

BIJLAGE I

**DOOR HET EMEA INGEDIENDE WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN
VOOR WIJZIGING VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

DOOR HET EMEA INGEDIENDE WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING

Begin 1999 werden in Nederland praktijkproblemen met runderen gerapporteerd, die gepaard gingen met een hoge sterfte. In eerste instantie had men het vermoeden dat deze gevallen gerelateerd waren aan Bayovac IBR Marker Vivum en later ook aan Rhinobovin Marker Vivum. Beide producten hebben vanwege co-marketing verschillende namen, maar zijn qua samenstelling aan elkaar gelijk. Op 9 maart 1999 werd door Nederland een alarmbericht aan alle lidstaten gezonden. Ook werd één Italiaans praktijkgeval gerapporteerd, waarvan vermoed werd dat het gerelateerd was aan Rhinobovin Marker Vivum.

De eerste, officieel gerapporteerde Nederlandse praktijkgevallen (12-13 kudden) waren gerelateerd aan 1 charge Bayovac IBR Marker Vivum (WG4622). Deze charge was de enige charge Bayovac IBR Marker Vivum die op dat moment in Nederland in de handel was. Van het enige gerapporteerde praktijkgeval uit een ander EG-land (Italië) werd aangenomen dat het gerelateerd was aan 1 charge Rhinobovin Marker Vivum (02U056). Beide partijen waren afkomstig van hetzelfde bulkvaccin (77/V4392).

Bij latere Nederlandse praktijkgevallen (“casus 2”) ging men ervan uit dat deze gerelateerd waren aan andere charges Bayovac IBR-Marker Vivum en Rhinobovin Marker Vivum, die niet afkomstig waren van het eerder genoemde bulkvaccin. Het CVMP concludeerde echter op 9 november 1999 dat het bewijsmateriaal dat de “casus 2”-gevallen met het onderwerp van het verwijzingsverzoek in verband bracht, niet overtuigend was en dat het advies van het CVMP zal worden beperkt tot het oorspronkelijke verwijzingsverzoek.

OVERZICHT VAN DE ANALYTISCHE GEGEVENS

De polymerase-kettingreactie (PCR-reactie) voor het testen van grondstoffen is duidelijk beschreven in een standaardprocedure (SOP). De validatie van de PCR-methode (gevoeligheid, specificiteit en reproduceerbaarheid) werd voorgelegd. De originele IPLA (Immuno Peroxidase Linked Assay) is uitvoerig beschreven in een SOP en voldoende gevalideerd.

Vanwege een beperkte beschikbaarheid* van de moederviruscultuur (MSV) en de moedercelcultuur (MCS), werden alleen de gebruikersviruscultuur (WSV) en de gebruikerscelcultuur (WCS) van Bayovac IBR Marker Vivum en Rhinobovin Marker Vivum met behulp van IPLA and PCR opnieuw getest op de afwezigheid van BVD-virus.

Er werd geen verontreiniging van de gebruikersculturen WSV ELR522M1D en WCS-ELR510A125 / WCS-ELR510A127 met BVD-virus gevonden. De MSV, WSV, MCS en WCS werden uitgesloten als bron van verontreiniging van het vaccin met BVD-virus.

De samenstellende bestanddelen van biologische oorsprong, die werden gebruikt voor de vervaardiging van Bayovac IBR Marker Vivum en Rhinobovin Marker Vivum, zijn foetaal kalfsserum en trypsine. Het trypsine, dat bij de vervaardiging werd gebruikt, wordt geïncubeerd beneden pH 2 en additioneel bestraald met gamma-stralen. De onderzoeksgegevens betreffende de charges foetaal kalfsserum werden overgelegd.

De charge kalfsserum HyClone AFA4774 werd voorheen getest en gecertificeerd als BVD-virusvrij overeenkomstig de EU-richtlijnen en de federale bepalingen van de USA. Een herbeoordeling bracht echter aan het licht dat de aanwezigheid van een tamelijk hoge serumspiegel BVD-antilichamen de aanwezigheid van gecontamineerd BVD-virus maskeerde en de vermenigvuldiging daarvan remde. Na toepassing van FPLC-preparatie en -ultrafiltratie om het virus te concentreren en antilichamen te elimineren, werden levensvatbare BVD-virus-typen 1 en 2 aangetoond in deze charge. Deze charge

* Een groot deel van de moedercelcultuur, gebruikerscelcultuur en de moederviruscultuur werden gebruikt in een onderzoeksproject.

serum werd gebruikt voor het inzetten van zowel 2 charges productieviruscultuur (PSV), V4602 en P1641, als 6 charges productiecelcultuur (PCS): al deze charges worden gebruikt voor de productie van de vaccins.

Bij de productie van bulkvaccin 77/V4392, waarvan charge WG4622 en diens zustercharges Bayovac IBR-Marker Vivum en Rhinobovine Marker Attenuato charge 02U056 afstammen, werden PSV P1641 en PCS V4028 gebruikt.

Bij de vervaardiging wordt geen ander serum dan foetaal kalfs-serum gebruikt.

