa muutoksia, joista tärkeimpiä ovat seuraavat:

- Ulkopuolisen tarkastuskonsultin suositusten toteuttaminen.
- Polymeraasiketjureaktion (PCR) ja immunoperoksidaasitestin (IPLA) lisääminen BVD-viruksen havaitsemiseksi (jotka kuvaillaan, tässä järjestyksessä, EMEA:lle 28 päivänä syyskuuta 1999 lähetettyjen, avoinna olleita seikkoja koskevien vastausten liitteessä 40 (SO D-127) ja liitteessä 35 (SO D-076)).
- Lisäksi valmistuksessa on käytettävä vasikan sikiöseerumin seulontaa BVD-viruksen ja vasta-aineiden osalta ennen gammasäteilytystä (joka kuvaillaan EMEA:lle 28 päivänä syyskuuta 1999 lähetettyjen, avoinna olleita seikkoja koskevien vastausten liitteessä 47 (SP-017) ja liitteessä 33 (SO D-020)).
- Uusien BVD-viruksesta vapaiden tuotantovirusten ja tuotantosolujen käyttöönotto.
- Laadunvalvonnan laajentaminen ja tehostaminen BVD-viruksen esiintymisen osalta valmistuksen eri vaiheissa (tuotantovirus, tuotantosolut, suuret rokote-erät, valmis tuote) (joka kuvataan EMEA:lle 28 päivänä syyskuuta 1999 lähetettyjen, avoinna olleita seikkoja koskevien vastausten liitteessä 37 (SO D-107) liitteen 44 mukaisesti (FC-IBML)).
- BVD-vastustuskyvyttömän karjan käyttö rokote-erien turvallisuustestauksessa (joka kuvataan EMEA:lle 28 päivänä syyskuuta 1999 lähetettyjen, avoinna olleita seikkoja koskevien vastausten liitteessä 39 (SO D-123)).

Kolme edustavaa erää Bayovac IBR-Marker Vivum -rokotetta, mukaan lukien käyttövirus, uusi tuotantovirus, käyttösolu, uusi tuotantosolu ja vasikan sikiöseerumi, valmistettiin ja testattiin ehdotettuja muutoksia soveltaen. Laadunvalvontatestin tulokset olivat vaatimusten mukaiset. BVD-virusta ei havaittu missään tuotannon vaiheessa. BVD-viruksen osuus perimästä väheni koko tuotannon ajan vaatimusten mukaisesti. Näin ollen mitään merkkejä BVD-viruksen lisääntymisestä ei havaittu.

Testien tulokset:

Vasikan sikiöseerumi γ -säteilytetty (25–42 kGy)			
seerumi EMEA/3889/00	Tulokset		
testattavat parametrit	Rajat	erä n:o V3852	erä n:o P2233

steriiliys	ei mikrobikasvua	ei mikrobikasvua	ei mikrobikasvua
vieraat aineet	ei vieraita aineita havaittavissa	ei vieraita aineita havaittavissa	ei vieraita aineita havaittavissa
solutuhovaikutus (cpe)	ei cpe:tä havaittavissa	ei cpe:tä havaittavissa	ei cpe:tä havaittavissa
veren adsorptio (ha)	ei ha:ta havaittavissa	ei ha:ta havaittavissa	ei ha:ta havaittavissa
BVD-virus/IPLA	Negatiivinen	negatiivinen	negatiivinen
BVD-virus/PCR	viimeksi positiivinen miedonnuksella 10^{-3}	viimeksi positiivinen miedonnuksella 10^{-3}	viimeksi positiivinen miedonnuksella 10^{-3}
mykoplasma	ei mykoplasmaa havaittavissa	ei mykoplasmaa havaittavissa	ei mykoplasmaa havaittavissa
kasvun edistäminen	oltava vaatimusten mukainen	vaatimusten mukainen	vaatimusten mukainen
BVD-virustyyppin 1 vasta-aineet	< 1:16	< 1:2	< 1:2
BVD-virustyyppin 2 vasta-aineet	< 1:16	< 1:3,5	< 1:2

