

ANEXO I

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DAS
AUTORIZAÇÕES DA INTRODUÇÃO NO MERCADO APRESENTADOS PELA EMEA.**

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS APRESENTADAS PELA EMEA

RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA

No início de 1999, foram relatados pelos Países Baixos problemas de campo em bovinos, associados a uma elevada mortalidade. Os casos foram, inicialmente, suspeitos de se encontrarem relacionados com Bayovac IBR Viva Marcada e, subsequentemente, também com Rhinobovin Viva Marcada. Os dois produtos possuem diferentes denominações devido à sua comercialização em simultâneo, mas apresentam igual composição. Em 9 de Março de 1999, os Países Baixos enviaram um alerta rápido a todos os Estados-Membros. Foi igualmente relatado em Itália um caso de campo suspeito de se encontrar relacionado com Rhinobovin Viva Marcada.

Os primeiros casos de campo relatados oficialmente nos Países Baixos (12-13 manadas) relacionavam-se com 1 lote de Bayovac IBR Viva Marcada (WG4622); este lote era, à data, o único lote de Bayovac IBR Viva Marcada comercializado nos Países Baixos. O único caso de campo relatado noutro país da UE (Itália) foi suspeito de estar relacionado com 1 lote de Rhinobovin Viva Marcada (02U056). Ambos os lotes provinham da mesma vacina a granel (77/V4392).

Os casos de campo neerlandeses subsequentes ('caso 2') foram suspeitos de estarem relacionados com outros lotes de Bayovac IBR Viva Marcada e Rhinobovin Viva Marcada, que não provinham desta vacina a granel. O CVMP concluiu, todavia, em 9 de Novembro de 1999, serem ambíguas as provas que associavam estas queixas relativas ao 'caso 2' com o objecto do pedido de arbitragem original e que o parecer do CVMP se limitaria ao pedido de arbitragem original.

REVISÃO DE ASPECTOS ANALÍTICOS

A Reacção em Cadeia de Polimerase (PCR) utilizada no ensaio das matérias primas encontra-se bem descrita numa *Standard Operation Procedure* (SOP). Foi facultada a validação do método de PCR (sensibilidade, especificidade e reprodutibilidade). O Doseamento *Immuno Peroxidase Linked Assay* (IPLA) original encontra-se bem descrito num SOP e suficientemente validado.

Dada a limitada disponibilidade* do Inóculo Viral Original (MSV - Master Seed Virus) e do Inóculo Celular Principal (MCS - Master Cell Seed), foram apenas re-ensaiados o Inóculo Viral de Trabalho (WSV - Working Seed Virus) e o Inóculo Celular de Trabalho (WCS - Working Cell Seed) de Bayovac IBR Viva Marcada e de Rhinobovin Viva Marcada para comprovação da ausência de vírus BVD, utilizando os métodos IPLA e PCR.

Não foi detectada qualquer contaminação dos inóculos de trabalho, WSV ELR522M1D e WCS-ELR510A125 / WCS-ELR510A127 por vírus BVD. Os MSV, WSV, MCS e WCS foram excluídos como fonte de contaminação da vacina por vírus BVD.

Os ingredientes de origem biológica utilizados no fabrico de Bayovac IBR Viva Marcada e Rhinobovin Viva Marcada são soro fetal de bovino e tripsina. A tripsina utilizada no fabrico é incubada a um valor pH inferior a 2 e submetida, adicionalmente, a radiação gama. Foram apresentados os dados obtidos na investigação de soro fetal de bovino.

O lote de soro de bovino HyClone AFA4774 foi ensaiado anteriormente e certificado como isento de vírus BVD em conformidade com as directivas da UE e as disposições regulamentares federais dos EUA. Contudo, a respectiva re-avaliação revelou que a presença de um nível bastante elevado de anticorpos BVD neste soro mascarava a presença de vírus BVD contaminantes e limitava a sua multiplicação. Utilizando um sistema de Cromatografia Líquida de Baixa Pressão (*Fast Performance Liquid Chromatography* - FPLC) e ultrafiltração para concentração do vírus e eliminação dos anticorpos, foram detectados neste lote vírus BVD tipos 1 e 2 viáveis. Este lote de soro foi utilizado

* Grande parte do Inóculo Celular Principal, do Inóculo Celular de Trabalho e do Inóculo Viral Original foi utilizada num projecto de investigação.

para obtenção de 2 lotes do Inóculo Viral de Produção (PSV - Production Seed Virus), V4602 e P1641, bem como 6 lotes de Inóculos Celulares de Produção (PCS - Production Cell Seed): todos estes lotes são utilizados na produção de vacinas.

Na produção da vacina a granel 77/V4392, da qual provêm o lote WG4622, os lotes da mesma origem de Bayovac IBR Viva Marcada e Rhinobovin Marcada Atenuada lote 02U056, foram utilizados o PSV P1641 e a PCS V4028.