Van de productie en controle van Bayovac IBR-Marker Vivum charge WG4622 en bulkvaccin 77/V4392 werden stroomschema's getoond. Ook de oorspronkelijke documentatie van de charge werd overhandigd.

De mogelijkheid van BVD-kruisbesmetting in het algemeen werd onderzocht, maar werd als zeer onwaarschijnlijk ingeschat. De productie van IBR Marker Vivum en BVD-vaccin van virus type 2 vonden echter enige tijd tegelijkertijd plaats in verschillende, vlak bij elkaar gelegen productie-eenheden met verschillend personeel. De sequentie van het BVD-vaccin-virus type 2 bleek te verschillen van die van Bayovac IBR Marker Vivum BVD-verontreinigd-type 2, een BVD-virus-type 2 van de eerste Nederlandse praktijkgevallen en een BVD-virus-referentie.

Verder worden alleen andere geïnactiveerde producten gemaakt op de plaats van vervaardiging: Bayovac IBR Marker inactivatum/Rhinobovine Marker inactivatum, Baypamune en vaccins tegen mond- en klauwaandoeningen. Voor al deze producten wordt dezelfde inactiveringsprocedure gebruikt als voor Bayovac IBR Marker Vivum / Rhinobovine Marker Vivum en deze procedure was geëvalueerd met betrekking tot het BVD-virus.

De SOP's die de wijze van isoleren en de hygiënische maatregelen beschrijven met betrekking tot de vervaardigingseenheden op de plaats van vervaardiging ter voorkoming van kruisbesmetting van de producten met BVD-virus werden ter hand gesteld.

Het volledige verslag van de laatste officiële GMP-inspectie (13.7.1998) werd ter inzage gegeven. De aanbevelingen van de inspecteurs werden onmiddellijk of overeenkomstig een overeengekomen tijdschema opgevolgd.

Het volledige verslag van de externe adviseur (15.4.1999/4.6.1999) werd ter inzage voorgelegd. De aanbevelingen van de externe adviseur werden ook ten uitvoer gelegd.

De oorspronkelijke documentatie met betrekking tot het kwaliteitscontrole-onderzoek van Bayovac IBR Marker Vivum, charge WG4622 and bulkvaccin 77/V4392 werd verstrekt.

De SOP's van het kwaliteitscontrole-onderzoek van vaccincharges werden voorgelegd.

De resultaten van onderzoeken naar aanwezigheid van verontreiniging met BVD-virus van alle charges vaccin van Bayovac IBR Marker Vivum en Rhinobovine Marker Vivum werden verstrekt.

De volgende charges Bayovac IBR Marker Vivum en de corresponderende partijen Rhinobovine Marker Vivum waren verontreinigd met BVD-virus:

Bayer chargenr.	Hoechst Roussel Vet chargenr.	Verontreiniging	Hoeveelheid (bij benadering) BVD-virus per dosis, als vastgesteld door:	
			PCR	IPLA
Bulk 77/V4392				
WG4622		BVD virus type 2	10 ^{4,9}	10 ²
VE4456	U056	BVD virus type 2	10 ^{5,2}	n.b.
Andere bulk				
TV 3294		BVD virus type 1	10 ^{1,6}	1*

TW3391	B045	BVD virus type 1	10 ^{1,6}	1*
TX3607		BVD virus type 1	10 ^{0,6}	1*
VB3914	U050	BVD virus type 1	10 ^{1,6}	1*
VB3915		BVD virus type 1	10 ^{1,6}	1*
VB4046		BVD virus type 1	10 ¹	1*
VD4331		BVD virus type 1	minder dan 1	1*
VE4422		BVD virus type 1	10 ^{1,6}	1*

* virus alleen geïsoleerd in geconcentreerde monsters.

De kalveren die werden gebruikt in de veiligheidstest waren afkomstig van een gecertificeerde, IBR-vrije kudde runderen en deze kudde was routinematig ingeënt tegen BVD. De Europese Farmacopee vereist geen test op BVD-virus of -antilichamen van dieren die worden gebruikt in veiligheidstests op eindproducten van levende IBR-vaccins.

Het gebruik van runderen met een lage concentratie antilichamen tegen BVD-virus in de veiligheidstest van het eindproduct van Bayovac IBR Marker Vivum en Rhinobovin Marker Vivum was gerechtvaardigd. De ervaring heeft geleerd dat kalveren zonder ELISA-titer van antilichamen tegen BVD-virus een lage (< 1:16) titer van virus-neutraliserende antilichamen tegen BVD-virus kunnen vertonen. Desalniettemin worden dergelijke kalveren beschouwd als zijnde hoogst ontvankelijk voor infectie met BVD-virus.

Samenvattend kan worden geconcludeerd dat de CVMP ermee instemt dat de veiligheidsproblemen in de praktijk naar alle waarschijnlijkheid veroorzaakt werden door verontreinigd, foetaal kalfsserum dat werd gebruikt bij de vervaardiging; dit kan het gevolg zijn van de ontoereikendheid van de toegepaste inactivering, die daarom bijzondere aandacht verdient. De huidige kwaliteitscontrole lijkt onvoldoende te zijn om het BVD-virus aan te tonen. Om die reden worden additionele kwaliteitscontrole-tests met gebruikmaking van PCR en IPLA met betrekking tot BVD-virus noodzakelijk geacht.