Tuotantosolut (PCS)				
testattavat parametrit	rajat	erä n:o X5737	erä n:o X5883	erä n:o X5958
mikroskooppitutkimus	tyypillinen MDBK-soluille	Vaatimusten mukainen	ei sovellettavissa	
steriiliys	ei mikrobikasvua	ei mikrobikasvua	ei mikrobikasvua	ei mikrobikasvua
mykoplasma	ei mykoplasmaa havaittavissa	ei mykoplasmaa havaittavissa	ei mykoplasmaa havaittavissa	ei mykoplasmaa havaittavissa
vieraat aineet	ei vieraita aineita havaittavissa	ei vieraita aineita havaittavissa	ei vieraita aineita havaittavissa	ei vieraita aineita havaittavissa
solutuhovaikutus (cpe)	ei cpe:tä havaittavissa	ei cpe:tä havaittavissa	ei cpe:tä havaittavissa	ei cpe:tä havaittavissa
veren adsorptio (ha)	ei ha:ta havaittavissa	ei ha:ta havaittavissa	ei ha:ta havaittavissa	ei ha:ta havaittavissa
BVD-virus/IPLA	negatiivinen	Negatiivinen	negatiivinen	negatiivinen
BVD-virus/PCR	viimeksi positiivinen miedonnuksella 10^{-4}	Viimeksi positiivinen miedonnuksella 10^{-4}	viimeksi positiivinen miedonnuksella 10^{-1}	viimeksi positiivinen miedonnuksella 10^{-1}
virustiteri (lg TCID ₅₀ /ml)	≥ 7,0	ei sovellettavissa	8,45	8,4

TUOTE-ERIEN TULOKSET				
	Rajat	Erä n:o 990811	Erä n:o 990801	Erä n:o 990810

Turvallisuus	2/2 vasikkaa terveitä	Vaatimusten mukainen	vaatimusten mukainen	vaatimusten mukainen
Identiteetti	Täydellinen neutralisointi	Vaatimusten mukainen	vaatimusten mukainen	vaatimusten mukainen
Vieraat aineet	Ei cpe:tä havaittavissa Ei veren adsorptiota Ei elävää BVD-virusta havaittavissa	Vaatimusten mukainen vaatimusten mukainen Ei elävää BVD-virusta havaittavissa	vaatimusten mukainen vaatimusten mukainen Ei elävää BVD-virusta havaittavissa	vaatimusten mukainen vaatimusten mukainen Ei elävää BVD-virusta havaittavissa
BVD-virus PCR	Viimeksi positiivinen miedonnuksella 10^{-2}	Viimeksi positiivinen miedonnuksella 10^{-1}	viimeksi positiivinen miedonnuksella 10^{-1}	Viimeksi positiivinen miedonnuksella 10^{-1}
Mykoplasma	Ei mykoplasmaa havaittavissa	Ei mykoplasmaa havaittavissa	Ei mykoplasmaa havaittavissa	Ei mykoplasmaa havaittavissa
Steriiliys	Ei mikrobikasvua	Ei mikrobikasvua	Ei mikrobikasvua	Ei mikrobikasvua
Virustitteri (TCID ₅₀ /ampulli) väkevyyden osalta*	*10 annoksen injektiopullo $10^{6,5}$ – $10^{8,0}$ *50 annoksen injektiopullo $10^{7,2}$ – $10^{8,7}$	$10^{7,0}$	$10^{7,8}$	$10^{6,9}$
Virustitteri (TCID ₅₀ /annos)	$10^{5,5}$ – $10^{7,0}$	$10^{6,0}$	$10^{6,8}$	$10^{5,9}$
Kosteuspitoisuus	1 %–3 %	2,15 %	1,9 %	1,8 %

Tuotantoon ja laadunvalvontaan tehty muutosehdotukset on arvioitu kaikilta osin ja katsottu riittäviksi.

YHTEENVETO TURVALLISUUSTEKIJÖISTÄ

Bayovac IBR-Marker Vivum -rokotteen BVD-virustyyppin 2 saastuttaja ja ensimmäisten Alankomaiden tapausten BVD-virustyyppi 2 todettiin täysin samankaltaisiksi.

