

ANNEXE I

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES
AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ PRÉSENTÉS PAR L'EMA.**

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES PRÉSENTÉES PAR L'EMEA

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE

Au début de l'année 1999, les Pays-Bas ont signalé l'apparition sur le terrain de problèmes s'accompagnant d'une forte mortalité chez les bovins. Ces cas ont en premier lieu été soupçonnés d'être associés au Bayovac IBR Marker Vivum et, plus tard, également au Rhinobovin Marker Vivum. Ces deux médicaments ont des noms différents en raison de leur mise sur le marché en parallèle mais leur composition est la même. Le 9 mars 1999, les Pays-Bas ont rapidement alerté tous les États membres. Un autre cas, signalé par l'Italie, a aussi été soupçonné d'être associé à Rhinobovin Marker Vivum.

Les premiers cas observés sur le terrain et signalés officiellement par les Pays-Bas (12-13 troupeaux) étaient associés à un lot de Bayovac IBR Marker Vivum (WG4622) et ce lot était le seul de Bayovac IBR Marker Vivum commercialisé aux Pays-Bas à l'époque. Le seul autre cas signalé dans un autre pays de l'UE (l'Italie) était soupçonné d'être associé à un lot de Rhinobovin Marker Vivum (02U056). Les deux lots provenaient du même stock de vaccin (77/V4392).

Des cas observés ultérieurement aux Pays-Bas ("cas 2") ont été soupçonnés d'être associés à d'autres lots de Bayovac IBR-Marker Vivum et de Rhinobovin Marker Vivum, qui ne provenaient pas de ce stock de vaccin. Le CVMP est cependant parvenu, le 9 novembre, à la conclusion que les signes associant ces "cas 2" avec l'objet de la saisine initiale étaient ambigus et que l'avis du CVMP se limiterait à la saisine initiale.

VUE D'ENSEMBLE DES ASPECTS ANALYTIQUES

L'amplification en chaîne par polymérase (ACP) appliquée au contrôle des matières premières est décrite en détails dans une procédure opératoire normalisée (PON). La validation de la méthode d'ACP (sensibilité, spécificité et reproductibilité) a été fournie. Le test à l'immunopéroxydase (IPLA) initial est décrit en détail dans une PON et a fait l'objet d'une validation suffisante.

En raison de la disponibilité limitée* de souche virale mère (SVM) et de souche de cellules mère (SCM), seules la souche de virus de travail (SVT) et la souche de cellules de travail (SCT) de Bayovac IBR Marker Vivum et de Rhinobovin Marker Vivum ont fait l'objet d'un nouveau test de dépistage du virus de la DVB utilisant l'ACP et l'IPLA.

Aucune contamination des souches de travail WSV ELR522M1D et WCS-ELR510A125 / WCS-ELR510A127 par le virus de la DVB n'a été décelée. Les souche mère de virus, souche de travail de virus, souche mère de cellules et souche de travail de cellules ont été exclues en tant que source de contamination du vaccin par le virus de la DVB.

Les éléments d'origine biologique utilisés pour la fabrication de Bayovac IBR Marker Vivum et du Rhinobovin Marker Vivum sont le sérum de veau fœtal et la trypsine. La trypsine utilisée dans le processus de fabrication est incubée à un pH inférieur à une valeur de 2 et elle est en outre soumise à une irradiation gamma. Les résultats de l'analyse des lots de sérum de veau fœtal sont présentés.

Un lot de sérum de veau HyClone AFA4774 a été testé au préalable et il a été certifié exempt de virus de la DVB conformément aux lignes directrices communautaires et à la réglementation fédérale en vigueur aux États-Unis. Cependant, une réévaluation a révélé que la présence d'un taux assez élevé d'anticorps contre la DVB dans ce sérum masquait la présence de virus de la DVB contaminant et limitait sa multiplication. L'utilisation d'une préparation FPLC et d'une ultrafiltration pour concentrer

* Une grande partie de la souche de cellules mère, de la souche de cellules de travail et de la souche de virus mère a été utilisée dans un projet de recherche.

le virus et éliminer les anticorps a permis de détecter des virus de la DVB de type 1 et de type 2 viables dans ce lot. Ce lot de sérum a été utilisé pour préparer 2 lots de souche de virus destinée à la production, V4602 et P1641, ainsi que 6 lots de souche de cellules destinée à la production: tous ces lots sont utilisés pour préparer les vaccins.

Pour la production du stock de vaccin 77/V4392 dont proviennent le lot WG4622, les lots qui lui sont apparentés de Bayovac IBR-Marker Vivum et le lot 02U056 de Rhinobovin Marker Attenuato, on a utilisé la souche de virus destinée à la production PSV P1641 et la souche de cellules destinée à la production V4028.

Aucun autre sérum que le sérum de veau fœtal n'est utilisé dans la fabrication.

Des schémas opérationnels de la production et du test du lot WG4622 de Bayovac IBR-Marker Vivum et du stock de vaccin 77/V4392 ont été présentés. La documentation originale du dossier de lot a été fournie.

