

ALLEGATO I

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI PER LA VARIAZIONE DELLE
AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO PRESENTATI DALL'EMEA**

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE PRESENTATE DALL'EMEA

SINTESI COMPLESSIVA DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA

All'inizio del 1999, sono stati riportati dai Paesi Bassi casi clinici concernenti la specie bovina e associati a un'elevata mortalità. In prima istanza si è sospettato che i casi fossero correlati al Bayovac IBR Marker Vivum e, successivamente, anche al Rhinobovin Marker Vivum. Pur avendo nomi diversi a causa della concomitante commercializzazione, i due prodotti hanno una composizione identica. Il 9 marzo 1999 è stato trasmesso dai Paesi Bassi un allarme urgente a tutti gli Stati membri. Anche in Italia è stato riportato un caso per il quale si è sospettata una correlazione con Rhinobovin Marker Vivum.

I primi casi ufficialmente riportati nei Paesi Bassi (12-13 mandrie) sono stati correlati a 1 lotto di Bayovac IBR Marker Vivum (WG4622), l'unico lotto di Bayovac IBR Marker Vivum commercializzato allora nei Paesi Bassi. Si è sospettato che il solo caso riportato concernente un altro paese dell'UE (Italia) fosse correlato a 1 lotto di Rhinobovin Marker Vivum (02U056). Entrambi i lotti sono stati prodotti a partire dalla stessa preparazione originaria di vaccino (77/V4392).

Si è sospettato che i successivi casi olandesi ("caso 2") fossero correlati ad altri lotti di Bayovac IBR-Marker Vivum e Rhinobovin Marker Vivum, i quali però non sono stati prodotti a partire da questa preparazione originaria di vaccino. Il 9 novembre 1999 il CVMP ha tuttavia concluso affermando che la prova che correlava i disturbi rilevati nel "caso 2" al soggetto del deferimento originale era equivoca e che il parere del CVMP si sarebbe limitato a quest'ultimo.

VISIONE D'INSIEME DEGLI ASPETTI RIGUARDANTI L'ANALISI

La Polymerase Chain Reaction (PCR) usata nelle analisi sulle materie prime viene esaurientemente descritta in una procedura operativa standard (SOP). La convalida del metodo PCR (sensibilità, specificità e riproducibilità) è stata fornita. L'Immuno Peroxidase Linked Assay (IPLA) originale viene esaurientemente descritto in una SOP ed è sufficientemente convalidato.

A causa della limitata disponibilità* di semente madre virale (MSV) e di semente madre cellulare (MCS), solo la semente di lavoro virale (WSV) e la semente di lavoro cellulare (WCS) di Bayovac IBR Marker Vivum e Rhinobovin Marker Vivum sono state sottoposte a nuovi esami (IPLA e PCR) per verificare l'assenza del virus della BVD.

Non è stata riscontrata alcuna contaminazione delle sementi di lavoro WSV ELR522M1D e WCS-ELR510A125 / WCS-ELR510A127 con il virus della BVD. È stato escluso che MSV, WSV, MCS e WCS abbiano costituito la fonte della contaminazione del vaccino con il virus della BVD.

I componenti di origine biologica usati nella fabbricazione di Bayovac IBR Marker Vivum e Rhinobovin Marker Vivum sono il siero fetale di vitello e la tripsina. La tripsina usata nella fabbricazione viene incubata ad un pH inferiore a 2 e irradiata addizionalmente con raggi gamma. I dati dell'esame sui lotti di siero fetale di vitello sono stati presentati.

Il lotto di siero di vitello HyClone AFA4774 è stato precedentemente sottoposto a prove ed è stato dichiarato esente da virus della BVD in conformità alle linee guida della UE e alle norme federali degli Stati Uniti. Tuttavia, una valutazione successiva ha messo in luce che la presenza di un livello piuttosto elevato di anticorpi contro il virus della BVD in questo siero aveva mascherato la presenza di virus della BVD contaminanti e ne aveva limitato la moltiplicazione. Usando una preparazione ottenuta mediante FPLC nonché l'ultrafiltrazione per concentrare il virus ed eliminare gli anticorpi, sono stati rilevati in questo lotto virus della BVD di tipo 1 e 2 vitali. Questo lotto di siero è stato impiegato per produrre due lotti di semente di produzione virale (PSV) (V4602 e P1641), nonché 6 lotti di semente di produzione cellulare (PCS), usati tutti nella produzione dei vaccini.

* Una gran parte della semente madre cellulare, della semente di lavoro cellulare e della semente madre virale è stata usata in un progetto di ricerca.

Nella produzione della partita di vaccino sfuso 77/V4392, dalla quale sono originati il lotto WG4622, il suoi lotti fratelli di Bayovac IBR-Marker Vivum e il lotto di Rhinobovim Marker Attenuato 02U056, sono stati usati la PSV P1641 e la PCS V4028.

Nella produzione non vengono usati sieri diversi da quello fetale di vitello.