Havaittavia kliinisiä merkkejä sairaudesta olivat tyypillisimmissä ja vakavimmissa kenttätapauksissa ruokahaluttomuus, maidonerityksen väheneminen, kuume, märkävuoto turvasta, ripuli ja kuolleisuus. Kuolleiden nautojen tutkimuksissa makroskooppisia vammoja ei ilmoitettu, tai ne eivät olleet täsmällisiä, ja muissa tapauksissa ne viittasivat nautojen virusperäiseen ripuliin (BVD).

Ensimmäisten kenttätapausten kliiniset piirteet pystyttiin toistamaan rokottamalla vastustuskyvyttöä karjaa saastuneella (BVD-virustyyppistä 2) rokote-erällä.

Alankomaiden maatalous- ja puutarha-alan järjestö (Land- en Tuinbouw-Organisatie, LTO) on pyytänyt noin 45 000 naudankasvattajaa ilmoittamaan kaikista IBR-rokotuksen jälkeen ilmenevistä terveysongelmista "Gezondheidsdienst" (GD:lle) (terveysviranomainen). Ilmoitettujen tapausten määrä nousi noin 7 000:een. Näistä tapauksista toistaiseksi vain kuusi on siirretty LTO:lta Bayerin tai Hoechstin käsiteltäväksi.

Viimeksi mainituista väitetyistä kenttätapauksista ei ole käytettävissä eristettyä BVD-virusta. Seitsemän 40:stä tutkitusta Bayovac IBR Marker Vivum -rokote-erästä, jotka ovat peräisin muusta tukkurokote-erästä kuin erästä 77/V4392, todetaan IPLA:ta käyttäen olevan BVD-viruksen saastuttamia (< 10 viruspartikkelia ampullissa: vasta soluviljelmän toisen läpikäynnin jälkeen). Näiden erien epäillään liittyvän myöhempiin Alankomaiden tapauksiin ("tapaus 2"). Rokotus, jossa käytettiin 50 annosta tällaista saastunutta rokote-erää, ei aiheuttanut tartuntaa vastustuskyvyttömässä karjassa.

Vakavista lääkkeiden haittavaikutuksista ilmoitettiin 451 kenttätapauksessa Alankomaissa. Vain 5 prosenttia näistä tapauksista arvioitiin "luultavasti/mahdollisesti liittyvän" joko Bayovac IBR Marker Vivum -rokotteeseen tai Rhinobovin Marker Vivum -rokotteeseen. Muut tapaukset luokiteltiin ryhmään "yhteys epätodennäköinen". Eläinlääkärien kyseisillä tiloilla suorittama arviointi osoitti, että usein ei ollut käytettävissä tietoa, joka tukisi yhteyttä rokotteisiin, tai karjan omistajat eivät halunneet luovuttaa näitä tietoja.

Riippumaton asiantuntija arvioi eläinten terveystilannetta tiloilla, joiden karja oli rokotettu Bayovac IBR Marker Vivum -rokotteella tai Rhinobovin Marker Vivum -rokotteella, ja vastaavanlaisilla karjatilastoilla, joilla IBR-rokotuksia ei ollut tehty. Molemmilla tilatyypeillä esiintyvät sairausongelmat olivat samankaltaisia.

Kansainvälisistä BVD-asiantuntijoista koostuvan riippumattoman komitean mukaan on vaikea arvioida sen todennäköisyyttä, että pienen elävien BVD-virusten määrän saastuttamalla IBR-rokotteella rokotettu karja saisi tartunnan, koska BVD:n mahdolliseen puhkeamiseen vaikuttavat useat eri tekijät.

CVMP totesi 9 päivänä marraskuuta 1999, että todisteet "tapaukseen 2" kuuluvien tapausten liittymisestä alkuperäisen vetoomuksen aiheeseen olivat kyseenalaisia ja että CVMP rajoittuu lausunnossaan alkuperäiseen vetoomukseen.