La possibilité d'une contamination croisée par la DVB d'une manière générale a été étudiée mais il a été estimé que cela était fortement improbable. Toutefois, la production de IBR Marker Vivum et du virus de type 2 du vaccin contre la DVB présentaient une coïncidence chronologique bien qu'elles aient été effectuées dans des unités différentes, situées à proximité, par un personnel différent. La séquence du virus de type 2 du vaccin contre la DVB semblait différente de celles du virus de la DVB de type 2 contaminant Bayovac IBR Marker Vivum, d'un virus de type 2 de la DVB provenant d'un premier cas observé sur le terrain aux Pays-Bas et d'un virus de la DVB de référence.

En outre, les seuls autres produits préparés sur le site de production sont des produits inactivés : les vaccins Bayovac IBR Marker inactivatum/Rhinobovin Marker inactivatum, Baypamune et un vaccin contre la fièvre aphteuse. La procédure d'inactivation utilisée pour tous ces produits est la même que pour Bayovac IBR Marker Vivum / Rhinobovin Marker Vivum et a été évaluée à propos du virus de la DVB.

Les PON décrivant les mesures d'isolement et d'hygiène concernant les unités de fabrication sur le site de fabrication destinées à éviter une contamination croisée des médicaments par le virus de la DVB a été fournie.

Le rapport complet de la dernière inspection officielle de BPF (13.7.1998) a été présenté. Les recommandations des inspecteurs ont été suivies immédiatement ou dans les délais convenus.

Les rapports du consultant externe ont été fournis dans leur intégralité (15.4.1999 / 4.6.1999). Les recommandations du consultant externe ont également été appliquées.

La documentation originale concernant les tests de contrôle de qualité de Bayovac IBR Marker Vivum, lot WG4622, et du stock de vaccin 77/V4392 a été fournie.

Les PON concernant les tests de contrôle de qualité des lots de vaccins ont été fournis.

Les résultats des tests concernant la présence d'une contamination par le virus de la DVB effectués sur tous les lots de vaccin de Bayovac IBR Marker Vivum et de Rhinobovin Marker Vivum ont été fournis.

Les lots suivants de Bayovac IBR Marker vivum et de Rhinobovin Marker vivum correspondant étaient contaminés par le virus de la DVB.

Lot Bayer n°	Lot Hoechst Roussel Vet n°	Contamination	Quantité approx. de virus de la DVB par dose déterminée par:	
			ACP	IPLA
Stock 77/V4392				
WG4622		Virus de la DVB de	10 ^{4,9}	10 ²

		type 2		
VE4456	U056	Virus de la DVB de type 2	10 ^{5,2}	n.d.
Autres stocks				
TV 3294		Virus de la DVB de type 1	10 ^{1,6}	1*
TW3391	B045	Virus de la DVB de type 1	10 ^{1,6}	1*
TX3607		Virus de la DVB de type 1	10 ^{0,6}	1*
VB3914	U050	Virus de la DVB de type 1	10 ^{1,6}	1*
VB3915		Virus de la DVB de type 1	10 ^{1,6}	1*
VB4046		Virus de la DVB de type 1	10 ¹	1*
VD4331		Virus de la DVB de type 1	Inférieure à 1	1*
VE4422		Virus de la DVB de type 1	10 ^{1,6}	1*

* le virus n'a été isolé qu'à partir d'échantillons concentrés.

Les veaux utilisés dans le test de sécurité provenaient d'un troupeau de bovins certifié exempt de RIB et ce troupeau était vacciné régulièrement contre la DVB. La pharmacopée européenne n'impose pas de rechercher la présence du virus de la DVB ou d'anticorps dirigés contre ce virus chez les animaux utilisés dans les tests de sécurité du produit fini en ce qui concerne les vaccins vivants contre la RIB.

L'utilisation de bovins présentant un faible taux d'anticorps contre le virus de la DVB dans les tests de sécurité du produit fini portant sur Bayovac IBR Marker Vivum et Rhinobovin Marker Vivum était justifiée. L'expérience a montré que les veaux ne possédant pas d'anticorps dirigés contre le virus de la DVB décelés par un test ELISA pourraient avoir un titre faible ($\leq 1:16$) d'anticorps neutralisants dirigés contre le virus de la DVB. Ces veaux sont toutefois considérés comme totalement sensibles à l'infection par le virus de la DVB.

En conclusion, le CVMP convient que les problèmes de sécurité sur le terrain provenaient fort probablement de l'utilisation dans la fabrication d'un sérum de veau fœtal contaminé, qui pourrait être dû à l'application d'une procédure d'inactivation inappropriée, procédure qui mérite par conséquent une attention particulière. Il semble que le contrôle actuel de qualité ne suffise pas pour détecter le virus de la DVB. C'est pourquoi des tests supplémentaires de contrôle qualité utilisant l'ACP et l'IPLA pour détecter le virus de la DVB sont jugés essentiels.