Sono stati presentati i diagrammi di flusso della produzione e delle prove sul lotto di Bayovac IBR-Marker Vivum WG4622 e sulla partita di vaccino sfuso 77/V4392. È stata fornita la documentazione di lotto originale.

Dopo aver studiato la possibilità di una generica contaminazione crociata con il virus della BVD, tale eventualità è stata giudicata altamente improbabile. Tuttavia, si è verificata una coincidenza temporale nella produzione di IBR Marker Vivum e del virus di tipo 2 del vaccino BVD, anche se tale produzione è avvenuta in unità diverse, molto vicine l'una all'altra e con personale differente. La sequenza del virus di tipo 2 per il vaccino BVD è sembrata diversa da quella del virus della BVD di tipo 2 del Bayovac IBR Marker Vivum, da un virus della BVD di tipo 2 isolato in un primo caso clinico (Paesi Bassi) e da un virus della BVD di riferimento.

Inoltre, nello stabilimento di fabbricazione vengono prodotti solo altri prodotti inattivati: Bayovac IBR Marker inactivatum / Rhinobovim Marker inactivatum, Baypamune e vaccini per l'afta epizootica. Per tutti questi prodotti viene usata la stessa procedura di inattivazione impiegata anche per Bayovac IBR Marker Vivum / Rhinobovim Marker Vivum e questa procedura è stata sottoposta a esame riguardo al virus della BVD.

Sono state fornite le SOP che descrivono le misure di isolamento e le misure igieniche adottate dalle unità produttive nello stabilimento di fabbricazione al fine di evitare una contaminazione crociata del prodotto con il virus della BVD.

È stata presentata la relazione completa dell'ultima ispezione ufficiale per il controllo del rispetto dei principi di buona fabbricazione (13.07.1998). Le raccomandazioni degli ispettori sono state seguite immediatamente o in conformità ad un programma concordato.

Sono state fornite le relazioni complete del consulente esterno (15.04.1999 / 04.06.1999). Sono state inoltre attuate le raccomandazioni del consulente esterno.

È stata fornita la documentazione originale concernente le prove per il controllo di qualità di Bayovac IBR Marker Vivum (lotto WG4622) e della partita di vaccino sfuso 77/V4392.

Sono state fornite le SOP delle prove per il controllo di qualità dei lotti di vaccino.

Sono stati forniti i risultati delle prove effettuate per rilevare la presenza di virus della BVD contaminanti in tutti i lotti di vaccino Bayovac IBR Marker Vivum e Rhinobovim Marker Vivum.

I seguenti lotti di Bayovac IBR Marker vivum e il corrispondente Rhinobovim Marker vivum sono risultati contaminati con il virus della BVD:

Bayer Lotto n.	Hoechst Roussel Vet Lotto n.	Contaminazione	Quantità approssimativa di virus della BVD per dose determinata mediante:	
			PCR	IPLA
Bulk 77/V4392				
WG4622		BVD virus tipo 2	$10^{4,9}$	10^2
VE4456	U056	BVD virus tipo 2	$10^{5,2}$	n.d.
Altri vaccini sfusi:				

TV 3294		BVD virus tipo 1	10 ^{1,6}	1*
TW3391	B045	BVD virus tipo 1	10 ^{1,6}	1*
TX3607		BVD virus tipo 1	10 ^{0,6}	1*
VB3914	U050	BVD virus tipo 1	10 ^{1,6}	1*
VB3915		BVD virus tipo 1	10 ^{1,6}	1*
VB4046		BVD virus tipo 1	10 ¹	1*
VD4331		BVD virus tipo 1	< 1	1*
VE4422		BVD virus tipo 1	10 ^{1,6}	1*

* virus isolati solo da campioni concentrati.

I vitelli impiegati nel test di sicurezza provenivano da un allevamento di bovini certificato esente da IBR che veniva vaccinato di routine contro la BVD. La farmacopea europea non richiede il test del virus della BVD o degli anticorpi degli animali impiegati nel test di sicurezza del prodotto finito di vaccini vivi contro la IBR.

Era giustificato l'uso di bovini con scarsi livelli di anticorpi contro il virus della BVD nel test di sicurezza del prodotto finito di Bayovac IBR Marker Vivum e di Rhinobovin Marker Vivum. L'esperienza ha dimostrato che i vitelli che non avevano titoli di anticorpi al test ELISA contro il virus della BVD possono avere un basso titolo ($\leq 1:16$) di anticorpi virus-neutralizzanti contro il virus della BVD.

Tuttavia, questi vitelli sono considerati comunque sensibili nei confronti dell'infezione da virus della BVD. In conclusione, il CVMP riconosce che i problemi di sicurezza nel settore derivavano con la massima probabilità dal siero di vitello fetale contaminato usato nella produzione, problemi che possono derivare dall'inadeguatezza dell'inattivazione applicata, cosa che, pertanto, merita una particolare attenzione. Il presente controllo di qualità sembra insufficiente per permettere di identificare il virus della BVD. Quindi si considera essenziale un test di controllo di qualità supplementare che impieghi la PCR e la IPLA in relazione al virus della BVD.