MYYNTELUPUOLIN MUUTOSTEN SUOSITTELUN PERUSTEET:

Komitea

- on ottanut huomioon neuvoston muutetun direktiivin 81/851/ETY 23 a artiklan 2 kohdan nojalla tehdyn vetoomuksen, joka koskee lausunnon II liitteessä lueteltujen tuotteiden käyttöön liittyviä turvallisuusseikkoja,
- totesi yksimielisesti, että syynä turvallisuusongelmiin oli luultavimmin valmistuksessa käytetty saastunut vasikan sikiöseerumi,
- totesi yksimielisesti, että erityistä huomiota tulee kiinnittää vasikan sikiöseerumin säteilyttämisessä käytettävään inaktivointiin ja että siksi tulee saada lisätakuita siitä, että vasikan sikiöseerumin γ -säteilytys suoritetaan EU:n vaatimusten mukaisesti,
- oli yhtä mieltä siitä, että nykyinen laadunvalvonta ei ole ollut riittävää BVD-viruksen havaitsemiseksi,

- oli yhtä mieltä siitä, että BVD-virustestausta on muutettava,
- hyväksyi myyntiluvan haltijoiden tekemät muutosehdotukset, joilla pyritään pienentämään saastumisriskiä ja lisäämään mahdollisten BDV-virustartuntojen havaitsemisen todennäköisyyttä,
- arvioi kolmen edustavan, ehdotettujen toimenpiteiden mukaisesti valmistetun erän laadunvalvontatiedot ja katsoi uudet laadunvalvontatestit riittäviksi,
- oli yhtä mieltä siitä, että ehdotetuilla muutoksilla pystytään varmistamaan riittävästi, että valmiiden tuotteiden BVD-tartunnan riski on häviävän pieni, sekä
- otti huomioon myöhemmin Alankomaissa ilmoitettuja oletettuja vakavia lääkkeiden haittavaikutuksia ("tapaus 2") koskevien tietojen puutteellisuuden ja päätti, että näitä tapauksia alkuperäisen vetoomuksen kohteeseen yhdistävät todisteet ovat kiistanalaisia ja että CVMP rajoittuu lausunnossaan alkuperäiseen vetoomukseen, ja

on suositellut kaikkien liitteessä II lueteltujen tuotteiden myyntilupien muuttamista siten, että niihin sisällytetään uusi, kaikilta osin tutkittu polymeraasiketjureaktio ja immunoperoksidaasitesti, vasikan sikiöseerumin lisäseulonta BVD-viruksen ja vasta-aineiden osalta, laadunvalvonnan laajentaminen ja tehostaminen BVD-viruksen esiintymisen osalta valmistuksen eri vaiheissa ja BVD-vastustuskyvyttömän karjan käyttö rokote-erien turvallisuustestauksessa.

Myyntiluvan haltijoiden on lähetettävä kansallisille toimivaltaisille viranomaisille täsmälleen samat asiakirjat (erityisesti SP-017, SO D-20, SO D-107, SO D-076, SO D-127, SO D-123 ja FC-IBM, jotka CVMP tutki kokonaisuudessaan ja totesi riittäväksi suositeltujen muutoksien tueksi) vastaavien muutosten käyttöön ottamiseksi kansallisissa myyntiluvissa.

Lisäksi valmistajan on taattava, että kaiken viruskantojen, solukantojen ja valmiiden tuotteiden valmistuksessa käytettävän vasikan sikiöseerumin inaktivointimenetelmät kaikkien liitteessä II lueteltujen rokotteiden osalta vastaavat täysin eurooppalaisen farmakopealuettelon ja EU:n ohjeen "General requirements for the production and control of live mammalian bacterial and viral vaccines for veterinary use" (elävien, nisäkkäille käytettävien bakteeri- ja virusrokotteiden valmistusta ja valvontaa eläinlääkintätarkoituksessa koskevat yleiset vaatimukset) (The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, nide 7) vaatimuksia. Siksi valmistajan tulee toimittaa CVMP:lle ennen huhtikuun 15. päivää 2000 tiedot valmistuksessa käytettävän vasikan sikiöseerumin γ -säteilytyksen kelpuutustutkimuksesta, 1) joista ilmenee BVD-viruksen väheneminen ainakin 10^6 :lla ja 2) joissa määritetään seerumiin kohdistettava täsmällinen säteilyannos.

LIITE II

LUETTELO LÄÄKEVALMISTEIDEN NIMISTÄ, MYYNTILUVAN HALTIJOISTA, LÄÄKEMUODOISTA, VAHVUUKSISTA, ANTOREITEISTÄ, PAKKAUKSISTA JA PAKKAUSKOISTA JÄSENVALTIOISSA.