Le fabricant propose les principales modifications suivantes :

- Application des recommandations d'un inspecteur consultant externe .
- Ajout des méthodes d'ACP et d'IPLA pour la détection du virus de la DVB (comme décrites respectivement dans la pièce jointe 40 (SO D-127) et la pièce jointe 35 (SO D-076) aux réponses aux problèmes majeurs envoyées à l'EMA le 28 septembre 1999).
- En outre, recherche du virus de la DVB et d'anticorps dirigés contre ce virus avant de procéder à l'irradiation gamma effectuée dans le cadre de la fabrication (comme décrit dans les pièces jointes 47 (SP-017) et 33 (SO D-020) aux réponses aux problèmes majeurs envoyées à l'EMA le 28 septembre 1999).
- Établissement de nouvelles souche de virus de production et souche de cellules de production exemptes de virus de la DVB.
- Extension et intensification du contrôle qualité concernant l'absence du virus de la DVB aux différents stades de la fabrication (virus de production, cellules de production, stock

de vaccin, produit fini) (comme décrit dans la pièce jointe 37 (SO D-107) et conformément à la pièce jointe 44 (FC-IBML) aux réponses aux problèmes majeurs envoyées à l'EMA le 28 septembre 1999).

- Utilisation des bovins prédisposés à la DVB dans les tests de sécurité des lots (comme décrit dans la pièce jointe 39 (SO D-123) aux réponses aux problèmes majeurs envoyées à l'EMA le 28 septembre 1999).

Trois lots représentatifs de vaccin Bayovac IBR-Marker Vivum incluant la souche de virus de travail, la nouvelle souche de virus de production, la souche de cellules de travail, la nouvelle souche de cellules de production ainsi que le sérum de veau fœtal ont été fabriqués et testés conformément aux modifications proposées. Les résultats des tests de contrôle de qualité répondaient aux exigences. Aucun virus de la DVB n'a été détecté, à aucun stade de la production. La teneur en génome viral de la DVB a décliné clairement au cours du processus de production, comme cela est nécessaire. Aucun signe de multiplication du virus de la DVB n'a donc été relevé.

Résultats des tests:

Sérum de veau fœtal soumis à une irradiation γ (25 – 42 kGy)			
sérum	Résultats		
Paramètres du test	limites	lot n°: V3852	lot n°: P2233
stérilité	pas de prolifération microbienne	pas de prolifération microbienne	pas de prolifération microbienne
agents étrangers	pas d'agent étranger détectable	pas d'agent étranger détectable	pas d'agent étranger détectable
effet cytopathique (ecp)	pas d'ecp détectable	pas d'ecp détectable	pas d'ecp détectable
hémasorption (ha)	pas d'ha détectable	pas d'ha détectable	pas d'ha détectable
virus de la DVB/IPLA	négatif	négatif	négatif
virus de la DVB/ACP	dernière dilution positive 10^{-3}	dernière dilution positive 10^{-3}	dernière dilution positive 10^{-3}
mycoplasmes	pas de mycoplasme détectable	pas de mycoplasme détectable	pas de mycoplasme détectable
stimulation de la croissance	doit être satisfaisante	satisfaisante	satisfaisante
anticorps contre le virus de la DVB de type 1	< 1:16	< 1:2	< 1:2
anticorps contre le virus de la DVB de type 2	< 1:16	< 1:3,5	< 1:2

Stock de cellules de production (SCP)				
paramètres d'essai	limites	lot No: X5737	lot No: X5883	lot No: X5958
examen microscopique	typique des cellules MDBK	satisfaisant	n.d.	
stérilité	pas de prolifération bactérienne	pas de prolifération bactérienne	pas de prolifération bactérienne	pas de prolifération bactérienne
mycoplasmes	pas de mycoplasme détectable	pas de mycoplasme détectable	pas de mycoplasme détectable	pas de mycoplasme détectable

agents étrangers	pas d'agent étranger détectable	pas d'agent étranger détectable	pas d'agent étranger détectable	pas d'agent étranger détectable
effet cytopathique (ecp)	pas d'ecp détectable	pas d'ecp détectable	pas d'ecp détectable	pas d'ecp détectable
hémodisorption (ha)	pas d'ha détectable	pas d'ha détectable	pas d'ha détectable	pas d'ha détectable
virus de la DVB/IPLA	négatif	négatif	négatif	négatif
virus de la DVB/ACP	dernière dilution positive 10^{-4}	dernière dilution positive 10^{-4}	dernière dilution positive 10^{-1}	dernière dilution positive 10^{-1}
titre viral (lg DICT ₅₀ /ml)	≥ 7,0	n.d.	8,45	8,4