Não foi utilizado no fabrico qualquer outro soro para além do soro fetal de bovino.

Foram apresentados fluxogramas da produção e ensaio de Bayovac IBR Viva Marcada lote WG4622 e da vacina a granel 77/V4392. Foi facultada a documentação original dos lotes.

Foi investigada a possibilidade de se verificar, genericamente, contaminação cruzada por BVD, estimando-se ser altamente improvável. Verificou-se, no entanto, uma coincidência temporal na produção de IBR Viva Marcada e do vírus tipo 2 da vacina BVD, embora em unidades de produção diferentes, localizadas em áreas próximas com pessoal diferente. A sequência do vírus tipo 2 da vacina da BVD era aparentemente diferente das sequências do contaminante BVD tipo 2 de Bayovac IBR Viva Marcada, um vírus BVD tipo 2 de um primeiro caso de campo neerlandês e um vírus BVD de referência.

Além disso, são apenas produzidos no local de fabrico outros produtos inactivados: Bayovac IBR Inactivada Marcada/Rhinobovin Inactivada Marcada, Baypamune e vacinas contra a febre aftosa. Utiliza-se o mesmo procedimento de inactivação em todos estes produtos, bem como na Bayovac IBR Viva Marcada / Rhinobovin Viva Marcada, sendo este procedimento avaliado em relação ao vírus BVD.

Foram fornecidos os SOP que descrevem as medidas de isolamento e de higiene relativas às unidades de produção no local de fabrico, visando evitar a contaminação cruzada dos produtos por vírus BVD.

Foi apresentado o relatório completo da última inspecção oficial no âmbito das BPF (13.7.1998). Foram seguidas as recomendações dos inspectores: imediatamente ou em datas especificadas.

Foram facultados relatórios completos do consultor externo (15.4.1999 / 4.6.1999). Foram também implementadas as recomendações do consultor externo.

Foi fornecida a documentação original respeitante aos ensaios de controlo de qualidade de Bayovac IBR Viva Marcada, lote WG4622, e da vacina a granel, 77/V4392.

Foram fornecidas as SOP dos ensaios de controlo de qualidade dos lotes de vacina.

Foram facultados os resultados dos ensaios de detecção da presença de contaminantes do vírus BVD de todos os lotes de vacina de Bayovac IBR Viva Marcada e Rhinobovin Viva Marcada.

Encontravam-se contaminados por vírus BVD os lotes a seguir indicados de Bayovac IBR Viva Marcada e da correspondente Rhinobovin Viva Marcada:

Bayer Lote N°	Hoechst Roussel Vet Lote N°	Contaminação	Quantidade aprox. de vírus BVD por dose, determinada por:	
			PCR	IPLA
Granel 77/V4392				
WG4622		vírus BVD tipo 2	10 ^{4,9}	10 ²
VE4456	U056	vírus BVD tipo 2	10 ^{5,2}	n.d.
Outro Material a Granel				
TV 3294		vírus BVD tipo 1	10 ^{1,6}	1*
TW3391	B045	vírus BVD tipo 1	10 ^{1,6}	1*

TX3607		vírus BVD tipo 1	10 ^{0,6}	1*
VB3914	U050	vírus BVD tipo 1	10 ^{1,6}	1*
VB3915		vírus BVD tipo 1	10 ^{1,6}	1*
VB4046		vírus BVD tipo 1	10 ¹	1*
VD4331		vírus BVD tipo 1	Inferior a 1	1*
VE4422		vírus BVD tipo 1	10 ^{1,6}	1*

* vírus isolados apenas de amostras concentradas.

Os vitelos utilizados no ensaio de segurança provinham de uma manada de bovinos certificadamente isenta de IBR, o qual fora vacinado, por rotina, contra a BVD. A Farmacopeia Europeia não requer a realização de ensaios de pesquisa de vírus ou anticorpos BVD em animais utilizados nos ensaios de segurança do produto acabado de vacinas vivas IBR.

Justificou-se a utilização de bovinos com um baixo nível de anticorpos contra o vírus BVD no ensaio de segurança do produto acabado de Bayovac IBR Viva Marcada e Rhinobovin Viva Marcada. A experiência tem demonstrado que os bovinos que não possuem títulos ELISA de vírus BVD poderão ter um baixo título ($\leq 1:16$) de anticorpos neutralizantes contra o vírus BVD. Considera-se, no entanto, que estes animais são completamente susceptíveis a contrair infecção pelo vírus BVD.

Em conclusão, o CVMP acorda que os problemas de segurança de campo decorreram, muito provavelmente, de soro fetal contaminado, utilizado no fabrico, que poderá ter resultados da inadequação da inactivação aplicada, merecendo, conseqüentemente, particular atenção. O presente controlo de qualidade parece ser insuficiente para detectar o vírus BVD. Considera-se, portanto, essencial a realização de ensaios de controlo de qualidade adicionais utilizando PCR e IPLA para despiste de vírus BVD.