Jäsen- valtio	MYYN TILUVAN HALTIJA	Luvan myöntämis- vuosi + numero	Tuotteen nimi	Vahvuus (mg)/ Lääkemuoto	Antoreitti	Pakkauskoko/ pakkaustyyppi
	Yrityksen nimi & osoite					
UK	Bayer AG Entwicklung PZII D-51368 Leverkusen Germany Puh. +49 2173 38 42 44 Faksi: +49 2173 38 34 79	1999 10.2.99 Vm04895/4001	Bayovac IBR- Marker Vivum	Nautojen herpesvirus tyyppi I IBR Marker Virus gE- neg. 10 ⁵ TCID ₅₀ (min) - 10 ⁷ TCID ₅₀ (max) Pakastekuivattu elävä virusrokote, jossa laimennusaine sekoittamista varten	Turpaan ja/tai lihakseen	10 tai 50 annoksen lasipullot + lasipullot, joissa 20 ml ja 100 ml steriiliä vettä injeksiota varten
DE	Bayer AG Geschäftsbereich Tiergesundheit 51368 Leverkusen Puh. 02173-38 42 44 Faksi: 02173-38 34 79	1994 496a/93	Bayovac IBR- Marker Vivum	Injektiokuiva-aine (pakastekuivattu) + suspensio	lihakseen tai turpaan	Lasi-injektiopullot 10 annosta, 50 annosta
DE	Hoechst Roussel Vet Vertriebs GmbH Feldstraße 1a 85716 Unterschleißheim Puh. 089-31 00 60 Faksi: 089-31 00 62 28	1995 37a/95	Rhinobovin Marker lebend	Injektiokuiva-aine (pakastekuivattu) + suspensio	lihakseen tai turpaan	Lasi-injektiopullot 10 annosta, 50 annosta
NL	Bayer B.V. Animal Health Energieweg 1 - Postbox 80 3641 RT Mijdrecht The Netherlands Puh. 0297-280666 Faksi: 0297-284165	1995 13. helmikuuta REGNL 8427	Bayovac IBR- Marker Vivum			20 ml ja 100 ml (kummassakin 10, 50 annosta)

NL (Yhteis- luvan haltija)	Hoechst Roussel Vet NV Charleroisesteenweg 111-113 1060 Brussel Belgium Puh. 0032 2 533 42 43 Faksi: 0032 2 533 43 55	1995, 13. kesä- kuuta REGL 8800	Rhinobovin Marker live			20 ml ja 100 ml (kummassakin 10, 50 annosta)
-------------------------------------	--	---------------------------------------	---------------------------	--	--	--

LUX	Bayer Belgium s.a. 143, av. Louise B-1050 Bruxelles Puh. 32-2-535 66 47 Faksi: 32-2-537 36 61	1996 V/442/96/01/04 76	Bayovac IBR- Marker Vivum	Nautojen herpesvirus tyyppi 1 (BHV-1), Difivac-kanta (Virus IBR - Marker, gE- negatiivinen), elävä, heikennetty virus	Injektioneste, liuos	10 annosta + liuotin 50 annosta + liuotin
BE	Bayer NV Division Animal Health Yhteyshenkilö Belgiassa: Dr Gevaert Regulatory Affairs Manager Benelux tai Dr D'hoore (Bayer Animal Health Belgium) Puh. 32-2-5358837/32-2-5356647 Faksi: 32-2-5373661	1995 187IS278F17	Bayovac IBR- Marker Vivum	Elävä, gE-deletoitu rokote IBR:ää vastaan (nautojen tarttuva rinotrakeiitti)		20 ml (10 annosta) 100 ml (50 annosta)
BE (Yhteis- luvan haltija)	Hoechst Roussel Vet N.V. Benelux Yhteyshenkilö Saksassa: Dr Kretzdorn Puh. 49-2173384244 Faksi: 49-2173383479 Yhteyshenkilö Belgiassa: Dr Lens General Manager Hoechst Roussel Vet NV Benelux Puh. 32-2-5334243 Faksi: 32-2-5334355	1995 1293IS43F17	Rhinobovin Marker live	Elävä, gE-deletoitu rokote IBR:ää vastaan (nautojen tarttuva rinotrakeiitti)		20 ml (10 annosta) 100 ml (50 annosta)

