

BILAGA 1

EMEA:S VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EMEA:S VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN

I början av 1999 rapporterade Nederländerna att det dykt upp problem på fältet åtföljda av hög dödlighet bland nötkreatur. Fallen misstänktes i första hand vara kopplade till Bayovac IBR Marker Vivum och senare även till Rhinobovin Marker Vivum. Båda produkterna har olika namn på grund av att de säljs parallellt, men har likadan sammansättning. Den 9 mars 1999 slog Nederländerna larm till samtliga medlemsstater. Även Italien rapporterade ett konkret fall som misstänktes höra samman med Rhinobovin Marker Vivum.

De första officiella konkreta fallen som rapporterades i Nederländerna (12-13 besättningar) sattes i samband med en tillverkningsats av Bayovac IBR Marker Vivum (WG4622) och denna tillverkningsats var den enda sats Bayovac IBR Marker Vivum som såldes i Nederländerna vid det tillfället. Det enda rapporterade fall som observerats på fältet i något annat EU-land (Italien) misstänktes höra samman med en sats Rhinobovin Marker Vivum (02U056). Båda fallen härstammade från samma vaccinbulk (77/V4392).

Konkreta fall som senare rapporterades i Nederländerna ("case 2") misstänktes vara kopplade till andra tillverkningsatser av Bayovac IBR-Marker Vivum och Rhinobovin Marker Vivum, som inte kom från denna vaccinbulk. CVMP beslöt emellertid den 9 november 1999, att bevisen för ett sammanhang mellan dessa "case 2"-reklamationer och ämnet för det ursprungliga hänskjutandet var osäkra och att CVMP:s yttrande skall begränsas till det ursprungliga hänskjutandet.

ÖVERSIKT AV DE ANALYTISKA ASPEKTERNA

Polymeraskedjereaktionen (PCR) för provning av råmaterial är ingående beskriven i ett standardförfarande (SOP). Valideringen av PCR-metoden (känslighet, specificitet och reproducerbarhet) tillhandahölls. Den ursprungliga peroxidanalysen (IPLA) är ingående beskriven i en SOP och tillfredsställande validerad.

På grund av den begränsade tillgängligheten* på master seed virus (MSV) och master cell seed (MCS), var det endast working seed virus (WSV) och working cell seed (WCS) i Bayovac IBR Marker Vivum och Rhinobovin Marker Vivum som provades på nytt för att kontrollera frånvaron av BVD-virus med polymeraskedjereaktion. Ingen kontamination av WSV ELR522M1D och WCS-ELR510A125/WCS-ELR510A127 med BVD-virus påträffades. Man fann att MSV, WSV, MCS och WCS kunde uteslutas som källa till att vaccinet kontaminerats med BVD-virus.

De ingående ämnena av biologiskt ursprung som används vid tillverkningen av Bayovac IBR Marker Vivum och Rhinobovin Marker Vivum är fetalt kalvserum och trypsin. Det trypsin som används vid tillverkningen inkuberas under pH 2 och gammabestrålas dessutom. Uppgifter om undersökningen av tillverkningsatser med fetalt kalvserum presenterades.

En tillverkningsats med kalvserum HyClone AFA4774 undersöktes tidigare och intygades vara fri från BVD-virus enligt EU:s riktlinjer och USA:s federala bestämmelser. Den förnyade utvärderingen avslöjade emellertid att närvaron av en tämligen hög grad av BVD-antikroppar i detta serum dolde närvaron av kontaminerande BVD-virus och begränsade dess förökning. Genom användning av FPLC-preparation och ultrafiltrering för att koncentrera virus och eliminera antikroppar upptäcktes BVD-virus typ 1 och 2 i denna tillverkningsats. Denna serumsats användes för att framställa två satser production seed virus (PSV), V4602 och P1641, och sex satser production cell seed (PCS): samtliga används för framställning av vaccinerna.

* En stor del av de olika master cell seed (MCS), working cell seed (WCS) och master seed virus (MSV) användes i ett forskningsprojekt.

Vid framställningen av vaccinbulk 77/V4392 från vilken sats WG4622, dess systemsatser med Bayovac IBR-Marker Vivum och Rhinobovin Marker Attenuato sats 02U056 kommer, användes PSV P1641 och PCS V4028.

Inget annat serum än fetalt kalvserum används vid tillverkningen.

Flödesdiagram över framställning och provning av Bayovac IBR-Marker Vivum sats WG4622 och vaccinbulk 77/V4392 presenterades. Ursprunglig dokumentation över tillverkningssatserna överlämnades.