Il produttore propone le seguenti modifiche principali:

- L'attuazione delle raccomandazioni di un consulente ispettore esterno.
- L'aggiunta della PCR e della IPLA per identificare il virus della BVD (come descritto rispettivamente nell'allegato 40 (SO D-127) e nell'allegato 35 (SO D-076) alle risposte alle questioni in sospeso notificate all'EMA il 28 settembre 1999).
- In aggiunta lo screening del siero di vitello fetale sul virus della BVD e degli anticorpi prima dell'irradiazione con raggi gamma da effettuare durante la produzione (come descritto nell'allegato 47 (SP-017) e nell'allegato 36 (SO D-020) alle risposte alle questioni in sospeso notificate all'EMA il 28 settembre 1999).
- La creazione di nuova semenza di produzione virale e di semenza di produzione cellulare esenti dal virus della BVD.
- L'estensione e l'intensificazione del controllo di qualità sull'assenza di virus della BVD su diversi livelli di produzione (virus di produzione, cellule di produzione, vaccino sfuso, prodotto finito) (come descritto nell'allegato 37 (SO D-107) e in conformità all'allegato 44 (FC-IBML) nelle risposte alle questioni in sospeso notificate all'EMA il 28 settembre 1999).
- L'uso di bovini sensibili alla BVD nel test di sicurezza di ciascun lotto (come descritto nell'allegato 39 (SO D-123) nelle risposte alle questioni in sospeso notificate all'EMA il 28 settembre 1999).

Tre lotti rappresentativi del vaccino di Bayovac IBR-Marker Vivum compresa la semenza virale di lavoro, la nuova semenza virale di produzione, la semenza cellulare di lavoro, la nuova semenza cellulare di produzione nonché il siero di vitello fetale sono stati prodotti e testati secondo le proposte di modifica. I risultati del test del controllo di qualità sono stati conformi ai requisiti. In nessuna fase di produzione è stato identificato il virus della BVD. Il contenuto del genoma del virus della BVD ha mostrato un'evidente diminuzione durante il processo di produzione, come richiesto. Quindi non sono state trovate indicazioni di moltiplicazione del virus della BVD.

Risultati del test:

Siero di vitello fetale γ -irradiato (25 – 42 kGy)			
	Risultati		
Parametri del test	limiti	lotto n: V3852	lotto n: P2233
sterilità	assenza di crescita microbica	assenza di crescita microbica	assenza di crescita microbica
agenti estranei	nessun agente estraneo riconoscibile	nessun agente estraneo riconoscibile	nessun agente estraneo riconoscibile
effetto citopatico (ecp)	nessun effetto citopatico riconoscibile	nessun effetto citopatico riconoscibile	nessun effetto citopatico riconoscibile
emoadsorbimento (ea)	assenza di emoadsorbimento riconoscibile	assenza di emoadsorbimento riconoscibile	assenza di emoadsorbimento riconoscibile
virus della BVD/IPLA	negativo	negativo	negativo
virus della BVD/PCR	ultimo rilevamento positivo alla diluizione di 10^{-3}	ultimo rilevamento positivo alla diluizione di 10^{-3}	ultimo rilevamento positivo alla diluizione di 10^{-3}
micoplasmi	nessun micoplasma riconoscibile	nessun micoplasma riconoscibile	nessun micoplasma riconoscibile
promozione della crescita	deve essere conforme	conforme	conforme
anticorpi contro il virus della BVD di tipo 1	< 1:16	< 1:2	< 1:2
anticorpi contro il virus della BVD di tipo 2	< 1:16	< 1:3,5	< 1:2

Stock di cellule di produzione (PCS)				
parametri del test	Limiti	lotto n.: X5737	lotto n.: X5883	lotto n.: X5958
esame al microscopio	tipico delle cellule MDBK	conforme	non disponibile	
sterilità	assenza di crescita microbica	assenza di crescita microbica	assenza di crescita microbica	assenza di crescita microbica
micoplasmi	nessun micoplasma riconoscibile	nessun micoplasma riconoscibile	nessun micoplasma riconoscibile	nessun micoplasma riconoscibile

agenti estranei	nessun agente estraneo riconoscibile	nessun agente estraneo riconoscibile	nessun agente estraneo riconoscibile	nessun agente estraneo riconoscibile
effetto citopatico (ecp)	nessun effetto citopatico riconoscibile	nessun effetto citopatico riconoscibile	nessun effetto citopatico riconoscibile	nessun effetto citopatico riconoscibile
emoadsorbimento (ea)	assenza di emoadsorbimento riconoscibile	assenza di emoadsorbimento riconoscibile	assenza di emoadsorbimento o riconoscibile	assenza di emoadsorbimento o riconoscibile
virus della BVD/IPLA	negativo	negativo	negativo	negativo
virus della BVD/PCR	ultimo rilevamento positivo alla diluizione di 10^{-4}	ultimo rilevamento positivo alla diluizione di 10^{-4}	ultimo rilevamento positivo alla diluizione di 10^{-1}	ultimo rilevamento positivo alla diluizione di 10^{-1}
titolo del virus (lg DICT ₅₀ /ml)	≥ 7.0	non disponibile	8.45	8.4