ES	Quimica Farmaceutica Bayer, S.A. (Division TG) C/Calabria, 268 Barcelona 08080 Puh. 0034-93-495 6500 Faksi: 0034-93-322 5413	1994 9381	Bayovac IBR- Marker Vivum	Injektiokuiva-aine ja liuotin suspensiota varten 10 ⁵ DICT ₅₀ (min.) 10 ⁷ DICT ₅₀ (maks.) annosta kohti	Lihakseen Turpaan	Ampullit, joissa 10 ja 50 annosta
ES	Hoechst Roussel Vet. Ronda General Mitre, 72-74 08017 Barcelona Puh. 0034-93-306 8113 Faksi: 0034-93-414 5870	1996 9419	Rhinobovin Marker Viva	Injektiokuiva-aine ja liuotin suspensiota varten 10 ⁵ DICT ₅₀ (min.) 10 ⁷ DICT ₅₀ (maks.) annosta kohti	Lihakseen Turpaan	Injektiopullot, joissa 10 ja 50 annosta
IT	Bayer S.p.A. Viale Certosa 126 20156 Milano Puh. 0039-02-39781 Faksi: 0039-02-3978 2303	1995 100401013 (10 annosta) 100401025 (50 annosta)	Bayovac IBR- Marker Vivum	Elävä, gE-deletoitu rokote IBR:ää vastaan (nautojen tarttuva rinotrakeiitti)	Inokulaatio turpaan ja/tai lihakseen	Lasipullot, joissa 10 annosta ja 50 annosta pakastekuivattua tuotetta, ja lasipullot, joissa 20 ml ja 100 ml liuotinta, tässä järjestyksessä
IT	Hoechst Roussel Vet S.r.l. Piazzale Tur 5 20149 Milano Puh. 0039-02-345 4981 Faksi: 0039-02-345 49826	1996 102186018 (10 annosta) 102186020 (50 annosta)	Rhinobovin Marker Attenuato	Elävä, gE-deletoitu rokote IBR:ää vastaan (nautojen tarttuva rinotrakeiitti)	Inokulaatio turpaan ja/tai lihakseen	Lasipullot, joissa 10 annosta ja 50 annosta pakastekuivattua tuotetta, ja lasipullot, joissa 20 ml ja 100 ml liuotinta, tässä järjestyksessä

PT	Hoechst Roussel Vet. Products Para Saude Animal Ldc. Estrada Nacional No. 249 Km 14,2 Apartado 144 2626 Mem Martins Codex Puh. 351-21-9269883/9269711 Faksi: 351-21-9202231	Kansallinen viranomainen 2.8.96 n:o 552/96 Dev	Rhinobovin viva Marcada	Nautojen herpesvirus tyyppi 1 (Min.) 10^5 DICT ₅₀ Estirpe Dicivac do Virus IBR gE – (Maks.) 10^7 DICT ₅₀	Turpaan Lihakseen	Injektiopullot, joissa 10 ja 50 annosta
IR	Bayer Ireland Ltd., Chapel Lane, Swords, Co. Dublin, Ireland Puh. 353-1-8132222 Faksi: 353-1-8132288	Lupa n:o AR8/005/01+02 Myöntämis- päivä 19.1.1998 Viimeinen voimassaolo- päivä 27.9.1999	Bayovac IBR- Marker Vivum	Nautojen herpesvirus tyyppi I 10^5 TCID ₅₀ IBR Marker Virus gE Neg 10^2 TCID ₅₀ Pakastekuivattu elävä virusrokote, jossa laimennusaine sekoittamista varten	Turpaan tai/ja lihakseen	10 tai 50 annoksen lasipullot + lasipullot, joissa 20 ml ja 100 ml steriiliä vettä injektiota varten.