O fabricante propõe as seguintes modificações principais:

- A implementação das recomendações de um consultor de inspecção externo.
- A adição de PCR e IPLA para detecção do vírus BVD (em conformidade com o descrito, respectivamente, no anexo 40 (SO D-127) e anexo 35 (SO D-076) às respostas às questões relevantes enviadas à EMEA em 28 de Setembro de 1999).
- Paralelamente, o despiste de soro fetal de bovino relativamente a vírus e anticorpos BVD antes da radiação gama a utilizar no fabrico (em conformidade com o descrito, respectivamente, no anexo 47 (SP-017) e anexo 33 (SO D-020) às respostas a questões relevantes enviadas à EMEA em 28 de Setembro de 1999).
- O estabelecimento de um novo Inóculo Viral de Produção e Inóculo Celular de Produção isento de vírus BVD.
- A extensão e intensificação do controlo de qualidade na ausência de vírus BVD em diferentes níveis de fabrico (vírus de produção, células de produção, vacina a granel, produto acabado) (conforme descrito no anexo 37 (SO D-107) e em conformidade com o anexo 44 (FC-IBML) às respostas às questões relevantes enviadas à EMEA em 28 de Setembro de 1999).
- A utilização de bovinos susceptíveis a BVD no ensaio de segurança dos lotes (em conformidade com o descrito no anexo 39 (SO D-123) às respostas às questões relevantes enviadas à EMEA em 28 de Setembro de 1999).

Foram produzidos e ensaiados, em conformidade com as modificações propostas, três lotes representativos da vacina de Bayovac IBR Viva Marcada, incluindo o Inóculo Viral de Trabalho, o novo Inóculo Viral de Produção, o Inóculo Celular de Trabalho, o novo Inóculo Celular de Produção bem como o soro fetal de bovino. Os resultados dos ensaios de controlo de qualidade satisfazem os requisitos. Não foram detectados vírus BVD em nenhuma fase da produção. O conteúdo em genoma do vírus BVD revelou uma redução inequívoca no decurso do processo de produção, satisfazendo as exigências. Assim, não foi detectada qualquer indicação de multiplicação de vírus BVD.

Resultados dos ensaios:

Soro Fetal de Bovino submetido a radiação-γ (25 – 42 kGy)			
soro	Resultados		
parâmetros de ensaio	limites	lote N°: V3852	lote N°: P2233
esterilidade	ausência de crescimento microbiano	ausência de crescimento microbiano	ausência de crescimento microbiano
agentes estranhos	agentes estranhos não detectáveis	agentes estranhos não detectáveis	agentes estranhos não detectáveis
efeito citopático (cpe)	cpe não detectável	cpe não detectável	cpe não detectável
hemadsorção (ha)	ha não detectável	ha não detectável	ha não detectável
Vírus BVD /IPLA	negativo	negativo	negativo
Vírus BVD /PCR	último positivo numa diluição de 10^{-3}	último positivo a 10^{-3}	último positivo a 10^{-3}
micoplasma	micoplasmas não detectáveis	micoplasmas não detectáveis	micoplasmas não detectáveis
promoção de crescimento	deve corresponder	corresponde	corresponde
anticorpos de vírus BVD tipo 1	< 1:16	< 1:2	< 1:2
anticorpos de vírus BVD tipo 2	< 1:16	< 1:3,5	< 1:2

Cultura Celular de Produção (PCS)				
parâmetros de ensaio	limites	lote N°: X5737	lote N°: X5883	lote N°: X5958
exame microscópico	típico de células MDBK	Corresponde	NA	
esterilidade	Ausência de crescimento microbiano	ausência de crescimento microbiano	ausência de crescimento microbiano	ausência de crescimento microbiano
micoplasma	micoplasmas não detectáveis	micoplasmas não detectáveis	micoplasmas não detectáveis	micoplasmas não detectáveis
agentes estranhos	agentes estranhos não detectáveis	agentes estranhos não detectáveis	agentes estranhos não detectáveis	agentes estranhos não detectáveis
efeito citopático (cpe)	cpe não detectável	cpe não detectável	cpe não detectável	cpe não detectável
hemadsorção (ha)	ha não detectável	ha não detectável	ha não detectável	ha não detectável
Vírus BVD /IPLA	negativo	negativo	negativo	negativo
Vírus BVD /PCR	último positivo na diluição de 10^{-4}	último positivo a 10^{-4}	último positivo a 10^{-1}	último positivo a 10^{-1}
título viral (1 g TCID ₅₀ /ml)	$\geq 7,0$	NA	8,45	8,4