RISULTATI DEL LOTTO DI PRODOTTO				
	Limiti	lotto n. 990811	Lotto n. 990801	Lotto n. 990810
Sicurezza	2/2 vitelli stanno bene	conforme	conforme	conforme
Identità	neutralizzazione completa	conforme	conforme	conforme
Agenti estranei	Nessun effetto citopatico riconoscibile Assenza di emoadsorbimento Nessun virus della BVD vivo riconoscibile	conforme conforme Nessun virus della BVD vivo riconoscibile	conforme conforme Nessun virus della BVD vivo riconoscibile	conforme conforme Nessun virus della BVD vivo riconoscibile
virus della BVD/PCR	Ultimo rilevamento positivo alla diluizione di 10^{-2}	Ultimo rilevamento positivo alla diluizione di 10^{-1}	Ultimo rilevamento positivo alla diluizione di 10^{-1}	Ultimo rilevamento positivo alla diluizione di 10^{-1}
Micoplasmi	Nessun micoplasma riconoscibile	Nessun micoplasma riconoscibile	Nessun micoplasma riconoscibile	Nessun micoplasma riconoscibile
Sterilità	Assenza di crescita microbica	Assenza di crescita microbica	Assenza di crescita microbica	Assenza di crescita microbica

Titolo del virus (DICT ₅₀ /fiala) per potenza*	*flacone da 10 dosi 10 ^{6,5} – 10 ^{8,0} *flacone da 50 dosi 10 ^{7,2} – 10 ^{8,7}	10 ^{7,0}	10 ^{7,8}	10 ^{6,9}
Titolo del virus (DICT ₅₀ /dose)	10 ^{5,5} – 10 ^{7,0}	10 ^{6,0}	10 ^{6,8}	10 ^{5,9}
Contenuto di umidità	1 % - 3 %	2,15 %	1,9 %	1,8 %

Le modifiche di produzione e di controllo di qualità proposte sono completamente valutate e ritenute sufficientemente validate.

RASSEGNA GENERALE DEGLI ASPETTI DELLA SICUREZZA

È stato riscontrato che le sequenze del virus della BVD di tipo 2 contaminante di Bayovac IBR-Marker Vivum e del virus della BVD di tipo 2 dei primi casi olandesi riscontrati erano completamente corrispondenti.

I segni clinici salienti della malattia nei casi riscontrati più tipici e gravi erano i seguenti: anoressia, caduta della produzione di latte, febbre, spurgo nasale, diarrea e mortalità. All'autopsia, in alcuni casi non sono state segnalate lesioni macroscopiche o - se riportate - queste non erano specifiche; in altri casi queste erano indicative della diarrea virale bovina (BVD).

Le caratteristiche cliniche dei primi casi riscontrati potevano essere riprodotte mediante vaccinazione di bovini sensibili con il lotto contaminato (virus della BVD di tipo 2) del vaccino in questione.

L'"Organizzazione olandese per l'agricoltura e l'orticoltura" (Land- en Tuinbouw-Organisatie, LTO) ha chiesto a circa 45.000 allevatori di segnalare eventuali problemi di salute che si fossero verificati dopo la vaccinazione contro l'IBR nel "Gezondheidsdienst" (GD). Il numero dei casi segnalati è aumentato a circa 7.000. Di questi casi, finora solo 6 sono stati trasferiti dall'LTO alla Bayer o alla Hoechst.

Non è disponibile nessun isolato di virus della BVD dagli ultimi presunti casi menzionati. Viene riferito che sette dei 40 lotti esaminati di Bayovac IBR Marker Vivum derivanti da vaccino sfuso diverso dal bulk 77/V4392, mediante l'IPLA, erano contaminati dal virus della BVD (< 10 particelle di virus per flacone: solo dopo un secondo passaggio su coltura cellulare). Si sospetta che questi lotti siano relativi agli ultimi casi olandesi riscontrati ('caso 2'). La vaccinazione con 50 dosi di un lotto contaminato del vaccino in questione non ha determinato l'infezione di bovini sensibili.

Gravi reazioni negative al farmaco sono state segnalate in 451 casi olandesi riscontrati. Soltanto il 5% circa di questi casi è stato valutato come probabilmente/possibilmente correlato al Bayovac IBR Marker Vivum o al Rhinobovin Marker Vivum. Gli altri casi sono stati classificati come "improbabilmente correlati". La valutazione dei veterinari negli allevamenti in questione hanno dimostrato che spesso non erano disponibili dati per confermare un rapporto con i vaccini oppure gli allevatori non volevano fornirli.