LIITE III
VALMISTEYHTEENVETO

1. ELÄINLÄÄKEVALMISTEEN NIMI

katso liite II

2. LAADULLINEN JA MÄÄRÄLLINEN KOOSTUMUS

Vaikuttava aine (vaikuttavat aineet)

Nautojen herpesvirus tyyppi 1 (BHV-1), min. $10^{5,0}$ GKID⁵⁰
Difivac-kanta (IBR-merkki-virus gE-negat.) maks. $10^{7,0}$ GKID⁵⁰
elävä (heikennetty) virus

Adjuvantti

ei sovellettavissa

Apuaineet

Stabilisaattori:

Dextran 60 4,8 mg

Glysiini 1,2 mg

pH- stabilisaattori:

HEPES Na 1 mg

3. LÄÄKEMUOTO

Kylmäkuivattu tuote, lyofilisaatti kellertävästä valkoiseen ja liuotin injeksiota varten, kirkas väritön neste turpaan ja/tai lihakseen.

4. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

4.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: (ryhmä) ATCvet Code: (koodi)

Nautojen herpesvirus tyyppi 1 (BHV-1) Difivac-kanta (IBR-merkki-virus, gE-negatiivinen) heikennettiin moninkertaisten työsarjojen kautta naudan soluviljelmissä. Nautojen soluviljelmissä tehtyjen lisätyösarjojen jälkeen voitiin eristää plaque-puhdistussarjan avulla BHV-1-kanta, josta puuttuu kokonaan geeni, joka koodaa gE- virusrakenneglykoproteiinin. Tämän geenipoiston johdosta gE-glykoproteiinia ei ole elävänä IBR-Marker Vaccine MLV rokotteen viruspartikkeleissa. Siksi rokotevirus ja sitä vastaan olevat vasta-aineet voidaan erottaa selvästi kenttäviruskannoista tai sen vasta-aineista genomprofiilin avulla ja serologisilla menetelmillä. BHV-1 gE-deletiomutantit ovat immunogeenejä, mutta osoittavat alentunutta virulenssia.

4.2 Farmakokinetiikka

Rokote aikaansaa naudoissa immuniteetin respiratorisia taudin oireita vastaan, jotka aiheutuvat nautojen tarttuvasta rinotrakeiitti (IBR)-viruksesta. Tartunnan jälkeen kliinisten oireiden intensiteetti ja kesto aika, sekä tiitteri ja viruserityksen kesto aika vähenevät merkittävästi. . Kuten muillakin rokotteilla, rokotus ei kokonaan estä infektion riskiä , mutta vähentää sitä huomattavasti. Valmisteen aikaansaa rokotetuissa naudoissa vasta-aineita, jotka ilmaistään seerumin neutralisointi- ja tavanomaisissa ELISA-testeissä. Nämä vasta-aineet voidaan erottaa erityisellä-testisarjalla gE-tä vastaan puuttuvien vasta-aineiden perusteella - kenttävirustartunnan saaneista tai tavanomaisilla rokotteilla rokotetuista eläimistä.

5. KLIINISET TIEDOT

5.0 Kohde-eläinlaji

nauta

5.1 Käyttöaiheet

Nautojen aktiiviin immunisointiin respiratorisia taudinaiheita vastaan, jotka aiheutuvat tarttuvasta nautojen rinotrakeiitti (IBR) -viruksesta. Rokotetut naudat voidaan erottaa merkki-deletion perusteella kenttävirustartunnan saaneista naudoista, mikäli niitä ei ole sitä ennen rokotettu tavanomaisilla rokotteilla tai ne eivät ole saaneet kenttävirustartuntaa.

5.2 Vasta-aiheet

Sairaita tai vakavasti loisista kärsiviä eläimiä ei saa rokottaa.

5.3 Haittavaikutukset

Suonensisäisessä antotavassa voi hyvin harvoissa tapauksissa esiintyä ohimenevää turvotusta. Turpaan annostelun jälkeen voi harvinaisissa tapauksissa esiintyä lievää, ohimenevää seroosista nenänvuotoa.

5.4 Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet

Ei ole

5.5 Tiineys ja laktatio

Varotoimenpiteet eivät ole tarpeen.

5.6 Yhteisvaikutukset muiden eläinlääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Immunosuppressiivisia aineita, kuten esim. kortikosteroideja ei tule käyttää 7 päivää ennen eikä jälkeen rokotuksen, koska immunitetin muodostuminen voi häiriintyä.