Möjligheten till BVD-korskontamination i allmänhet undersöktes, men ansågs högst osannolik. Produktionen av IBR Marker Vivum och BVD-vaccinvirus typ 2 sammanträffade emellertid tidsmässigt, även om den ägde rum i olika, näraliggande enheter med olika personal. Sekvensen hos BVD-vaccinvirus typ 2 tycktes skilja sig från de BVD-virus typ 2 som kontaminerade Bayovac IBR Marker Vivum, ett BVD-virus typ 2 från ett första holländskt konkret fall och ett referens-BVD-virus.

Dessutom tillverkas uteslutande inaktiverade produkter på tillverkningsplatsen. vaccinerna Bayovac IBR Marker inactivatum/Rhinobovin Marker inactivatum, Baypamune och ett vaccin mot mul- och klövsjuka. Den inaktiveringsprocedur som används för alla dessa produkter är densamma som för Bayovac IBR Marker Vivum/Rhinobovin Marker Vivum och denna procedur utvärderades när det gällde BVD-virus.

Det standardförfaranden som beskriver isolerings- och hygienåtgärder som skall vidtas på tillverkningsenheterna på tillverkningsplatsen för att undvika BVD-korskontaminering överlämnades.

Den fullständiga rapporten från den senaste officiella inspektionen för god tillverkningssed (13.7.1998) lades fram. Inspektörernas rekommendationer följdes omedelbart eller enligt ett överenskommet tidsschema.

De externa konsulternas fullständiga rapporter (15.4/4.6.1999) överlämnades. De externa konsulternas rekommendationer genomfördes också.

Originaldokument beträffande kvalitetsprovning av Bayovac IBR Marker Vivum, tillverkningsats WG4622 och vaccinbulk 77/V4392 överlämnades.

Standardförfarandena för kvalitetsprovningen av tillverkningssatserna av vaccin överlämnades.

Resultaten av provningen av förekomst av BVD-virus i alla tillverkningssatser av Bayovac IBR Marker Vivum- och Rhinobovin Marker Vivumvaccin överlämnades.

Följande tillverkningsatser av Bayovac IBR Marker vivum och motsvarande Rhinobovin Marker vivum innehöll BVD-virus:

Bayer sats nr	Hoechst Roussel Vet sats nr	Kontamination	Ung. mängd BVD-virus per dos bestämd genom	
			PCR	IPLA
Bulk 77/V4392				
WG4622		BVD-virus typ 2	10 ^{4,9}	10 ²
VE4456	U056	BVD-virus typ 2	10 ^{5,2}	ej påvisbart
Andra bulkar				
TV 3294		BVD-virus typ 1	10 ^{1,6}	1*
TW3391	B045	BVD-virus typ 1	10 ^{1,6}	1*
TX3607		BVD-virus typ 1	10 ^{0,6}	1*
VB3914	U050	BVD-virus typ 1	10 ^{1,6}	1*
VB3915		BVD-virus typ 1	10 ^{1,6}	1*

VB4046		BVD-virus typ 1	10 ¹	1*
VD4331		BVD-virus typ 1	Mindre än 1	1*
VE4422		BVD-virus typ 1	10 ^{1,6}	1*

* viruset har endast isolerats från koncentrerade prover.

De kalvar som användes i säkerhetsprovningen kom från en besättning som var garanterat fri från IBR och denna besättning vaccinerades rutinmässigt mot BVD. Den europeiska farmakopén kräver inte provning av BVD-virus eller antikroppar hos de djur som används vid säkerhetsprovning av slutprodukten av levande IBR-vacciner.

Användningen av nötkreatur med låg halt antikroppar mot BVD-virus vid säkerhetsprovning av slutprodukten Bayovac IBR Marker Vivum och Rhinobovim Marker Vivum var befogad. Erfarenheten har visat att kalvar som vid ELISA-test inte visat sig ha några antikroppar mot BVD-virus kan ha en låg ($\leq 1:16$) titer virusneutraliserande antikroppar mot BVD-virus. Icke desto mindre anses sådana kalvar vara helt mottagliga för BVD-virusinfektion.

Sammanfattningsvis är CVMP överens om att säkerhetsproblemen på fältet troligast orsakats av att kontaminerat fetalt kalvserum använts vid tillverkningen, vilket kan bero på att den inaktiveringsprocedur som tillämpats varit olämplig, en procedur som därför förtjänar särskild uppmärksamhet. Den aktuella kvalitetskontrollen tycks inte räcka till för att upptäcka BVD-virus. Ytterligare kvalitetskontroller med PCR och IPLA för att upptäcka BVD-virus anses vara nödvändiga.