		RESULTADOS DOS LOTES DO PRODUTO		
	Limites	Lote No. 990811	Lote No. 990801	Lote No. 990810
Segurança	2/2 bovinos em perfeito estado hígido	corresponde	corresponde	corresponde
Identificação	Completa neutralização	corresponde	corresponde	corresponde
Agentes estranhos	Não detectável cpe Não detectável hemadsorção Vírus BVD vivos não detectáveis	corresponde corresponde Vírus BVD vivos não detectáveis	corresponde corresponde Vírus BVD vivos não detectáveis	corresponde corresponde Vírus BVD vivos não detectáveis
Vírus BVD - PCR	Último positivo na diluição de 10^{-2}	Último positivo na diluição de 10^{-1}	Último positivo na diluição de 10^{-1}	Último positivo na diluição de 10^{-1}
Micoplasma	Micoplasmas não detectáveis	Nicoplasmas não detectáveis	Micoplasmas não detectáveis	Micoplasmas não detectáveis
Esterilidade	Ausência de crescimento microbiano	Ausência de crescimento microbiano	Ausência de crescimento microbiano	Ausência de crescimento microbiano
Título viral (TCID ₅₀ /frasco para injectáveis) relativamente à potência*	*frasco para injectáveis de 10 doses $10^{6,5} - 10^{8,0}$ *frasco para injectáveis de 50 doses $10^{7,2} - 10^{8,7}$	$10^{7,0}$	$10^{7,8}$	$10^{6,9}$
Título viral (TCID ₅₀ /dose)	$10^{5,5} - 10^{7,0}$	$10^{6,0}$	$10^{6,8}$	$10^{5,9}$
Teor de humidade	1 % - 3 %	2,15 %	1,9 %	1,8 %

As modificações propostas em relação à produção e ao controlo de qualidade são devidamente avaliadas e consideradas suficientemente validadas.

REVISÃO DOS ASPECTOS DE SEGURANÇA

Foi considerado que as sequências de um contaminante do vírus BVD tipo 2 de Bayovac IBR Viva Marcada e de um vírus BVD tipo 2 dos primeiros casos de campo registados nos Países Baixos eram perfeitamente coincidentes.

Os sinais mais relevantes da doença nos casos de campo mais típicos e graves foram: anorexia, agalaxia, febre, corrimento nasal, diarreia e morte. No exame *post-mortem* não foram descritas lesões macroscópicas ou inespecíficas e noutros casos indicativas de Diarreia Viral dos Bovinos (BVD).

Conseguiram reproduzir-se as características clínicas dos primeiros casos de campo por vacinação de bovinos susceptíveis pelo lote contaminado (vírus BVD tipo 2) da vacina em questão.

A Organização Neerlandesa de Agricultura e Horticultura (*Land- en Tuinbouw-Organisatie*, LTO) solicitou a cerca de 45.000 criadores de gado que relatassem à “Gezondheidsdienst” (GD) quaisquer problemas de saúde registados na sequência de vacinação contra a IBR. O número de casos relatados aumentou para aproximadamente 7.000. Até à data, apenas 6 destes casos foram remetidos pela LTO à Bayer ou à Hoechst.

Não existe à disposição qualquer isolado de vírus BVD dos últimos alegados casos de campo mencionados. Foi referido que se encontravam contaminados por vírus BVD (< 10 partículas de vírus por frasco para injectáveis: somente após uma segunda passagem na cultura celular) sete dos 40 lotes de Bayovac IBR Viva Marcada investigados, provenientes da vacina a granel, que não do granel 77/V4392, utilizando IPLA. Estes lotes são suspeitos de se encontrarem relacionados com os casos de campo registados posteriormente nos Países Baixos (‘caso 2’). A vacinação com 50 doses de um lote de vacina com este nível de contaminação da vacina em questão não induziu infecção em bovinos susceptíveis.

Foram relatadas reacções adversas graves em 451 casos de campo neerlandeses. Apenas cerca de 5% destes casos foram considerados como ‘provável/possivelmente relacionados’ com Bayovac IBR Viva Marcada ou Rhinobovin Viva Marcada. Os restantes casos foram considerados como “improvavelmente relacionados”. A avaliação efectuada por veterinários nas explorações em questão demonstraram que não existiam, frequentemente, dados disponíveis para fundamentar a relação com as vacinas ou que os criadores não estavam interessados em facultá-los.

Um perito independente avaliou o estado hígido dos animais das explorações vacinadas com Bayovac IBR Viva Marcada e Rhinobovin Viva Marcada e de explorações comparáveis não vacinadas com IBR. Os problemas patológicos que ocorreram nos dois grupos de explorações foram comparáveis.

De acordo com uma comissão independente de peritos internacionais em BVD é difícil avaliar a probabilidade de bovinos vacinados com vacina IBR contaminada com uma pequena quantidade de vírus BVD vivos adoecerem, dado o envolvimento de vários factores que determinam se a BVD se manifesta ou não.