Un esperto indipendente ha valutato le condizioni di salute degli animali in fattorie in cui era stata effettuata la vaccinazione con Bayovac IBR Marker Vivum e Rhinobovin Marker Vivum e in fattorie paragonabili in cui non era stata effettuata la vaccinazione contro IBR. I problemi relativi alla malattia verificatisi in entrambi i gruppi di fattorie erano paragonabili.

Secondo una commissione indipendente di esperti internazionali della BVD è difficile valutare la probabilità che i bovini vaccinati con il vaccino contro l'IBR contaminato da una piccola quantità di

virus vivo della BVD si ammalino, perché sono interessati diversi fattori che condizionano l'insorgenza o meno della BVD.

Il 9 novembre 1999 il CVMP ha concluso che le prove che mettono in relazione questi casi del tipo "caso 2" con l'argomento dell'atto di deferimento originale sono equivocate e che il parere del CVMP sarà limitato all'atto di deferimento originale.

MOTIVI PER RACCOMANDARE LE VARIAZIONI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO:

Dato che

- il Comitato ha preso in considerazione l'atto di deferimento ai sensi dell'Articolo 23 bis, paragrafo 2 della direttiva 81/851/CEE del Consiglio modificata in relazione ai problemi della sicurezza relativi all'impiego dei prodotti elencati nell'allegato II del parere;
- il Comitato ha riconosciuto che i problemi relativi alla sicurezza derivavano con la massima probabilità dal siero di vitello fetale contaminato impiegato nella produzione;
- il Comitato ha riconosciuto che deve essere prestata una particolare attenzione all'inattivazione impiegata nell'irradiare il siero di vitello fetale e che, pertanto, sono necessarie garanzie supplementari per far sì che l'irradiazione con raggi gamma del siero di vitello fetale venga eseguita in conformità ai requisiti europei;
- il Comitato ha riconosciuto che l'attuale controllo di qualità è risultato insufficiente per identificare il virus della BVD;
- il Comitato ha riconosciuto che sono necessarie modifiche del test del virus della BVD;
- il Comitato ha concordato con le proposte di modifica delle autorizzazioni all'immissione in commercio per ridurre il rischio di contaminazione e per aumentare la probabilità di identificare un'eventuale possibile contaminazione da parte del virus della BVD;
- il Comitato ha valutato i dati del controllo di qualità di tre lotti rappresentativi prodotti secondo le misure proposte ed ha considerato i nuovi test del controllo di qualità sufficientemente validati;
- il Comitato ha riconosciuto che le proposte di modifica forniscono la necessaria assicurazione che il rischio di una contaminazione da parte del virus della BVD dei prodotti finiti è trascurabile;
- il Comitato ha considerato la mancanza di dati relativi ai rapporti di presunte gravi reazioni negative ai farmaci segnalate secondariamente nei Paesi Bassi ('caso 2') ed ha deciso che le prove che mettono in relazione questi 'casi' con il tema dell'atto di deferimento erano equivocate e che il parere del CVMP debba essere limitato all'atto di deferimento originale.

Il CVMP ha raccomandato di modificare le autorizzazioni all'immissione in commercio per tutti i prodotti elencati nell'allegato II in modo da includere la Polymerase Chain Reaction (Reazione a catena della polimerasi) e la Immuno Peroxidase Linked Assay (Determinazione legata all'immunoperossidasi), lo screening addizionale del siero di vitello fetale sul virus della BVD e sugli anticorpi, l'estensione e l'intensificazione del controllo di qualità sull'assenza del virus della BVD su diversi livelli di produzione e l'impiego di bovini sensibili alla BVD nel test di sicurezza di ciascun lotto.

Ai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio viene richiesto di inviare alle autorità nazionali competenti esattamente la stessa documentazione (in particolare SP-017, SO D-20, SO D-107, SO D-076, SO D-127, SO D-123 e FC-IBM che sono stati completamente valutati e considerati

sufficientemente validati dal CVMP per sostenere le modifiche raccomandate) per iniziare le variazioni corrispondenti nelle autorizzazioni nazionali all'immissione in commercio.

Inoltre viene chiesto al produttore di garantire che i metodi di inattivazione di tutto il siero di vitello fetale impiegato per la produzione delle semine di virus, delle semine cellulari e dei prodotti finiti, per tutti i vaccini elencati nell'allegato II siano completamente conformi ai requisiti della farmacopea Europea e alla linea-guida dell'UE 'General requirements for the production and control of live mammalian bacterial and viral vaccines for veterinary use' (requisiti generali per la produzione e il controllo di vaccini batterici e virali vivi di mammiferi per uso veterinario) (volume 7 della Disciplina relativa ai medicinali nell'Unione europea). Pertanto si richiede ai produttori di fornire al CVMP prima del 15 aprile 2000 i dati degli studi di validazione dell'irradiazione gamma del siero di vitello fetale impiegata nella produzione 1) che dimostrino la riduzione del virus della BVD di almeno 10^6 e 2) di stabilire la dose esatta di irradiazione ricevuta dal siero.