Tillverkaren föreslår följande huvudsakliga ändringar:

- Genomförande av en extern inspektionskonsults rekommendationer.
- Tillägg av PCR och IPLA för upptäckt av BVD-virus (enligt beskrivning i bilaga 40 (SO D-127) och bilaga 35 (SO D-076) till svaren på de kvarvarande frågor som sändes till EMEA den 28 september 1999).
- Ytterligare sökning efter BVD-virus och antikroppar före gammabestrålning av det fetala kalvserum som skall användas vid tillverkningen (enligt beskrivning i bilaga 47 (SP-017) och bilaga 33 (SO D-020) till svaren på de kvarvarande frågor som sändes till EMEA den 28 september 1999).
- Fastställande av ny production seed virus och production cell seed fria från BVD-virus.
- Utvidgning och intensifiering av kvalitetskontrollen av frånvaron av BVD-virus på olika nivåer i tillverkningsprocessen (produktionsvirus, produktionsceller, bulkvaccin, färdig produkt) (enligt beskrivning i bilaga 37 (SO D-107) och i enlighet med bilaga 44 (FC-IBML) till svaren på de kvarvarande frågor som sändes till EMEA den 28 september 1999).
- Användningen av BVD-mottagliga nötkreatur i säkerhetsprovningen av tillverkningssatsen (enligt beskrivning i bilaga 39 (SO D-123) till svaren på de kvarstående frågor som sändes till EMEA den 28 september 1999).

Tre representativa tillverkningssatser av vaccinet Bayovac IBR-Marker Vivum omfattande working seed virus, det nya production seed virus, working cell seed, det nya production cell seed och det fetala kalvserumet tillverkades och provades i enlighet med de föreslagna ändringarna. Resultaten av kvalitetskontrollprovningen följde kraven. Inget BVD-virus upptäcktes i något skede av framställningsprocessen. BVD-virusgenomhalten visade en klar nedgång under loppet av framställningsprocessen. Ingen indikation på ökning av BVD-virus påträffades således.

Testresultat:

Fetalt kalvserum γ-bestrålat (25 – 42 kGy)			
serum	Resultat		
testparametrar	gränser	parti nr: V3852	parti nr: P2233
sterilitet	ingen mikrobiell växt	ingen mikrobiell växt	ingen mikrobiell växt

främmande ämnen	inga påvisbara främmande ämnen	inga påvisbara främmande ämnen	inga påvisbara främmande ämnen
cytopatisk effekt (cpe)	ingen påvisbar cpe	ingen påvisbar cpe	ingen påvisbar cpe
hemadsorption (ha)	ingen påvisbar ha	ingen påvisbar ha	ingen påvisbar ha
BVD-virus/IPLA	negativ	negativ	negativ
BVD-virus/PCR	sist positiv vid spädning 10^{-3}	sist positiv vid 10^{-3}	sist positiv vid 10^{-3}
mykoplasma	ingen påvisbar mykoplasma	ingen påvisbar mykoplasma	ingen påvisbar mykoplasma
tillväxtstimulans	skall uppfyllas	uppfyllt	uppfyllt
BVD-virus typ 1 antikroppar	< 1:16	< 1:2	< 1:2
BVD-virus typ 2 antikroppar	< 1:16	< 1:3,5	< 1:2

Production Cell Stock (PCS)				
testparametrar	gränser	parti nr: X5737	parti nr: X5883	parti nr: X5958
mikroskopisk inspektion	typisk för MDBK-celler	uppfyllt	ingen uppgift	
sterilitet	ingen mikrobiell växt	ingen mikrobiell växt	ingen mikrobiell växt	ingen mikrobiell växt
mykoplasma	ingen påvisbar mykoplasma	ingen påvisbar mykoplasma	ingen påvisbar mykoplasma	ingen påvisbar mykoplasma
främmande ämnen	inga påvisbara främmande ämnen	inga påvisbara främmande ämnen	inga påvisbara främmande ämnen	inga påvisbara främmande ämnen
cytopatisk effekt (cpe)	Ingen påvisbar cpe	Ingen påvisbar cpe	ingen påvisbar cpe	ingen påvisbar cpe
hemadsorption (ha)	ingen påvisbar ha	ingen påvisbar ha	ingen påvisbar ha	ingen påvisbar ha
BVD-virus/IPLA	negativ	negativ	negativ	negativ
BVD-virus/PCR	sist positiv vid spädning 10^{-4}	sist positiv vid 10^{-4}	sist positiv vid 10^{-1}	sist positiv vid 10^{-1}
virustiter (lg TCID ₅₀ /ml)	≥ 7.0	ingen uppgift	8.45	8.4