O CVMP concluiu, em 9 de Novembro de 1999, que as provas que associam estes casos ‘caso 2’ ao objecto do pedido de arbitragem original eram ambíguas e que o parecer do CVMP será restringido ao pedido de arbitragem original.

FUNDAMENTOS DA RECOMENDAÇÃO DE ALTERAÇÃO DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO:

Considerando

- que o Comité analisou o pedido apresentado ao abrigo do n.º 2 do artigo 23A da Directiva 81/851/CEE do Conselho, na sua última redacção, referente a questões de segurança relacionadas com a utilização de produtos especificados no Anexo II do parecer;
- que o Comité acordou que os problemas de segurança resultavam, muito provavelmente, de soro fetal de bovino contaminado utilizado no processo de fabrico;

- que o Comité acordou que será necessário prestar particular atenção à inactivação utilizada na radiação de soro fetal de bovino e que, como tal, são necessárias garantias adicionais para assegurar que a radiação- γ de soro fetal de bovino seja realizada em conformidade com os requisitos europeus;
- que o Comité acordou que o presente controlo de qualidade tem sido insuficiente para detectar o vírus BVD;
- que o Comité acordou que é necessário introduzir modificações nos ensaios do vírus BVD;
- que o Comité concordou com as modificações propostas pelos Titulares das Autorizações de Introdução no Mercado para reduzir o risco de contaminação e aumentar a probabilidade de detecção de qualquer possível contaminação por vírus BVD;
- que o Comité avaliou os dados de controlo de qualidade de três lotes representativos, fabricados de acordo com as medidas propostas, e considerou que os novos ensaios de controlo de qualidade se encontram suficientemente validados;
- que o Comité acordou que as modificações propostas proporcionam a necessária garantia de que o risco de contaminação por vírus BVD do produto acabado é negligível;
- que o Comité considerou a ausência de dados relativamente aos relatórios subsequentes de alegadas reacções adversas graves ao fármaco nos Países Baixos ('caso 2') e decidiu que as provas que associavam estes casos ao objecto do pedido de arbitragem original eram ambíguas e que o parecer do CVMP será restringido ao pedido de arbitragem original.

o CVMP recomendou que as alterações das Autorizações de Introdução no Mercado relativamente a todos os produtos especificados no Anexo II incluam os novos métodos integralmente avaliados da Reacção em Cadeia de Polimerase e Ensaio de Imuno Peroxidase, o despiste adicional de soro fetal de bovino relativamente a vírus e anticorpos BVD, a extensão e intensificação do controlo de qualidade na ausência de vírus BVD em diferentes níveis de fabrico e a utilização de bovinos susceptíveis à BVD no ensaio de segurança dos lotes.

Solicita-se aos Titulares das Autorizações de Introdução no Mercado que enviem às Autoridades Nacionais Competentes rigorosamente a mesma documentação (em particular SP-017, SO D-20, SO D-107, SO D-076, SO D-127, SO D-123 e FC-IBM, as quais foram integralmente avaliadas e consideradas suficientemente validadas pelo CVMP para fundamentar as alterações recomendadas) a fim de se dar início às correspondentes alterações das Autorizações de Introdução no Mercado Nacionais.

Solicita-se, além disso, ao fabricante que garanta que os métodos de inactivação de todo o soro fetal de bovino utilizado na produção de inóculos virais, inóculos celulares e produtos acabados, utilizados em todas as vacinas especificadas no Anexo II satisfaçam integralmente os requisitos da Farmacopeia Europeia e da Directiva da UE "*General requirements for the production and control of live mammalian bacterial and viral vaccines for veterinary use*" (Requisitos Gerais para a produção e controlo de vacinas vivas bacterianas e virais de mamíferos para uso veterinário) (Volume 7 das Regras que Regem os Produtos Farmacêuticos na União Europeia). Assim, solicita-se ao fabricante que faculte ao CVMP, antes de 15 de Abril de 2000, os dados obtidos nos estudos de validação do processo de radiação- γ do soro fetal de bovino utilizado na produção; 1) comprovativos de uma redução de 10^6 do vírus de Diarreia Viral dos Bovinos e 2) definindo a dose exacta de radiação recebida pelo soro.

ANEXO II

LISTA DAS DESIGNAÇÕES DO MEDICAMENTO, DOS TITULARES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO, DAS FORMAS FARMACÊUTICAS, DAS DOSAGENS, DAS VIAS DE ADMINISTRAÇÃO E DAS DIMENSÕES DAS EMBALAGENS NOS ESTADOS-MEMBROS.