De fabrikant stelt de volgende hoofdwijzigingen voor:

- Tenuitvoerlegging van de aanbevelingen van een externe inspectie-adviseur.
- Toevoeging van PCR en IPLA voor het opsporen van BVD-virus (zoals respectievelijk beschreven in bijvoegsel 40 (SO D-127) en bijvoegsel 35 (SO D-076) bij de antwoorden op de onopgeloste kwesties die op 28 september 1999 naar het EMEA zijn gestuurd).
- Bovendien screening van foetaal kalfsserum op BVD-virus en -antilichamen voorafgaande aan de gamma-bestraling die wordt toegepast tijdens de vervaardiging (zoals beschreven in bijvoegsel 47 (SP-017) en bijvoegsel (SO D-020) bij de antwoorden op de onopgeloste kwesties die op 28 september 1999 naar het EMEA zijn gestuurd).
- Het kweken van een nieuwe productieviruscultuur en productiecelcultuur vrij van BVD-virus.
- Uitbreiding en intensivering van de kwaliteitscontrole op de afwezigheid van BVD-virus in verschillende stadia van de vervaardiging (productievirus, productiecellen, bulkvaccin, eindproduct) (zoals beschreven in bijvoegsel 37 (SO D-107) en in overeenstemming met bijvoegsel 44 (FC-IBML) bij de antwoorden op de onopgeloste kwesties die op 28 september 1999 naar het EMEA zijn gestuurd).
- Gebruik van BVD-gevoelige runderen in veiligheidstests op charges (zoals beschreven in bijvoegsel 39 (SO D-123) bij de antwoorden op de onopgeloste kwesties die op 28 september 1999 naar het EMEA zijn gestuurd).

Drie representatieve charges Bayovac IBR-Marker Vivum-vaccin, inclusief de gebruikersviruscultuur, de nieuwe productieviruscultuur, de gebruikerscelcultuur, de nieuwe productiecelcultuur als het foetale kalfsserum werden vervaardigd en getest overeenkomstig de voorgestelde wijzigingen. De resultaten van de kwaliteitscontrole-tests kwamen overeen met de eisen. Er werd tijdens geen enkel stadium van de productie BVD-virus aangetoond. Het BVD-virus-genoomgehalte toonde, zoals

vereist, een duidelijke afname gedurende het productieproces. Er werd dus geen aanwijzing gevonden voor vermenigvuldiging van het BVD-virus.

Testresultaten:

Foetaal Kalfsserum γ -bestraald (25 - 42 kGy)			
serum	Resultaten		
testparameters	limieten	Partijnr.: V3852	Partijnr.: P2233
steriliteit	geen microbiële groei	geen microbiële groei	geen microbiële groei
vreemde bestanddelen	geen vr. best. aantoonbaar	geen vr. best. aantoonbaar	geen vr. best. aantoonbaar
cytopathisch effect (cpe)	geen cpe aantoonbaar	geen cpe aantoonbaar	geen cpe aantoonbaar
hemadsorptie (ha)	geen ha aantoonbaar	geen ha aantoonbaar	geen ha aantoonbaar
BVD virus/IPLA	negatief	negatief	negatief
BVD virus/PCR	laatste pos. bij verdunning 10^{-3}	laatste pos. bij verdunning 10^{-3}	laatste pos. bij verdunning 10^{-3}
mycoplasma	geen mycoplasma aantoonbaar	geen mycoplasma aantoonbaar	geen mycoplasma aantoonbaar
groeibevordering	moet voldoen aan	voldoet	voldoet
BVD virus type 1-antilichamen	< 1:16	< 1:2	< 1:2
BVD virus type 2-antilichamen	< 1:16	< 1:3,5	< 1:2

Production Cell Stock (PCS)				
testparameters	limieten	Partijnr.: X5737	Partijnr.: X5883	Partijnr.: X5958
microscopische inspectie	typisch voor MDBK-cellen	voldoet	n.b.	
steriliteit	geen microbiële groei	geen microbiële groei	geen microbiële groei	geen microbiële groei
mycoplasma	geen mycoplasma aantoonbaar	geen mycoplasma. aantoonbaar	geen mycoplasma. aantoonbaar	geen mycoplasma. aantoonbaar
vreemde bestanddelen	geen vr. bestand. aantoonbaar	geen vr. bestand. aantoonbaar	geen vr. bestand. aantoonbaar	geen vr. bestand. aantoonbaar
cytopathisch effect (cpe)	geen cpe aantoonbaar	geen cpe aantoonbaar	geen cpe aantoonbaar	geen cpe aantoonbaar
hemadsorptie (ha)	geen ha aantoonbaar	geen ha aantoonbaar	geen ha aantoonbaar	geen ha aantoonbaar
BVD-virus/IPLA	negatief	negatief	negatief	negatief
BVD-virus/PCR	laatste positief bij verdunning 10^{-4}	laatste positief bij verdunning 10^{-4}	laatste positief bij verdunning 10^{-1}	laatste positief bij verdunning 10^{-1}
virustiter (lg TCID ₅₀ /ml)	≥ 7.0	NA	8.45	8.4