RESULTATS CONCERNANT LES LOTS DE MEDICAMENTS				
	Limites	Lot n° 990811	Lot n° 990801	Lot n° 990810
sécurité	2/2 veaux puits	satisfaisante	satisfaisante	satisfaisante
identité	neutralisation complète	satisfaisante	satisfaisante	satisfaisante
agents étrangers	pas d'ecp détectable pas d'hémodisorption pas de virus de la DVB vivant détectable	satisfaisant satisfaisant pas de virus de la DVB vivant détectable	satisfaisant satisfaisant pas de virus de la DVB vivant détectable	satisfaisant satisfaisant pas de virus de la DVB vivant détectable
virus de la DVB /ACP	dernière dilution positive 10^{-2}	dernière dilution positive 10^{-1}	dernière dilution positive 10^{-1}	dernière dilution positive 10^{-1}
mycoplasmes	pas de mycoplasme détectable	pas de mycoplasme détectable	pas de mycoplasme détectable	pas de mycoplasme détectable
stérilité	Pas de prolifération microbienne	Pas de prolifération microbienne	Pas de prolifération microbienne	pas de prolifération microbienne

titre viral (DICT ₅₀ /flacon) pour l'activité*	*flacon de 10 doses 10 ^{6,5} – 10 ^{8,0} *flacon de 50 doses 10 ^{7,2} – 10 ^{8,7}	10 ^{7,0}	10 ^{7,8}	10 ^{6,9}
titre viral (DICT ₅₀ /dose)	10 ^{5,5} – 10 ^{7,0}	10 ^{6,0}	10 ^{6,8}	10 ^{5,9}
teneur en humidité	1 % - 3 %	2,15 %	1,9 %	1,8 %

Les modifications proposées à propos de la production et du contrôle de qualité ont fait l'objet d'une évaluation complète et sont considérées comme suffisamment validées.

VUE D'ENSEMBLE DES ASPECTS DE SÉCURITÉ

Les séquences d'un virus de la DVB de type 2 contaminant Bayovac IBR-Marker Vivum et d'un virus de la DVB de type 2 provenant des premiers cas observés sur le terrain aux Pays-Bas correspondaient parfaitement.

Dans les cas les plus typiques et les plus graves observés, les signes cliniques frappants de la maladie étaient les suivants : anorexie, chute de la lactation, fièvre, écoulement nasal, diarrhée et mort de l'animal. L'examen post-mortem n'a pas permis de détecter des lésions visibles ou spécifiques ou encore révélatrices de la diarrhée virale des bovins (DVB).

Les caractéristiques cliniques des premiers cas observés sur le terrain ont pu être reproduites en vaccinant des bovins sensibles avec le lot de vaccin contaminé (par le virus de la DVB de type 2) concerné.

L'Organisation agricole et horticole hollandaise (*Land- en Tuinbouw-Organisatie*, LTO) a invité quelque 45 000 éleveurs de bovins à signaler à la « Gezondheidsdienst » (GD) tout problème de santé surgissant à la suite de la vaccination contre la RIB. Le nombre de cas signalés a atteint un chiffre d'environ 7 000. Parmi ces cas, 6 seulement jusqu'à présent ont été transmis par la LTO à Bayer ou à Hoechst.

Aucun isolat du virus de la DVB provenant des derniers cas présumés observés sur le terrain mentionnés n'est disponible. Sur quarante lots de Bayovac IBR Marker Vivum examinés provenant d'un stock de vaccin autre que le stock 77/V4392, une analyse par IPLA a révélé que sept seraient contaminés par le virus de la DVB (< 10 particules virales par flacon : uniquement après un second passage sur des cellules en culture). Ces lots sont soupçonnés d'être associés aux cas observés sur le terrain plus tardivement aux Pays-Bas ("case 2"). Une vaccination avec 50 doses d'un lot de vaccin contaminé concerné de ce type n'a abouti à aucune infection chez des bovins prédisposés à la maladie.

Des réactions indésirables graves au médicament ont été signalées dans 451 cas observés sur le terrain aux Pays-Bas. Environ 5% de ces cas seulement ont été évalués comme "associés de manière probable/possible" à Bayovac IBR Marker Vivum ou à Rhinobovin Marker Vivum. Les autres cas ont été classés comme "peu vraisemblablement associés" à ces vaccins. Une évaluation effectuée par des vétérinaires dans les fermes concernées a montré que souvent aucune donnée ne venait étayer une relation avec les vaccins ou les éleveurs ne souhaitaient pas leur communiquer ces données.

Un expert indépendant a évalué la situation concernant la santé des animaux dans les fermes vaccinées avec Bayovac IBR Marker Vivum et Rhinobovin Marker Vivum et dans des fermes comparables où les bovins n'ont pas été vaccinés contre la RIB. Les problèmes de maladie apparus dans les deux groupes étaient comparables.

Selon une commission indépendante d'experts internationaux en matière de DVB, il est difficile d'évaluer la probabilité pour que les bovins vaccinés avec le vaccin de la RIB contaminé par une petite quantité de virus vivant de la DVB tombent malade, compte tenu des facteurs divers qui font que la DVB se manifeste ou non.