Estado-Membro	TITULAR DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO	Ano + número de autorização	Denominação	Dosagem (mg)/ Forma farmacêutica	Via de administração	Apresentação e dimensão das embalagens
	Nome e morada da empresa					
UK	Bayer AG Entwicklung PZII D-51368 Leverkusen Alemanha Tel no +49 2173 38 42 44 Fax no +49 2173 38 34 79	1999 10.2.99 Vm04895/4001	Bayovac IBR – Marker Vivum	Herpes vírus bovino tipo 1 Vírus IBR Marcado, gE-negativo 10 ⁵ TCID ₅₀ (min) - 10 ⁷ TCID ₅₀ (max) Vacina viva liofilizada com diluente para reconstituição	Intranasal e/ou intramuscular	Frascos de vidro de 10 ou 50 doses + frascos de vidro contendo 20 ml e 100 ml de água estéril para injectáveis
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	Pó para uso parentérico (liofilizado) + suspensão	intramuscular ou intranasal	Frascos de vidro para injectáveis 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	Pó para uso parentérico (liofilizado) + suspensão	intramuscular ou intranasal	Frascos de vidro para injectáveis 10 doses, 50 doses
NL	Bayer B.V. Animal Health Energieweg 1 - Postbox 80 3641 RT Mijdrecht Países Baixos Tel no 0297-280666 Fax no 0297-284165	1995 13 de Fevereiro REGNL 8427	Bayovac IBR – Marker Vivum			20 ml e 100 ml (respectivamente 10, 50 doses)

NL (Co-licenciado)	Hoechst Roussel Vet NV Charleroisesteenweg 111-113 1060 Brussel Bélgica Tel no 0032 2 533 42 43 Fax no 0032 2 533 43 55	1995 13 de Junho REGNL 8800	Rhinobovin Marker live			20 ml e 100 ml (respectivamente 10, 50 doses)
LUX	Bayer Belgium s.a. 143, av. Louise B-1050 Bruxelles Tel no 32-2-535 66 47 Fax no 32-2-537 36 61	1996 V/442/96/01/04 76	Bayovac IBR – Marker Vivum	Herpes vírus bovino tipo 1 (BHV-1), estirpe Difivac (Virus IBR Marcado, gE- negativo), vírus vivo atenuado	Solução injectável	10 doses + solvente 50 doses + solvente
BE	Bayer NV Division Animal Health Contacto na Bélgica: Dr Gevaert Regulatory Affairs Manager Benelux ou Dr D'hoore (Bayer Animal Health Belgium) Tel no 32-2-5358837/32-2-5356647 Fax no 32-2-5373661	1995 187IS278F17	Bayovac IBR – Marker Vivum	Vacina viva, gE- negativa contra a rinotraqueíte infecciosa do bovino - IBR		20 ml (10 doses) 100 ml (50 doses)
BE (Co-licenciado)	Hoechst Roussel Vet N.V. Benelux Contacto na Alemanha: Dr Kretzdorn Tel no 49-2173384244 Fax no 49-2173383479 Contacto na Bélgica: Dr Lens General Manager Hoechst Roussel Vet NV Benelux Tel no 32-2-5334243 Fax no 32-2-5334355	1995 1293IS43F17	Rhinobovin Marker live	Vacina viva, gE- negativa contra a rinotraqueíte infecciosa do bovino - IBR		20 ml (10 doses) 100 ml (50 doses)

ES	Quimica Farmaceutica Bayer, S.A. (Division TG) C/Calabria, 268 Barcelona 08080 Tel no 0034-93-495 6500 Fax no 0034-93-322 5413	1994 9381	Bayovac IBR – Marker Vivum	Pó e solvente para suspensão injectável 10 ⁵ DICT ₅₀ (min.) 10 ⁷ DICT ₅₀ (máx.) por dose	Intramuscular Intranasal	Frascos para injectáveis com 10 e 50 doses
ES	Hoechst Roussel Vet. Ronda General Mitre, 72-74 08017 Barcelona Tel no 0034-93-306 8113 Fax no 0034-93-414 5870	1996 9419	Rhinobovin Marker Viva	Pó e solvente para suspensão injectável 10 ⁵ DICT ₅₀ (min.) 10 ⁷ DICT ₅₀ (máx.) por dose	Intramuscular Intranasal	Frascos para injectáveis com 10 e 50 doses
IT	Bayer S.p.A. Viale Certosa 126 20156 Milano Tel no 0039-02-39781 Fax no 0039-02-3978 2303	1995 100401013 (10 doses) 100401025 (50 doses)	Bayovac IBR – Marker Vivum	Vacina viva, gE- negativa contra a rinotraqueíte infecciosa do bovino - IBR	Intranasal e/ou inoculação intramuscular	Frascos de vidro com 10 doses e 50 doses de produto liofilizado e frascos de vidro com solvente, 20 ml e 100 ml , respectivamente
IT	Hoechst Roussel Vet S.r.l. Piazzale Tur 5 20149 Milano Tel no 0039-02-345 4981 Fax no 0039-02-345 49826	1996 102186018 (10 doses) 102186020 (50 doses)	Rhinobovin Marker Attenuato	Vacina viva, gE- negativa contra a rinotraqueíte infecciosa do bovino - IBR	Intranasal e/ou inoculação intramuscular	Frascos de vidro com 10 doses e 50 doses de produto liofilizado e frascos de vidro com solvente, 20 ml e 100 ml, respectivamente