PRODUCTCHARGERESULTATEN				
	Limieten	Chargenr. 990811	Chargenr. 990801	Chargenr. 990810
Veiligheid	2/2 kalveren goed	voldoet	voldoet	voldoet
Identiteit	Volledige neutralisatie	voldoet	voldoet	voldoet
Vreemde bestanddelen	Geen cpe aantoonbaar Geen haemadsorptie Geen levend BVD-virus aantoonbaar	voldoet voldoet Geen levend BVD-virus aantoonbaar	voldoet voldoet Geen levend BVD-virus aantoonbaar	voldoet voldoet Geen levend BVD-virus aantoonbaar
BVD-virus PCR	Laatste pos. bij verdunding 10^{-2}	laatste pos. bij verdunding 10^{-1}	laatste pos. bij verdunding 10^{-1}	laatste pos. bij verdunding 10^{-1}
Mycoplasma	Geen mycoplas. aantoonbaar	Geen mycoplas. aantoonbaar	Geen mycoplas. aantoonbaar	Geen mycoplas. aantoonbaar
Steriliteit	Geen microbiële groei	Geen microbiële groei	Geen microbiële groei	Geen microbiële groei
Virustiter (TCID ₅₀ /injectieflacon) voor potentie*	*10 doses injectieflacon $10^{6.5} - 10^{8.0}$ *50 doses injectieflacon $10^{7.2} - 10^{8.7}$	$10^{7.0}$	$10^{7.8}$	$10^{6.9}$
Virustiter (TCID ₅₀ /dosis)	$10^{5.5} - 10^{7.0}$	$10^{6.0}$	$10^{6.8}$	$10^{5.9}$
Vochtgehalte	1 % - 3 %	2.15 %	1.9 %	1.8 %

De voorgestelde wijzigingen voor de productie en de kwaliteitscontrole zijn volledig beoordeeld op hun waarde en worden beschouwd als zijnde voldoende gevalideerd.

OVERZICHT VAN DE VEILIGHEIDSGEGEVENS

De sequenties van de verontreiniging met het BVD-virus type 2 van Bayovac IBR-Marker Vivum en die van een BVD-virus type 2 van de eerste Nederlandse praktijkgevallen bleken volledig samen te vallen.

Opvallende klinische verschijnselen van de ziekte waren in de meest typische en ernstige praktijkgevallen: anorexia, verminderde lactatie, koorts, neusvloed, diarree and sterfte. Post-mortem werden geen of niet-specifieke, macroscopische laesies gerapporteerd en in andere gevallen als zijnde indicatief voor bovine virusdiarree (BVD).

Klinische verschijnselen van de eerste praktijkgevallen konden worden gereproduceerd door vaccinatie van gevoelige runderen met de verontreinigde charge vaccin in kwestie (BVD-virus type 2).

De Nederlandse Land- en Tuinbouworganisatie (LTO) heeft ca. 45.000 veetelers gevraagd alle gezondheidsproblemen die zich hebben voorgedaan na IBR-vaccinatie te melden aan de 'Gezondheidsdienst' (GD). Het aantal gemelde gevallen nam toe tot ca. 7.000. Van deze gevallen zijn tot dusver slechts 6 door de LTO aan Bayer of Hoechst overgedragen.

Van de laatstgenoemde, zogezegde praktijkgevallen is geen geïsoleerd BVD-virus beschikbaar. Zeven van de 40 onderzochte charges Bayovac IBR Marker Vivum, die afkomstig waren van een ander bulkvaccin dan bulk 77/V4392 zijn, na een IPLA-bepaling, gemeld als zijnde besmet BVD-virus (< 10 virusdeeltjes per injectieflacon: alleen na een tweede passage van een celcultuur). Deze charges zijn vermoedelijk gerelateerd aan de latere Nederlandse praktijkgevallen ("casus 2"). Vaccinatie met 50 doses van een dergelijke verontreinigde charge van het vaccin in kwestie leidde niet tot infectie van daarvoor gevoelige runderen.

Ernstige bijwerkingen werden gemeld in 451 Nederlandse praktijkgevallen. Slechts ca. 5% van deze gevallen werden beoordeeld als "waarschijnlijk/mogelijk gerelateerd" aan Bayovac IBR Marker Vivum of Rhinobovin Marker Vivum. De andere gevallen werden geclassificeerd als "waarschijnlijk niet-gerelateerd". Beoordeling van de betrokken boerderijen door dierenartsen toonde aan dat er dikwijls geen gegevens beschikbaar waren die een verband met de vaccins bewezen of dat de boeren niet bereid waren deze gegevens beschikbaar te stellen.

Een onafhankelijke deskundige beoordeelde de diergezondheidstoestand op de boerderijen waar gevaccineerd werd met Bayovac IBR Marker Vivum en Rhinobovin Marker Vivum en met vergelijkbare niet-IBR-gevaccineerde veeteeltbedrijven. De ziekteproblemen die zich voordeden in beide groepen boerderijen waren vergelijkbaar.