Le CVMP est parvenu, le 9 novembre 1999, à la conclusion que les signes associant ces "cas 2" avec l'objet de la saisine initiale étaient ambigus et que l'avis du CVMP se limiterait à la saisine initiale.

MOTIFS POUR RECOMMANDER LES MODIFICATIONS DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ:

Considérant que

- le Comité a examiné la saisine effectuée en vertu de l'article 23a (2) de la directive 81/851/CEE du Conseil telle que modifiée concernant les questions de sécurité relatives à l'utilisation des médicaments énumérés à l'annexe II de l'Avis ;
- le Comité a estimé que les problèmes de sécurité provenaient le plus vraisemblablement d'une contamination du sérum de veau fœtal utilisé dans la fabrication ;
- le Comité a estimé qu'il convient de prêter une attention particulière à l'inactivation résultant de l'irradiation du sérum de veau fœtal et que des garanties supplémentaires sont par conséquent nécessaires pour assurer que l'irradiation γ du sérum de veau fœtal sera effectuée conformément aux normes européennes ;
- le Comité a estimé que le contrôle de qualité tel qu'il est actuellement effectué est insuffisant pour détecter le virus de la DVB;
- le Comité a estimé qu'il est nécessaire d'apporter des modifications au test de dépistage du virus de la DVB;
- le Comité a estimé acceptables les modifications proposés par les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché visant à réduire le risque de contamination et à accroître la probabilité de détection de toute contamination possible par le virus de la DVB;
- le Comité a évalué les résultats du contrôle qualité de trois lots représentatifs fabriqués conformément aux mesures proposées et a considéré que les nouveaux tests de contrôle de qualité sont suffisamment validés ;
- le Comité a estimé que les modifications proposées offrent l'assurance nécessaire pour considérer le risque de contamination du produit fini par le virus de la DVB comme négligeable;
- le Comité a tenu compte du manque de données concernant les rapports de réaction indésirable grave au médicament signalés dans un deuxième temps aux Pays-Bas ("cas 2") et décidé que les signes associant ces "cas 2" avec l'objet de la saisine initiale étaient ambigus et que l'avis du CVMP se limiterait à la saisine initiale;

le CVMP a recommandé les modifications des autorisations de mise sur le marché pour tous les produits énumérés à l'annexe II, de manière à inclure les méthodes d'amplification en chaîne par

polymérase et de test de l'immunopéroxydase (IPLA) qui ont récemment fait l'objet d'une évaluation complète, le dépistage supplémentaire du virus de la DVB et des anticorps dirigés contre ce virus dans le sérum de veau fœtal, l'extension et l'intensification du contrôle de qualité portant sur l'absence du virus de la DVB à différents stades du processus de fabrication ainsi que l'utilisation de bovins prédisposés à la DVB dans les tests de sécurité des lots.

Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché sont invités à faire parvenir exactement la même documentation aux autorités nationales compétentes (en particulier les SP-017, SO D-20, SO D-107, SO D-076, SO D-127, SO D-123 et FC-IBM qui ont fait l'objet d'une évaluation complète et qui sont considérées comme suffisamment validés par le CVMP pour étayer les modifications recommandées) afin d'introduire les modifications correspondantes dans les autorisations nationales de mise sur le marché.

Le fabricant est en outre invité à garantir que les méthodes d'inactivation de la totalité du sérum de veau fœtal utilisé pour la préparation des souches de virus, souches de cellules et produits finis pour tous les vaccins énumérés à l'annexe II satisfont aux exigences de la pharmacopée européenne et de la ligne directrice communautaire "*General requirements for the production and control of live mammalian bacterial and viral vaccines for veterinary use*" (volume 7 de la réglementation des médicaments dans l'Union européenne). Le fabricant est par conséquent invité à soumettre au CVMP avant le 15 avril 2000 les résultats des études de validation de l'irradiation γ du sérum de veau fœtal utilisé dans la procédure de fabrication ; 1) montrant une réduction de la teneur en virus de la diarrhée virale des bovins d'au moins un facteur 10^6 et 2) établissant la dose exacte de rayonnement reçu par le sérum.

ANNEXE II

**LISTE REPRENANT LES NOMS DU MÉDICAMENT, LES TITULAIRES
D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ, LES FORMES PHARMACEUTIQUES, LES
DOSAGES, LA VOIE D'ADMINISTRATION, LES CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES ET LES
TAILLES D'EMBALLAGE DANS LES ÉTATS MEMBRES.**