Interferonisensitiivisiä valmisteita ei tule antaa turpaan 5 päivän sisällä intranasaalisesta rokotuksesta.

5.7 Annostus ja antotapa

Yksi annos turpaan tai lihakseen yli 2 viikon ikäisille naudoille sisältäen 2ml liuotettua rokotetta.

Kuiva-aineen liuottaminen saa tapahtua vasta välittömästi ennen käyttöä. Rokotteen valmistusta varten viedään noin neljännes liuottimesta steriilin injektioruiskun avulla kuiva-ainetta sisältävään pulloon, sekoitetaan ja viedään lopuksi kokonaan takaisin jäljellä olevaan liuottimeen. Rokotteiden annosteluun käytettyjä neuloja ja ruiskuja ei saa käsitellä kemiallisilla desinfioimisaineilla, koska tämä saattaa vähentää rokotteen tehoa.

Rokote annostellaan aseptisissä olosuhteissa lihakseen (2 ml) tai sumutetaan turpaan pakkauksessa olevan kanyylin avulla (1 ml sierainta kohden aspiraatiovaiheessa). Liuottamisen jälkeen rokote säilyttää tehonsa steriilisti otettuna ja viileässä paikassa säilytettynä enintään 8 tuntia. Rokotusohjelma käsittää perusimmunisoinnin ja uusintarokotukset.

Perusimmunisointi:

2 ruisketta, kukin 1 annos (2ml) 3-5 viikon välein

Uusintarokotukset:

1 annos (2 ml) 6 kuukauden välein

Vasikat: yli 2 viikon ikäiset, voidaan rokottaa emään liittyvästä vasta-aineimmunisaatiosta riippumatta. Tällöin ensimmäinen rokotus on annettava turpaan ja toinen rokotus lihakseen. Vasikoille on annettava ensimmäinen uusintarokotus 6 kuukauden ikäisenä.

Naudat: yli 3 kuukauden ikäiset, kuten esim. syöttöhärät tai syöttönaudat sekä tiineet hiehot ja lehmät rokotetaan kaksi kertaa lihakseen 3-5 viikon välein. Näin indusoidaan 6 kuukautta kestävä immuniteetti. Uusintarokotukset on annettava aina kuuden kuukauden välein. Syöttönaudat ja -härät rokotetaan mieluiten välittömästi ennen navettaanpanoa tai uusien syöttöryhmien järjestämistä. Paikallisen immuniteetin stimuloimiseksi tartuntariskin alaisille nautoille tai IBR-infektoiduille, mukaanlukien tiineille, nautoille annetaan ensirokotus turpaan, ja toinen rokotuslihakseen. Rokota kaikki yhden karjakannan naudat.

5.8 Yliannostus

ei tunneta

5.9 Erityisvaroitukset kohde-eläinlajeittain

ei ole

5.10 Varoaika

ei oleellinen

5.11 Mahdollisest varotoimenpiteet, joita eläinlääkevalmistetta antavan henkilön onnoudatettava

ei ole

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Yhteensopimattomuudet

ei tunneta

6.2 Kestoaika

Avaamaton pakkaus 30 kuukautta

Avattu pakkaus:

Liutuksen jälkeen rokotteen teho säilyy steriilisti otettuna ja viileässä paikassa säilytettynä enintään 8 tuntia.

6.3 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Säilytettävä +2°C - +8°C:ssa, jäätymiseltä, kuumuudelta ja/tai valolta suojattuna.

6.4 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

10 tai 50 annosta kylmäkuivattua tuotetta lasipullossa sekä vastaavasti 20 ml tai 100 ml liuotinta lasipullossa.

6.5 Erityiset varotoimet käyttämättömien eläinlääkevalmisteiden tai niistä peräisin olevien jättemateriaalien hävittämiselle

Ei tiedetä.

Käyttämättömät eläinlääkevalmisteet tai niistä peräisin olevat jättemateriaalit on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.>

7. MYyntiÄ TOIMITTAMISTA JA/TAI KäYTTÖÄ KOSKEVA KIELTO

8. MYyntiLUVANHALTIJAN NIMI JA OSOITE

9. NUMERO(T) YHTEISÖN LÄÄKEVALMISTEREKISTERISSÄ

10. MYyntiLUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