Volgens een onafhankelijke commissie van internationale BVD-deskundigen is het moeilijk om de waarschijnlijkheid te bepalen van de mogelijkheid dat runderen, die zijn gevaccineerd met IBR-vaccin dat is verontreinigd met een kleine hoeveelheid levend BVD-virus, ziek worden. Dit omdat verschillende factoren bepalen of BVD zal optreden of niet.

Het CVMP concludeerde op 9 november 1999 dat het bewijsmateriaal dat deze "casus 2"-gevallen met het onderwerp van het oorspronkelijke verwijzingsverzoek in verband brengt, niet overtuigend was en dat het advies van het CVMP beperkt zal worden tot het oorspronkelijke verwijzingsverzoek.

REDENEN VOOR DE AANBEVELING TOT WIJZIGING VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:

Overwegende dat

- het comité het verwijzingsverzoek overeenkomstig artikel 23a, lid 2 van Richtlijn 81/851/EEG, zoals gewijzigd, met betrekking tot veiligheidsvraagstukken in verband met het gebruik van de in bijlage II van het advies opgesomde producten heeft bestudeerd;
- het comité ook van mening is dat de veiligheidsproblemen naar alle waarschijnlijkheid een gevolg zijn van het gebruik van verontreinigd kalfsersum tijdens de vervaardiging;
- het comité ook van mening is dat speciale aandacht moet worden gegeven aan de inactivatiemethode, die is gebruikt voor de bestraling van foetaal kalfsersum en dat daarom aanvullende garanties zijn vereist dat de γ -bestraling van foetaal kalfsersum zal worden uitgevoerd in overeenstemming met de Europese bepalingen daaromtrent;
- het comité ook van mening is dat de huidige kwaliteitscontrole onvoldoende is geweest om BVD-virus aan te tonen;
- het comité ook van mening is dat aanpassingen van de BVD-virus-test zijn vereist;

- het comité instemt met de voorgestelde wijzigingen van de houders van de vergunning voor het in de handel brengen ter verkleining van het risico van verontreiniging en vergroting van de waarschijnlijkheid van elke mogelijke verontreiniging met BVD-virus;
- het comité de kwaliteitscontrole-gegevens van drie representatieve charges die waren vervaardigd overeenkomstig de voorgestelde maatregelen, heeft beoordeeld en de nieuwe kwaliteitstests als voldoende gevalideerd beschouwt;
- het comité ook van mening is dat de voorgestelde wijzigingen de benodigde verzekering bieden dat het risico op verontreiniging met BVD-virus verwaarloosbaar klein is;
- het comité het ontbreken van gegevens met betrekking tot de in tweede instantie gerapporteerde, vermeende ernstige bijwerkingen in Nederland (“casus 2”) heeft bestudeerd en heeft besloten dat het bewijsmateriaal dat deze “casus 2”-gevallen met het onderwerp van het verwijzingsverzoek in verband bracht, niet overtuigend was en dat het advies van het CVMP zal worden beperkt tot het oorspronkelijke verwijzingsverzoek;

beveelt het CVMP een wijziging aan van de vergunning voor het in de handel brengen voor alle producten, zoals opgenomen in bijlage II, inhoudende opname van de nieuwe, volledig geëvalueerde polymerase-kettingreactie en IPLA (Immuno Peroxidase Linked Assay) voor het aantonen van het BVD-virus, de additionele screening van foetaal kalfsserum op BVD-virus en op antilichamen, de uitbreiding en intensivering van de kwaliteitscontrole op de afwezigheid van BVD-virus tijdens verschillende stadia van de vervaardiging en het gebruik van BVD-gevoelige runderen in de veiligheidstest op de charges.

De houders van de vergunning voor het in de handel brengen wordt verzocht precies dezelfde documentatie (in het bijzonder de volgende documenten SP-017, SO D-20, SO D-107, SO D-076, SO D-127, SO D-123 en FC-IBM, die door het CVMP volledig zijn beoordeeld en als voldoende gevalideerd worden beschouwd om de aanbevolen wijzigingen te ondersteunen) naar de nationale bevoegde autoriteiten te sturen om de overeenkomstige wijzigingen op te laten nemen in de nationale vergunning voor het in de handel brengen.

Bovendien moet de fabrikant waarborgen dat de inactivatiemethoden van alle foetale kalfssera, die worden gebruikt voor de vervaardiging van de virusculturen, de celculturen en eindproducten, voor alle in bijlage II opgesomde vaccins, volledig voldoen aan de voorwaarden van de Europese Farmacopee en de Algemene voorwaarden voor de productie en controle van levende bacteriële en virale zoogdiervaccins voor veterinair gebruik (“General requirements for the production and control of live mammalian bacterial and viral vaccines”, deel 7 van de Voorschriften inzake Geneesmiddelen in de Europese Gemeenschap). Om die redenen wordt de fabrikant verzocht om vóór 15 april 2000 de resultaten van de validatie-onderzoeken van de γ -bestraling van het foetale kalfsserum, dat bij de vervaardiging werd gebruikt, aan het CVMP te overleggen. Uit deze gegevens moet ten eerste een reductie van het BVD-virus van tenminste 10^6 blijken en ten tweede de exacte stralingsdosis van het serum.