État membre	TITULAIRE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ	Année de délivrance et numéro de l'autorisation	Nom du produit	Dosage (mg)/ forme pharmaceutique	Voie d'administration	Taille du conditionnement/ nature de l'emballage
	Nom et adresse de la société					
Royaume-Uni	Bayer AG Entwickl.und PZII D-51368 Leverkusen Allemagne Tél. : +49 2173 38 42 44 Fax : +49 2173 38 34 79	1999 10.2.99 Vm04895/4001	Bayovac IBR – Marker Vivum	Virus herpétique bovin Type I Virus IBR Marker gE Neg 10 ⁵ DICT ₅₀ (min) – 10 ⁷ DICT ₅₀ (max) vaccin à base de virus vivant lyophilisé avec un diluant pour reconstitution	Intra-nasale et/ou intramusculaire	Flacons de verre de 10 ou 50 doses + flacons de verre contenant 20 ml et 100 ml d'eau stérile pour injection.
Allemagne	Bayer AG Geschäftsbereich Tiergesundheit 51368 Leverkusen Tél. : 02173-38 42 44 Fax : 02173-38 34 79	1994 496a/93	Bayovac IBR – Marker Vivum	Poudre pour injection (lyophilisée) + suspension	Intra-nasale et/ou intramusculaire	Flacons de verre de 10 et 50 doses
Allemagne	Hoechst Roussel Vet Vertriebs GmbH Feldstraße 1a 85716 Unterschleißheim Tél. : 089-31 00 60 Fax : 089-31 00 62 28	1995 37a/95	Rhinobovin Marker lebend	Poudre pour injection (lyophilisée) + suspension	Intra-nasale ou intramusculaire	Flacons de verre de 10 et 50 doses
Pays-Bas	Bayer B.V. Animal Health Energieweg 1 - Postbox 80 3641 RT Mijdrecht Pays-Bas Tél. : 0297-280666 Fax : 0297-284165	13 février 1995 REGNL 8427	Bayovac IBR – Marker Vivum			20 ml et 100 ml (respectivement 10, 50 doses)

Pays-Bas (Co- titulaire)	Hoechst Roussel Vet NV Charleroisesteenweg 111-113 1060 Bruxelles Belgique Tél. : 0032 2 533 42 43 Fax : 0032 2 533 43 55	13 juin 1995 REGNL 8800	Rhinobovin Marker live			20 ml et 100 ml (respectivement 10, 50 doses)
--------------------------------	--	----------------------------	---------------------------	--	--	---

Luxembourg	Bayer Belgium s.a. 143, av. Louise B-1050 Bruxelles Tél. : 32-2-535 66 47 Fax : 32-2-537 36 61	1996 V/442/96/01/04 76	Bayovac IBR – Marker Vivum	Virus herpétique bovin type 1 (BHV-1), souche Difivac (Virus IBR - Marker, gE- négatif), virus vivant atténué	Solution injectable	10 doses + solvant 50 doses + solvant
Belgique	Bayer NV Division Santé Animale Contact Belgique: Dr Gevaert Directeur Bénélux ou Dr D'hoore (Bayer Santé Animale Belgique) Tél. : 32-2-5358837/32-2-5356647 Fax : 32-2-5373661	1995 187IS278F17	Bayovac IBR – Marker Vivum	Vaccin vivant, gE- délété, contre la RIB (rhinotrachéite infectieuse bovine)		20 ml (10 doses) 100 ml (50 doses)
Belgique (Co-titulaire)	Hoechst Roussel Vet N.V. Benelux Contact Allemagne: Dr Kretzdorn Tél. : 49-2173384244 Fax : 49-2173383479 Contact Belgique: Dr Lens Directeur général Hoechst Roussel Vet NV Benelux Tél. : 32-2-5334243 Fax : 32-2-5334355	1995 1293IS43F17	Rhinobovin Marker live	Vaccin vivant, gE- délété, contre la RIB (rhinotrachéite infectieuse bovine)		20 ml (10 doses) 100 ml (50 doses)

Espagne	Quimica Farmaceutica Bayer, S.A. (Division TG) C/Calabria, 268 Barcelona 08080 Tél. : 0034-93-495 6500 Fax : 0034-93-322 5413	1994 9381	Bayovac IBR – Marker Vivum	Poudre et solvant pour suspension pour injection 10^5 DICT ₅₀ (Min) 10^7 DICT ₅₀ (Max) par dose	Intra-nasale intramusculaire	Flacons de 10 et 50 doses
Espagne	Hoechst Roussel Vet. Ronda General Mitre, 72-74 08017 Barcelona Tél. : 0034-93-306 8113 Fax : 0034-93-414 5870	1996 9419	Rhinobovin Marker Viva	Poudre et solvant pour suspension pour injection 10^5 DICT ₅₀ (Min) 10^7 DICT ₅₀ (Max) par dose	Intra-nasale intramusculaire	Flacons de 10 et 50 doses
Italie	Bayer S.p.A. Viale Certosa 126 20156 Milano Tél. : 0039-02-39781 Fax : 0039-02-3978 2303	1995 100401013 (10 doses) 100401025 (50 doses)	Bayovac IBR – Marker Vivum	Vaccin vivant, gE- délété contre la RIB (rhinotrachéite infectieuse bovine)	Inoculation intra-nasale et/ou intramusculaire	Flacons de verre de 10 ou 50 doses de produit lyophilisé et flacons de verre contenant 20 ml et 100 ml de solvant respectivement
Italie	Hoechst Roussel Vet S.r.l. Piazzale Tur 5 20149 Milano Tél. : 0039-02-345 4981 Fax : 0039-02-345 49826	1996 102186018 (10 doses) 102186020 (50 doses)	Rhinobovin Marker Attenuato	Vaccin vivant, gE- délété contre la RIB (rhinotrachéite infectieuse bovine)	Inoculation intra-nasale et/ou intramusculaire	Flacons de verre de 10 ou 50 doses de produit lyophilisé et flacons de verre contenant 20 ml et 100 ml de solvant respectivement