ALLEGATO II

**ELENCO DEL(I) NOME(I) DEL MEDICINALE, TITOLARE(I) DELL'AUTORIZZAZIONE
(DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO, FORMA(E)
FARMACEUTICA(CHE), DOSAGGIO(I), Via(E) DI SOMMINISTRAZIONE,
CONTENITORE E CONTENUTO DELLA CONFEZIONE NEGLI STATI MEMBRI**

Stato membro	TITOLARE DELL'AUTORIZZ. ALL'IMMISSIONE IN COMM.	Anno e numero dell'autorizzaz.	Nome del prodotto	Dosaggio (mg)/ forma farmaceutica	Via di somministrazione	Dimensioni/ natura del contenitore
	Ragione sociale e indirizzo del produttore					
UK	Bayer AG Entwicklung PZII D-51368 Leverkusen Germania Tel: +49 2173 38 42 44 Fax: +49 2173 38 34 79	1999 10.2.99 Vm04895/4001	Bayovac IBR – Marker Vivum	Virus erpetico bovino tipo I Virus marker dell'IBR gE Neg 10 ⁵ TCID ₅₀ (min) - 10 ⁷ TCID ₅₀ (max) Vaccino con virus vivo liofilizzato con diluente per la ricostituzione	Intra-nasale e/o intra-muscolare	Flaconi di vetro da 10 o 50 dosi + flaconi di vetro contenenti 20 ml e 100 ml di acqua sterile per iniezioni.
DE	Bayer AG Geschäftsbereich Tiergesundheit 51368 Leverkusen Tel: 02173-38 42 44 Fax: 02173-38 34 79	1994 496a/93	Bayovac IBR – Marker Vivum	Polvere iniettabile (liofilizzata) + sospensione	Intra-muscolare o intra-nasale	Flaconi di vetro 10 dosi, 50 dosi
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	Polvere iniettabile (liofilizzata) + sospensione	Intra-muscolare o intra-nasale	Flaconi di vetro 10 dosi, 50 dosi
NL	Bayer B.V. Animal Health Energieweg 1 - Postbox 80 3641 RT Mijdrecht Paesi Bassi Tel: 0297-280666 Fax: 0297-284165	1995 13 febbraio REGNL 8427	Bayovac IBR – Marker Vivum			20 ml e 100 ml (rispettivamente 10, 50 dosi)

NL (Co-licenziata rio)	Hoechst Roussel Vet NV Charleroisesteenweg 111-113 1060 Bruxelles Belgio Tel: 0032 2 533 42 43 Fax: 0032 2 533 43 55	1995 13 giugno REGNL 8800	Rhinobovin Marker live			20 ml e 100 ml (rispettivamente 10, 50 dosi)
LUX	Bayer Belgium s.a. 143, av. Louise B-1050 Bruxelles Tel: 32-2-535 66 47 Fax: 32-2-537 36 61	1996 V/442/96/01/04 76	Bayovac IBR – Marker Vivum	Virus erpetico bovino tipo 1 (BHV-1), ceppo Difivac (Virus IBR – Marker, gE-negativo), virus vivo attenuato	Soluzione iniettabile	10 dosi + solvente 50 dosi + solvente
BE	Bayer NV Division Animal Health Contatto in Belgio: 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	Vaccino con virus vivo, gE-deleto, contro la IBR (rinotracheite infettiva bovina)		20 ml (10 dosi) 100 ml (50 dosi)
BE (Co-licenziata rio)	Hoechst Roussel Vet N.V. Benelux Contatto in Germania: Dr Kretzdorn Tel: 49-2173384244 Fax: 49-2173383479 Contatto in Belgio: Dr Lens General Manager Hoechst Roussel Vet NV Benelux Tel: 32-2-5334243 Fax: 32-2-5334355	1995 1293IS43F17	Rhinobovin Marker live	Vaccino vivo, gE- deleto, contro l'IBR (rinotracheite infettiva bovina)		20 ml (10 dosi) 100 ml (50 dosi)