PT	Hoechst Roussel Vet. Products Para Saúde Animal Ldc. Estrada Nacional No. 249 Km 14,2 Apartado 144 2626 Mem Martins Codex Tel no 351-21-9269883/9269711 Fax no 351-21-9202231	Autoridade nacional 2.8.96 No. 552/96 Dev	Rhinobovin viva Marcada	Herpes vírus Bov Tipo 1 (Min) 10 ⁵ DICT ₅₀ Estirpe Dicivac do Virus IBR gE – (máx.) 10 ⁷ DICT ₅₀	Intranasal Intramuscular	Frascos para injectáveis de 10 e 50 doses
IR	Bayer Ireland Ltd., Chapel Lane, Swords, Co. Dublin, Irlanda Tel no 353-1-8132222 Fax no 353-1-8132288	Licença n° AR8/005/01+02 Data de emissão 19/01/98 Válida até 27/09/99	Bayovac IBR – Marker Vivum	Herpes vírus bovino tipo 1 10 ⁵ TCID ₅₀ Vírus IBR Marcado, gE-negativo 10 ² TCID ₅₀ Vacina viva liofilizada com diluente para reconstituição	Intranasal e/ou intramuscular	Frascos de vidro com 10 ou 50 doses + frascos de vidro contendo 20 ml e 100 ml de água estéril para injectáveis.

ANEXO III

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO IMUNOLÓGICO

RHINOBOVIN Viva Marcada

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA (POR DOSE = 2 ML)

Princípio activo :

Vírus Herpes Bovino, tipo 1 (BHV-1)	mín. $10^{5.0}$ DICT ₅₀
estirpe Difivac (Vírus IBR-Marcado, gE-negativo), vírus vivo modificado (atenuado)	máx. $10^{7.0}$ DICT ₅₀

Adjuvantes :

Não aplicável

Lista de excipientes :

Estabilizadores :

Dextrano 60	4,8 mg
Glicina	1,2 mg

Estabilizador do pH :

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

3. FORMA FARMACÊUTICA

Produto liofilizado, de cor amarelada e veículo para a suspensão (água para injectáveis), líquido límpido incolor para administração intranasal e/ou intramuscular.

4. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

4.1 Propriedades do princípio activo

O Vírus Herpes Bovino, tipo 1 (BHV-1), estirpe Difivac (Vírus IBR-Marcado, gE-negativo), foi atenuado por múltiplas passagens em culturas celulares de bovino. Após passagens sucessivas em culturas celulares de bovino, conseguiu isolar-se uma estirpe de BHV-1 por purificações seriadas em placa única, que é desprovida de todo o código genético para a glicoproteína estrutural viral gE. Devido a esta neutralização genética, a glicoproteína gE está ausente em partículas virais da Rhinobovin Viva Marcada. Desta forma, é possível diferenciar claramente os vírus da vacina e os anticorpos respectivos das estirpes naturais ou anticorpos respectivos através do seu perfil genómico e de métodos serológicos, respectivamente. Os mutantes da neutralização-gE do BHV-1 são imunogénicos mas apresentam uma virulência reduzida.

4.2 – Propriedades imunológicas

A vacina confere imunidade, no bovino, contra o vírus da Rinotraqueíte Infecciosa do Bovino (IBR), caracterizada por sintomas clínicos respiratórios. Após a infecção, regista-se uma redução significativa da intensidade e duração dos sintomas clínicos bem como do título e duração da excreção do vírus. À semelhança do que se verifica com outras vacinas, a vacinação poderá não evitar completamente, mas reduz efectivamente o risco de infecção. O produto induz anticorpos nos bovinos vacinados os quais são detectados no teste de sero-neutralização e em testes ELISA convencionais. Utilizando o kit de ensaio específico, é possível diferenciar estes anticorpos devido à ausência de anticorpos contra a gE dos animais infectados com vírus naturais ou de animais vacinados com vacinas convencionais.

5. PROPRIEDADES CLÍNICAS

5.0 Espécies a que se destina

Bovino

5.1 Indicações de utilização

Para imunização activa contra o vírus da Rinotraqueíte Infecciosa do Bovino (IBR), caracterizada por sintomas respiratórios. Os animais vacinados podem diferenciar-se dos animais infectados, espontaneamente, devido à neutralização do marcador, salvo se tiverem sido previamente vacinados com uma vacina convencional ou sofrido uma infecção espontânea.

5.2 Contra-indicações

Devem ser excluídos da vacinação os animais doentes e os animais fortemente infestados por parasitas.