BIJLAGE II

**LIJST MET NAMEN VAN DE GENEESMIDDELEN, HOUDERS VAN EEN VERGUNNING
VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN, FARMACEUTISCHE VORMEN, STERKTEN,
TOEDIENINGSWEGEN, VERPAKKINGEN EN VERPAKKINGSGROOTTEN IN DE LID-
STATEN**

Lidstaat	HOUDER VAN EEN VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN	Jaar verlening vergunning + nummer	Productnaam	Sterkte (mg)/ farmaceutische vorm	Toedieningswijze	Verpakkingsgrootte/ aard van de verpakking
	Bedrijfsnaam & -adres					
UK	Bayer AG Entwicklund PZII D-51368 Leverkusen Duitsland Tel: +49 2173 38 42 44 Fax: +49 2173 38 34 79	1999 10.2.99 Vm04895/4001	Bayovac IBR – Marker Vivum	Boviene herpesvirus type 1 IBR Marker Virus gE Neg 10 ⁵ DICT ₅₀ (Min) 10 ⁷ DICT ₅₀ (Max) Gevriesdroogd levend virusvaccin met verduunningsmiddel voor reconstitutie	Intra-musculair en/of intra-nasaal	Glazen flessen met 10 of 50 doses + glazen flessen met 20 ml of 100 ml steriel water voor injectie
DE	Bayer AG Geschäftsbereich Tiergesundheit 51368 Leverkusen Tel no 02173-38 42 44 Fax no 02173-38 34 79	1994 496a/93	Bayovac IBR – Marker Vivum	Poeder voor injectie (gelyofiliseerd) + suspensie	Intra-musculair of intra-nasaal	Glazen injectieflacons 10 doses, 50 doses
DE	Hoechst Roussel Vet Vertriebs GmbH Feldstraße 1a 85716 Unterschleißheim Tel no 089-31 00 60 Fax no 089-31 00 62 28	1995 37a/95	Rhinobovin Marker lebend	Poeder voor injectie (gelyofiliseerd) + suspensie	Intra-musculair of intra-nasaal	Glazen injectieflacons 10 doses, 50 doses
NL	Bayer B.V. Animal Health Energieweg 1 - Postbus 80 3641 RT Mijdrecht Nederland Tel: 0297-280666 Fax: 0297-284165	1995 13 februari REGNL 8427	Bayovac IBR – Marker Vivum			20 ml en 100 ml (respectievelijk 10, 50 doses)

NL (Co-licentie)	Hoechst Roussel Vet NV Charleroisesteenweg 111-113 1060 Brussel België Tel: 0032 2 533 42 43 Fax: 0032 2 533 43 55	1995 13 juni REGNL 8800	Rhinobovin Marker levend			20 ml en 100 ml (respectievelijk 10, 50 doses)
LUX	Bayer Belgium s.a. 143, av. Louise B-1050 Brussel Tel: 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	Injecteerbare oplossing	10 doses + oplosmiddel 50 doses + oplosmiddel
BE	Bayer NV Division Animal Health Contactpersoon België: Dr Gevaert Regulatory Affairs Manager Benelux of Dr D'hoore (Bayer Animal Health Belgium) Tel: 32-2-5358837/32-2-5356647 Fax: 32-2-5373661	1995 187IS278F17	Bayovac IBR – Marker Vivum	Levend, gE-gezuiverd vaccin tegen IBR infectieuze boviene rhinotracheïtis		20 ml (10 doses) 100 ml (50 doses)
BE (Co-licentie)	Hoechst Roussel Vet N.V. Benelux Contactpersoon Duitsland: Dr Kretzdorn Tel no 49-2173384244 Fax no 49-2173383479 Contactpersoon België: Dr Lens General Manager Hoechst Roussel Vet NV Benelux Tel: 32-2-5334243 Fax: 32-2-5334355	1995 1293IS43F17	Rhinobovin Marker levend	Levend, gE-gezuiverd vaccin tegen IBR infectieuze boviene rhinotracheïtis		20 ml (10 doses) 100 ml (50 doses)

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	Poeder en oplosmiddel voor injectie 10 ⁵ DICT ₅₀ (Min) 10 ⁷ DICT ₅₀ (Max) per dosis	Intra-musculair Intra-nasaal	Glazen injectieflacons met 10 en 50 doses
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	Poeder en oplosmiddel voor injectie 10 ⁵ DICT ₅₀ (Min) 10 ⁷ DICT ₅₀ (Max) per dosis	Intra-musculair Intra-nasaal	Glazen injectieflacons met 10 en 50 doses
IT	Bayer S.p.A. Viale Certosa 126 20156 Milano Tel: 0039-02-39781 Fax: 0039-02-3978 2303	1995 100401013 (10 doses) 100401025 (50 doses)	Bayovac IBR – Marker Vivum	Levend, gE-gezuiverd vaccin tegen IBR infectieuze boviene rhinotracheïtis	Intra-musculaire en/of intra-nasale inenting	Glazen flessen met 10 doses of 50 doses gevriesdroogd product, respectievelijk glazen flessen met 20 ml of 100 ml oplosmiddel
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 doses) 102186020 (50 doses)	Rhinobovin Marker Attenuato	Levend, gE-gezuiverd vaccin tegen IBR infectieuze boviene rhinotracheïtis	Intra-musculaire en/of intra-nasale inenting	Glazen flessen met 10 doses of 50 doses gevriesdroogd product, respectievelijk glazen flessen met 20 ml of 100 ml oplosmiddel