ES	Quimica Farmaceutica 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	Polvere e solvente per sospensione iniettabile 10^5 DICT ₅₀ (Min) 10^7 DICT ₅₀ (Max) per dose	Intra-muscolare Intra-nasale	Flaconi da 10 e 50 dosi
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	Polvere e diluente per sospensione iniettabile 10^5 DICT ₅₀ (Min) 10^7 DICT ₅₀ (Max) per dose	Intra-muscolare Intra-nasale	Flaconi da 10 e 50 dosi
IT	Bayer S.p.A. Viale Certosa 126 20156 Milano Tel: 0039-02-39781 Fax: 0039-02-3978 2303	1995 100401013 (10 dosi) 100401025 (50 dosi)	Bayovac IBR – Marker Vivum	Vaccino vivo, gE- deleto, contro l'IBR (rinotracheite infettiva bovina)	Inoculazione intra- nasale e/o intra- muscolare	Flaconi di vetro da 10 e 50 dosi di prodotto liofilizzato e flaconi di vetro rispettivamente da 20 e 100 ml di solvente
IT	Hoechst Roussel Vet S.r.l. Piazzale Tur 5 20149 Milano Tel: 0039-02-345 4981 Fax: 0039-02-345 49826	1996 102186018 (10 dosi) 102186020 (50 dosi)	Rhinobovin Marker Attenuato	Vaccino vivo, gE- deleto, contro l'IBR (rinotracheite infettiva bovina)	Inoculazione intra- nasale e/o intra- muscolare	Flaconi di vetro da 10 e 50 dosi di prodotto liofilizzato e flaconi di vetro rispettivamente da 20 e 100 ml di solvente

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	Autorizzazione nazionale 2.8.96 n. 552/96 Dev	Rhinobovin viva Marcada	Virus erpetico bovino Tipo 1 (Min) 10^5 DICT ₅₀ Ceppo Dicivac del Virus IBR gE – (Max) 10^7 DICT ₅₀	Intra-nasale Intra-muscolare	Flaconi da 10 e 50 dosi
IR	Bayer Ireland Ltd., Chapel Lane, Swords, Co. Dublino, Irlanda Tel: 353-1-8132222 Fax: 353-1-8132288	N. di licenza AR8/005/01+02 Data di concessione 19/01/98 Data di scadenza 27/09/99	Bayovac IBR – Marker Vivum	Virus erpetico bovino tipo I 10^5 DICT ₅₀ Virus marker dell'IBR gE Negativo 10^2 DICT ₅₀ Vaccino vivo, liofilizzato, con diluyente per la ricostituzione	Intra-nasale e/o intra- muscolare	Flaconi di vetro da 10 o 50 dosi + flaconi di vetro contenenti rispettivamente 20 ml e 100 ml di acqua sterile per iniezioni.

ALLEGATO III

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. NOME DEL MEDICINALE VETERINARIO

vedi Allegato II

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Principio attivo

Herpes virus bovino tipo 1 (BHV-1)	
ceppo Difivac (Virus IBR-Marker, gE-negativo),	min. $10^{5,0}$ TCID ₅₀
vivo modificato (attenuato)	max $10^{7,0}$ TCID ₅₀

Adiuvante(i)

Non applicabile

Elenco degli eccipienti

Stabilizzanti:

Destrano 60	4,8 mg
Glicina	1,2 mg

Stabilizzatore di pH:

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Prodotto liofilizzato, di colore da giallognolo a bianco e solvente (acqua per preparazioni iniettabili), liquido trasparente incolore per applicazione endonasale e/o intramuscolare

4. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

4.1 Proprietà del principio attivo

L'Herpes Virus bovino tipo 1 (BHV-1), ceppo Difivac (Virus IBR Marker, gE-negativo) è stato attenuato mediante passaggi multipli in colture cellulari bovine. Dopo ulteriori passaggi in colture cellulari bovine è stato possibile isolare mediante purificazioni seriali su placca singola un ceppo BHV-1 privo dell'intero gene che codifica la glicoproteina strutturale virale gE. A causa di questa delezione genica la glicoproteina gE è assente nelle particelle virali del vaccino IBR-Marker vivo attenuato. Per questo motivo il virus del vaccino e gli anticorpi diretti contro di esso possono essere nettamente differenziati dai ceppi di campo e dagli anticorpi contro questi ultimi attraverso rispettivamente lo studio del profilo genomico e l'utilizzo di metodi sierologici. I mutanti di BHV-1 privi di gE sono immunogeni ma presentano una virulenza ridotta.

4.2 Proprietà immunologiche

Il vaccino induce immunità nei bovini contro i sintomi clinici respiratori provocati dal virus della rinotracheite infettiva bovina (IBR). Dopo l'infezione l'intensità e la durata dei sintomi clinici come pure il titolo e la durata dell'eliminazione del virus sono significativamente ridotti. Come per altri vaccini, la vaccinazione può non prevenire completamente l'infezione ma può ridurre il rischio. Nei bovini vaccinati il prodotto induce degli anticorpi che vengono rilevati con test di sieroneutralizzazione e con test ELISA convenzionali. Con il testkit specifico questi anticorpi possono essere differenziati - a causa della mancanza di anticorpi anti-gE - da quelli degli animali infettati dal virus di campo o vaccinati con vaccini convenzionali.
Gruppo farmacoterapeutico: {gruppo}, codice ATCvet: {codice}

5. INFORMAZIONI CLINICHE

5.0 Specie animali target

Bovini

5.1 Indicazioni per l'uso

Per l'immunizzazione attiva dei bovini contro i sintomi respiratori provocati dal virus della rinotracheite infettiva bovina (IBR). I bovini vaccinati possono essere differenziati dagli animali infettati dal virus di campo grazie alla delezione genica occorsa, a meno che i bovini non siano stati precedentemente vaccinati con un vaccino convenzionale o infettati dal virus di campo.