5.3 Efeitos secundários

Quando administrado por via parentérica e, em casos muito raros, pode ocorrer, no local da inoculação, edema ligeiro e transitório. Na sequência de administração intranasal, pode ocorrer, em casos raros, ligeira rinorreia serosa de natureza transitória.

5.4 Precauções especiais de utilização

Nenhumas

5.5 Utilização durante a gestação e lactação

Nenhumas precauções especiais

5.6 Interação com outros medicamentos

Deve evitar-se a administração de substâncias imunodepressoras, i.e., corticóides, no período de 7 dias antes e após a vacinação pois poderão afectar o desenvolvimento da imunidade.

Os produtos sensíveis ao interferão não devem ser administrados por via intranasal no período de 5 dias após a vacinação intranasal.

5.7 Dosagem e modo de administração

A dose a utilizar nos animais com mais de 2 semanas de idade é de 2 ml da vacina reconstituída para administração intranasal e/ou intramuscular. A vacina pode ser administrada por via intramuscular e via intranasal. A dose a utilizar nos animais com mais de 2 semanas de idade é de :

- 2 ml i.m.
- 1 ml i.n. em cada narina (2 ml)

O produto liofilizado deve ser reconstituído imediatamente antes de usar. Para preparação da vacina para inoculação, transferir aproximadamente um quarto do veículo para o liofilizado utilizando uma seringa estéril, misturar e voltar seguidamente a transferir para o restante veículo. As agulhas e seringas utilizadas na administração da vacina não devem ser esterilizadas com desinfectantes químicos, uma vez que estes podem afectar a eficácia da vacina.

A vacina é administrada em condições assépticas por via intramuscular (2 ml) ou pulverizada nas narinas (1 ml por narina durante a inspiração) utilizando a cânula de nebulização contida na embalagem. Após ressuspensão, a eficácia da vacina permanece inalterada, nos casos em que o produto é extraído em condições de esterilidade e a vacina é mantida em frigorífico durante um período máximo de 8 horas.

O esquema de vacinação consiste numa primo-vacinação e em revacinações.

Primo-vacinação :

Duas injeções de 1 dose (2 ml), administradas a intervalos de 3-5 semanas.

Revacinação :

1 dose (2ml) administrada a intervalos de 6 meses.

Os vitelos podem ser vacinados a partir das 3 semanas de idade, independentemente dos seus anticorpos maternos. A primeira vacinação deve ser administrada por via intranasal, enquanto que a segunda vacinação é efectuada por via intramuscular. Estes animais devem ser submetidos à primeira revacinação aos 6 meses de idade.

Bovinos a partir dos 3 meses de idade – por ex., novilhos de engorda, bovinos de carne, novilhas em gestação ou vacas – são vacinados através de duas inoculações intramusculares a intervalos de 3-5 semanas. Desta forma obtém-se imunidade durante um período de 6 meses. As revacinações são realizadas de seis em seis meses. Os bovinos de carne e os novilhos de engorda são vacinados, de preferência, imediatamente antes da sua estabulação ou transferência para novos grupos de engorda.

Para estimulação da imunidade local, os animais infectados por IBR ou os animais em risco de infecção – incluindo animais em gestação – recebem a sua primeira vacinação por via intranasal e a revacinação por via intramuscular.

Recomenda-se a vacinação de todos os animais de uma exploração.

5.8 Sobredosagem

Não registada

5.9 Advertências especiais por espécie de destino

Nenhumas

5.10 Intervalo de segurança

Nulo

5.11 Precauções especiais de segurança a adoptar pela pessoa que manipula o produto

Nenhumas

6. PROPRIEDADES FARMACÊUTICAS

6.1 Incompatibilidades

Não registadas

6.2 Prazo de validade

6.2.1 Produto não aberto

30 meses após a data de fabrico

6.2.2 Recipientes perfurados

Após reconstituição, a eficácia da vacina mantém-se durante um período máximo de 8 horas quando o produto é extraído em condições assépticas e a vacina é mantida em frigorífico.

6.3 Precauções especiais de conservação

Armazenar a temperaturas compreendidas entre +2°C e +8°C (frigorífico), protegido de congelação, do calor e da luz.

6.4 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos de vidro de 20 ml (10 doses) e 100 ml (50 doses) de produto liofilizado e frascos de vidro contendo 20 ml e 100 ml de veículo para suspensão, respectivamente.

6.5 Precauções especiais relativas à eliminação do produto não utilizado ou dos seus resíduos

Não registadas. As embalagens vazias e o produto não utilizado devem ser destruídos de acordo com os requisitos nacionais.

7. PROIBIÇÃO DE VENDA, FORNECIMENTO E/OU UTILIZAÇÃO

8. NOME E MORADA DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

9. NÚMERO(S) NO REGISTO COMUNITÁRIO DE MEDICAMENTOS

10. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO

11. DATA DA REVISÃO DO TEXTO