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	Nationale vergunning 2.8.96 Nr. 552/96 Dev	Rhinobovin viva Marcada	Herpesvirus Bov Tipo 1 (Min) 10^5 DICT ₅₀ Estirpe Dicivac do Virus IBR gE – (Max) 10^7 DICT ₅₀	Intra-nasaal Intra-musculair	Glazen injectieflacons met 10 of 50 doses
IR	Bayer Ireland Ltd., Chapel Lane, Swords, Co. Dublin, Ierland Tel: 353-1-8132222 Fax: 353-1-8132288	Licentienr. AR8/005/01+02 Productiedatum 19/01/98 Vervaldatum 27/09/99	Bayovac IBR – Marker Vivum	Boviene herpesvirus type 1 IBR Marker Virus gE Neg 10^5 DICT ₅₀ (Min) 10^7 DICT ₅₀ (Max) Gevriesdroogd levend virusvaccin met verduunningsmiddel voor vervaardiging	Intra-nasaal en/of intra-musculair	Glazen flessen met 10 of 50 doses + glazen flessen met 20 ml of 100 ml steriel water voor injectie

BIJLAGE III
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

zie bijlage II

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Actieve bestandde(e)l(en)

Boviene Herpes Virus type 1 (BHV-1),	min. $10^{5,0}$ TCID ₅₀
stam Difivac (IBR-Marker Virus, gE-negatief),	max. $10^{7,0}$ TCID ₅₀
levend verzwakt (geättenuerd) virus	

Adjuvant(ia)

niet van toepassing

Lijst van de excipiëntia

Stabilisator:	
Dextran 60	4,8 mg
Glycine	1,2 mg
pH-stabilisator:	
HEPES Na	1 mg

3. FARMACEUTISCHE VORM

Gevriesdroogd product, geelachtig tot wit lyofilisaat en solvens (aqua pro injectionem), heldere kleurloze vloeistof voor intranasale en/of intramusculaire toediening.

4. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

4.1 Eigenschappen van de actieve ingrediënt

Het bovien herpesvirus type 1 (BHV-1), Difivac Stam (IBR-Marker Virus, gE-negatief), is verzwakt door veelvoudige passages in rundercelkulturen. Na bijkomende passages in rundercelkulturen kon een BHV-1 stam geïsoleerd worden door middel van serial single plaque purification, waarin het volledige gen ontbreekt dat codeert voor de expressie van het viraal structureel glycoproteïne gE. Ten gevolge van deze gen-deletie is het glycoproteïne gE afwezig in de virusdeeltjes van het levend verzwakte IBR-Marker vaccin. Op grond daarvan kunnen het vaccinvirus en de antistoffen er tegen duidelijk onderscheiden worden van veldvirusstammen en de antistoffen daartegen.

Dit onderscheid kan gemaakt worden door repectievelijk onderzoek van het genoomprofiel of met serologische technieken.

BHV-1 gE deletiemutanten zijn immunogeen maar vertonen een verminderde virulentie.

4.2 Immunologische eigenschappen

Het vaccin induceert immuniteit bij runderen tegen klinische respiratoire symptomen veroorzaakt door het infectieuze bovine rhinotracheïtis virus (IBR). Indien na vaccinatie infectie optreedt, dan is de intensiteit en duur van de klinische symptomen alsook de titer en de duur van virusuitscheiding significant gereduceerd. Zoals met andere vaccins voorkomt vaccinatie niet volledig de infectie, maar vermindert ze wel het risico op infectie. Het vaccin induceert bij gevaccineerde dieren de vorming van antistoffen die men kan waarnemen in de serumneutralisatietest en met conventionele ELISA testen.

Met de specifieke testkit voor gE antilichamen echter kunnen deze antistoffen onderscheiden worden van de antistoffen gevormd bij met veldvirus geïnfecteerde dieren of dieren gevaccineerd met een conventioneel vaccin.

Farmacotherapeutische groep: {groep}, ATCvet code: {code}

5. KLINISCHE EIGENSCHAPPEN

5.0 Doeldiersoorten

Runderen

5.1 Therapeutische indicaties

Voor de actieve immunisatie van runderen tegen respiratoire symptomen veroorzaakt door het infectieuze bovine rhinotracheïtis virus (IBR).

Gevaccineerde runderen kunnen onderscheiden worden van runderen geïnfecteerd met veldvirus ten gevolge van de “marker” - deletie, behalve wanneer ze vroeger gevaccineerd werden met een conventioneel vaccin of wanneer ze reeds geïnfecteerd waren met veldvirus.