Portugal	Hoechst Roussel Vet. Products Para Saude Animal Ldc. Estrada Nacional No. 249 Km 14,2 Apartado 144 2626 Mem Martins Codex Tél. : 351-21-9269883/9269711 Fax : 351-21-9202231	Autorités nationales 2.8.96 n° 552/96 Dev	Rhinobovin viva Marcada	Virus herpétique bovin Type 1 (Min) 10^5 DICT ₅₀ Estirpe Dicivac do Virus IBR gE – (Max) 10^7 DICT ₅₀	Intra-nasale et/ou intramusculaire	Flacons de 10 et 50 doses
Irlande	Bayer Ireland Ltd., Chapel Lane, Swords, Co. Dublin, Irlande Tél. : 353-1-8132222 Fax : 353-1-8132288	Licence n° AR8/005/01+02 Date de délivrance 19/01/98 Date d'expiration 27/09/99	Bayovac IBR – Marker Vivum	Virus herpétique bovin Type I Virus IBR Marker gE Neg 10^5 DICT ₅₀ (min) – 10^7 DICT ₅₀ (max) Virus vivant lyophilisé avec diluant pour reconstitution	Intra-nasale et/ou intra-musculaire	Flacons de verre de 10 ou 50 doses + flacons de verre contenant 20 ml et 100 ml d'eau stérile pour injection.

ANNEXE III
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT A USAGE VETERINAIRE

voir Annexe II

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Composant(s) actif(s)

Virus herpétique bovin type 1 (BHV-1),	min. $10^{5,0}$ TCID ₅₀
souche Difivac (Virus IBR-Marqueur, gE-négatif),	max. $10^{7,0}$ TCID ₅₀
virus vivant modifié (atténué)	

Adjuvant(s)

sans objet

Liste des excipients

Stabilisateurs:	
Dextran 60	4,8 mg
Glycine	1,2 mg
stabilisateur de pH:	
HEPES Na	1 mg

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Produit lyophilisé de couleur jaunâtre à blanchâtre et solvant : (eau pour préparations injectables). Le produit reconstitué est un liquide transparent incolore pour application intranasale et/ou intramusculaire.

4. CARACTERISTIQUES PHARMACOLOGIQUES

4.1 Propriétés du composant actif

Le virus herpétique bovin type 1 (BHV - 1), souche Difivac (Virus IBR - Marqueur, gE-négatif), est atténué par de passages en cultures de cellules bovines. Plusieurs passages en cultures de cellules bovines ont permis d'isoler une souche BHV-1 qui a perdu le gène complet codant pour l'expression de la glycoprotéine virale structurale gE. Suite à cette délétion génique, la glycoprotéine gE n'est pas présente dans les particules virales du vaccin IBR-Marqueur vivant atténué. Ainsi, le virus vaccinal et les anticorps développés contre celui-ci peuvent être clairement distingués des souches du virus sauvage et des anticorps dirigés contre ceux-ci, respectivement par l'analyse du profil génomique ou par des techniques sérologiques. Les mutants délétés BHV-1 gE sont immunogènes mais présentent une virulence plus faible.

4.2 Propriétés immunologiques

Le vaccin induit chez les bovins l'immunité contre les symptômes respiratoires cliniques causés par le virus de la rhinotrachéite infectieuse bovine (IBR). Suivant une infection, l'intensité et la durée des symptômes cliniques ainsi que le titre et la durée de l'excrétion virale seront significativement réduits. Comme c'est le cas pour les autres vaccins, la vaccination n'empêche pas totalement l'infection mais diminue le risque infectieux. Chez les animaux vaccinés, le vaccin induit la formation d'anticorps que

l'on peut détecter par un test de séroneutralisation ou avec des test ELISA conventionnels. Avec le kit d'analyse spécifique ces anticorps peuvent être distingués, grâce à l'absence d'anticorps envers la glycoprotéine gE, de ceux formés par des animaux atteints du virus sauvage ou par des animaux vaccinés avec un vaccin conventionnel.

Groupe pharmacothérapeutique: {groupe}, Code ATCvet: {code}

5. DONNEES CLINIQUES

5.0 Espèces cibles

Bovins

5.1 Indications d'utilisation

Pour l'immunisation active des bovins contre les symptômes respiratoires induits par le virus de la rhinotrachéite infectieuse bovine (IBR).