5.2 Controindicazioni

I bovini ammalati e i bovini gravemente infestati da parassiti dovrebbero essere esclusi dalla vaccinazione.

5.3 Effetti indesiderati

Quando viene inoculato per via parenterale in casi molto rari può verificarsi un lieve gonfiore transitorio nel sito d'iniezione. In seguito a somministrazione per via endonasale, in casi rari, può comparire un lieve transitorio scolo nasale sieroso.

5.4 Particolari precauzioni per l'uso

Nessuna.

5.5 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Non sono necessarie precauzioni.

5.6 Interazioni con altri medicinali veterinari o altre forme di interazione

Le sostanze immunosoppressive, ad es. i corticosteroidi, dovrebbero essere evitate per un periodo di 7 giorni prima e dopo la vaccinazione in quanto questo può compromettere lo sviluppo dell'immunità.

I prodotti sensibili all'interferone non dovrebbero essere somministrati per via endonasale per 5 giorni dopo la vaccinazione endonasale.

5.7 Posologia e modalità di somministrazione

La dose per i bovini, di età superiore a 2 settimane, è di 2 ml del vaccino ricostituito per inoculazione endonasale e/o intramuscolare.

Il prodotto liofilizzato dovrebbe essere ricostituito immediatamente prima dell'uso. Per preparare il vaccino per l'inoculazione, trasferire circa un quarto del solvente nel liofilizzato con una siringa sterile, quindi miscelare e infine trasferire nuovamente nel solvente rimanente. Gli aghi e le siringhe usati per la somministrazione del vaccino non devono essere sterilizzati con disinfettanti chimici in quanto questo può compromettere l'efficacia del vaccino.

Il vaccino va somministrato in modo asettico per via intramuscolare (2 ml) o spruzzato nelle narici (1 ml per narice durante l'inspirazione) con la cannula spray fornita nella confezione. Dopo la risospensione il vaccino rimane attivo per max. 8 ore se il prodotto è stato prelevato in modo sterile e il vaccino è stato refrigerato.

Lo schema di vaccinazione consiste in un'immunizzazione di base e in vaccinazioni di richiamo.

Immunizzazione di base:

Due iniezioni di 1 dose cadauna (2 ml) a distanza di 3-5 settimane.

Vaccinazioni di richiamo:

1 dose (2 ml) a distanza di 6 mesi.

I **vitelli** possono essere vaccinati a partire dalla loro 3a settimana di vita, indipendentemente dalla condizione degli anticorpi materni. La prima vaccinazione deve essere somministrata per via endonasale, seguita da una seconda vaccinazione per via intramuscolare. Questi vitelli devono ricevere la loro prima vaccinazione di richiamo all'età di 6 mesi.

I **bovini di età superiore a 3 mesi** - ad es. tori all'ingrasso, bovini da carne, comprese manze gravide o vacche - vengono vaccinati con due inoculazioni intramuscolari, a distanza di 3-5 settimane. Questo indurrà un'immunità persistente per 6 mesi. Le vaccinazioni di richiamo vengono effettuate ogni 6 mesi. I bovini da carne e i tori all'ingrasso vengono vaccinati preferenzialmente immediatamente prima della messa in stalla (raggruppamento) o al momento del trasferimento in nuovi gruppi.

Per stimolare l'immunità locale i bovini infettati da IBR o i bovini a rischio di infezione - comprese le bovine gravide - riceveranno la loro prima vaccinazione per via endonasale, la rivaccinazione per via intramuscolare.

Si consiglia di vaccinare tutti i bovini della mandria.

5.8 Sovradosaggio

Non segnalato.

5.9 Avvertenze particolari per ogni specie animale target

Nessuna.

5.10 Tempi di sospensione

Nessuno.

5.11 Speciali precauzioni per la persona che somministra il prodotto agli animali

Nessuna.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Incompatibilità

Non segnalate.

6.2 Validità

6.2.1 Prodotto non aperto:

30 mesi

6.2.2. Contenitori aperti:

Dopo la ricostituzione il vaccino rimane attivo per max. 8 ore se il prodotto è stato prelevato in modo sterile e il vaccino è stato refrigerato

6.3 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare tra +2°C e +8°C (in frigorifero), proteggere dal congelamento, dal calore e dalla luce.

6.4 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi di vetro da 10 dosi e 50 dosi di prodotto liofilizzato e flaconi di vetro da 20 ml e 100 ml di solvente, rispettivamente.

6.5 Speciali precauzioni per lo smaltimento dei prodotti non utilizzati o dei residui

Non riportate. Richieste particolari secondo le prescrizioni nazionali.

7. DIVIETI DI VENDITA, FORNITURA E/O USO

8. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

9. NUMERI DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

10. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

11. DATA DI REVISIONE DEGLI STAMPATI