5.2 Contra-indicaties

Zieke runderen en runderen met erge parasitaire infestaties niet vaccineren.

5.3 Ongewenste effecten

Na parenterale toediening kan in zeer zeldzame gevallen een lichte, voorbijgaande zwelling optreden op de injectieplaats.

Na intranasale toediening kan, in zeldzame gevallen, een lichte, voorbijgaande sereuze neusvloeï optreden.

5.4 Bijzondere voorzorg(en) bij gebruik

Geen

5.5 Dracht en lactatie

Geen voorzorgen vereist.

5.6 Interactie met andere diergeneesmiddelen en andere vormen van interacties

Het gebruik van immunosuppressieve stoffen, zoals corticosteroiden, is af te raden 7 dagen voor tot 7 dagen na de vaccinatie, daar dit de ontwikkeling van de immuniteit kan schaden.

Geen interferengevoelige producten intranasaal toedienen binnen de 5 dagen na intranasale vaccinatie.

5.7 Posologie en wijze van gebruik

2 ml van de geresuspendeerde oplossing intramusculair of intranasaal toedienen bij runderen ouder dan 2 weken.

Het gevriesdroogde product juist voor het gebruik resuspenderen. Om het vaccin klaar te maken voor gebruik brengt men met een steriele spuit ongeveer één vierde van het solvens in het flesje met lyofilisaat, goed mengen en vervolgens aan de rest van het suspensiemiddel toevoegen. Naalden en spuiten voor toediening van het vaccin niet steriliseren door chemische desinfectie daar dit de werkzaamheid van het vaccin kan schaden.

Het vaccin wordt onder aseptische voorwaarden intramusculair toegediend (2 ml) of intranasaal met de bijgevoegde spraycanule (1 ml per neusgat tijdens de inspiratiefase). Het geresuspendeerde vaccin blijft maximaal 8 uur werkzaam mits inachtnaam van aseptie bij het aanprikken en mits bewaren in de koelkast.

Het vaccinatieschema bestaat uit een basisimmunisatie en herhalingsvaccinaties.

BASISIMMUNISATIE:

Twee injecties van elk 1 dosis (2 ml) met een interval van 3 tot 5 weken.

HERHALINGSVACCINATIE:

Eén dosis (2 ml) met 6 maanden tussentijd.

Kalveren, ouder dan 2 weken, mogen gevaccineerd worden ongeacht de status van de maternale antistoffen. De eerste vaccinatie moet intranasaal toegediend worden, de tweede intramusculair. Deze kalveren moeten hun eerste herhalingsvaccinatie krijgen op de leeftijd van 6 maanden.

Runderen ouder dan 3 maanden, mestvee zowel als drachtige vaarzen en koeien worden tweemaal intramusculair gevaccineerd met 3-5 weken interval. Dit induceert een immuniteit van tenminste 6 maanden. Herhalingsvaccinaties worden elke 6 maanden doorgevoerd. Mestvee moet bij voorkeur gevaccineerd worden juist voor het opstallen of voor het vormen van nieuwe groepen. Met IBR geïnfecteerde runderen of dieren met groot infectierisico, drachtige runderen inbegrepen, worden eerst intranasaal gevaccineerd om de vorming van lokale immuniteit te stimuleren. De rappelvaccinatie gebeurt dan intramusculair. Het is raadzaam alle dieren van een kudde te vaccineren.

5.8 Overdosering

Niet waargenomen.

5.9 Speciale waarschuwingen voor elke doeldiersoort

Geen

5.10 Wachtijd

Geen

5.11 Speciale voorzorgsmaatregelen voor degene die het diergeneesmiddel toedient aan dieren

Geen

6. FARMACEUTISCHE EIGENSCHAPPEN

6.1 Onverenigbaarheden

Niet waargenomen.

6.2 Houdbaarheid

6.2.1. Ongeopend product:

30 maanden

6.2.2. Geopende flacons:

Het opgelost vaccin blijft werkzaam gedurende max. 8 uur mits inachtnahme van aseptie bij het aanprikken en mits bewaren in de koelkast.

6.3 Speciale voorzorgen bij bewaring

Bewaren bij +2°C tot +8°C (koelkast), beschermd tegen vorst, warmte en licht.

6.4 Aard en inhoud van de verpakking

Glazen flessen met 10 doses en 50 doses gevriesdroogd product en glazen flessen met 20 ml en 100 ml solvens, respectievelijk.

6.5 Speciale voorzorgen voor het verwijderen van ongebruikte diergeneesmiddelen of afval afkomstig van zulke diergeneesmiddelen

Geen genoteerd. Speciale voorschriften overeenkomstig de nationale regelgeving.

7. VERBOD OP VERKOOP, BEVOORRADING EN/OF GEBRUIK

8. NAAM EN ADRES VAN DE REGISTRATIEHOUDER

9. NUMMER(S) IN HET LANDREGISTER VAN DIERGENEESMIDDELEN

10. DATUM VAN DE EERSTE REGISTRATIE/VERLENGING VAN DE REGISTRATIE

11. DATUM VAN DE HERZIENING VAN DE TEKST