Les bovins vaccinés peuvent être distingués de ceux contaminés par le virus sauvage grâce à la délétion "marqueur", pour autant qu'ils n'aient pas été vaccinés auparavant avec un vaccin conventionnel ou contaminés par le virus sauvage.

5.2 Contre-indications

Les animaux malades ou gravement infestés de parasites ne pourront être vaccinés.

5.3 Effets indésirables

Après une administration parentérale, une tuméfaction passagère peut se manifester à l'endroit de l'injection dans certains cas très rares.

Après une administration intranasale, on peut observer, dans certains cas très rares, une légère rhinorrhée séreuse passagère.

5.4 Précaution(s) particulière(s) d'emploi

Aucune

5.5 Gestation et lactation

Aucune précaution particulière.

5.6 Interactions avec d'autres médicaments à usage vétérinaire et autres formes d'interactions

L'utilisation de substances immunosuppressives telles que les corticostéroïdes est à éviter 7 jours avant jusqu'à 7 jours après la vaccination car elles peuvent empêcher le développement de l'immunité.

Ne pas utiliser de produits sensibles à l'interféron par voie intranasale durant les 5 jours qui suivent la vaccination intranasale.

5.7 Posologie et mode d'administration

La dose pour les bovins âgés de plus de semaines est de 2 ml de vaccin reconstitué pour administration intramusculaire et/ou intranasale.

La mise en suspension du lyophilisât s'effectue immédiatement avant l'utilisation.

A l'aide d'une seringue stérile, prélevez environ un quart du solvant et transférez le dans le flacon contenant le lyophilisât. Bien mélanger.

La suspension est alors entièrement remplacée dans le flacon contenant le reste de solvant. Les seringues et les seringues utilisées pour l'administration du vaccin ne peuvent être stérilisées avec un désinfectant chimique car ce dernier pourrait diminuer l'efficacité du vaccin.

Le vaccin est administré par voie intramusculaire dans des conditions aseptiques (2 ml) ou par voie intranasale à l'aide de la canule spray fournie dans l'emballage (1 ml par narine durant la phase d'inspiration).

Le vaccin mis en suspension reste efficace pendant maximum 8 heures pour autant que les conditions aseptiques soient respectées et que le vaccin soit conservé au réfrigérateur.

Le schéma de vaccination se compose d'une immunisation de base et de rappels.

IMMUNISATION DE BASE :

Deux injections d'une dose (2 ml) à un intervalle de 3 à 5 semaines.

VACCINATION DE RAPPEL :

Une dose (2 ml) à un intervalle de 6 mois.

Les veaux peuvent être vaccinés à partir de la 3^{ème} semaine de la vie, indépendamment de leur taux d'anticorps maternels. La première vaccination se fera par voie intranasale et la seconde par injection intramusculaire. Un premier rappel sera fait à l'âge de 6 mois.

Les bovins de plus de 3 mois (le bétail à l'engrais ainsi que les génisses et les vaches en gestation) seront vaccinés à deux reprises par voie intramusculaire à un intervalle de 3 à 5 semaines. Cette vaccination induira une immunité de 6 mois minimum. Les rappels se feront tous les 6 mois.

Il est préférable de vacciner les bovins à l'engrais juste avant la mise en étable ou avant la formation de nouveaux groupes à l'engraissement.

Les bovins atteints du virus IBR ou les animaux à haut risque d'infection, les bovins en gestation inclus, reçoivent la première vaccination par voie intranasale afin de stimuler la formation de l'immunité locale. La deuxième vaccination se fera par voie intramusculaire. Il est conseillé de vacciner tous les bovins d'un cheptel.

5.8 Surdosage

Pas observé.

5.9 Recommandations particulières pour chaque espèce cible

Aucune

5.10 Temps d'attente

Néant

5.11 Précautions particulières à prendre par la personne qui administre le médicament vétérinaire aux animaux

Aucune

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Incompatibilités

Aucune observée.

6.2 Durée de stabilité

6.2.1. Produit non ouvert:

30 mois

6.2.2. Flacons ouverts:

Le vaccin mis en suspension se conserve pendant 8 heures maximum pour autant que les conditions aseptiques soient respectées et que le vaccin soit conservé au réfrigérateur.

6.3 Précautions spéciales de conservation

A conserver entre +2°C et +8°C (réfrigérateur), à l'abri du gel, de la chaleur et de la lumière.

6.4 Nature et contenu du récipient

Flacons en verre avec 10 doses et 50 doses de produit lyophilisé et flacons en verre avec 20 ml et 100 ml solvant, respectivement.

6.5 Précautions particulières pour l'élimination des médicaments vétérinaires non utilisés ou des déchets dérivés de tels médicaments vétérinaires

Aucune notifiée. Des précautions sont à prendre selon les prescriptions nationales.

7. INTERDICTION DE VENTE, DELIVRANCE ET/OU UTILISATION

8. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

9. NUMÉRO(S) AU REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES MÉDICAMENTS

10. DATE DE LA PREMIERE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

11. DATE DE LA REVISION DU TEXTE