RESULTAT BETRÄFFANDE TILLVERKNINGSSATSER AV LÄKEMEDLET				
	Gränser	Sats nr 990811	Sats nr 990801	Sats nr 990810
Säkerhet	2/2 kalvar bra	uppfyllt	uppfyllt	uppfyllt
Identitet	Komplett neutralisering	uppfyllt	uppfyllt	uppfyllt
Främmande ämnen	Ingen påvisbar cpe Ingen hemadsorption Inget levande BVD-virus påvisbart	Uppfyllt Uppfyllt Inget levande BVD-virus påvisbart	Uppfyllt Uppfyllt Inget levande BVD-virus påvisbart	Uppfyllt Uppfyllt Inget levande BVD-virus påvisbart

BVD-virus PCR	Sist positiv vid spädning 10^{-2}	Sist positiv vid spädning 10^{-1}	sist positiv vid spädning 10^{-1}	Sist positiv vid spädning 10^{-1}
Mykoplasma	Ingen påvisbar mykoplasma	Ingen påvisbar mykoplasma	Ingen påvisbar mykoplasma	Ingen påvisbar mykoplasma
Sterilitet	Ingen mikrobiell växt	Ingen mikrobiell växt	Ingen mikrobiell växt	Ingen mikrobiell växt
Virustiter (TCID ₅₀ /injektionsflaska) för styrka*	*10-dosflaska $10^{6.5} - 10^{8.0}$ *50-dosflaska $10^{7.2} - 10^{8.7}$	$10^{7.0}$	$10^{7.8}$	$10^{6.9}$
Virustiter (TCID ₅₀ /dos)	$10^{5.5} - 10^{7.0}$	$10^{6.0}$	$10^{6.8}$	$10^{5.9}$
Fuktighetsinnehåll	1 % - 3 %	2.15 %	1.9 %	1.8 %

De föreslagna ändringarna i framställning och kvalitetskontroll är utvärderade till fullo och anses tillräckligt validerade.

ÖVERSIKT AV SÄKERHETSASPEKTERNA

Sevenserna i ett BVD-virus typ 2 som ingår som kontaminerande ämne i Bayovac IBR-Marker Vivum och ett BVD-virus typ 2 i de första holländska fall som observerats på fältet befanns stämma helt och hållet med varandra.

Slående kliniska sjukdomstecken var i de flesta typiska och allvarliga konkreta fallen aptitbrist, sjunkande laktation, feber, näsflöde, diarré och dödlighet. Vid post mortem-undersökning rapporterades inga makroskopiska eller specifika lesioner eller sådana som tyder på bovin virusdiarré (BVD).

Kliniska karakteristika hos de första konkreta fallen skulle kunna reproduceras genom vaccination av mottaglig nötkreatur med den kontaminerade tillverkningsatsen av vaccinet i fråga.

Den holländska jordbruks- och trädgårdsorganisationen (Land- en Tuinbouw-Organisatie, LTO) har anmodat ungefär 45 000 boskapsbönder att till "Gezondheidsdienst" (GD) rapportera alla djurhälsoproblem som uppkommer efter IBR-vaccinationen. Antalet rapporterade fall steg till ungefär 7 000. Av dessa fall har hittills endast sex gått vidare från LTO till Bayer eller Hoechst.

Det föreligger inget BVD-virusisolat från de sistnämnda konkreta fallen. I 40 undersökta tillverkningsatser av Bayovac IBR Marker Vivum som kommer från en annan vaccinbulk än 77/V4392 har en IPLA-analys avslöjat att sju kan vara kontaminerade med BVD-virus (< 10 viruspartiklar per injektionsflaska: endast efter ytterligare en passage på cellkultur). Dessa tillverkningsatser misstänks höra samman med de senare konkreta fallen i Nederländerna ("case 2"). Vaccination med 50 doser från en sådan kontaminerad tillverkningsats av vaccinet i fråga ledde inte till någon infektion hos mottaglig nötkreatur.

Allvarliga läkemedelsbiverkningar rapporterades i 451 konkreta fall i Nederländerna. Endast omkring 5 % av fallen utvärderades som om de hade en "trolig/möjlig koppling" till IBR Marker Vivum eller Rhinobovin Marker Vivum. De övriga fallen klassificerades som "troligtvis ingen koppling". En utvärdering som utfördes av veterinärer på berörda gårdar visade att det ofta inte förelåg några uppgifter som kunde stödja att det fanns en koppling till vaccinerna eller också ville lantbrukarna inte lämna ut dem.

En oberoende expert utvärderade hälsosituationen på gårdar där djur vaccinerats med Bayovac IBR Marker Vivum och Rhinobovin Marker Vivum och jämförbara gårdar där nötkreaturen inte IBR-vaccinerats. Sjukdomsproblemen på båda grupperna av gårdar var jämförbara.

Enligt en oberoende kommitté med internationella BVD-expertter är det svårt att utvärdera möjligheten att nötkreatur som vaccinerats med IBR-vaccin kontaminerat med ett litet antal levande BVD-virus drabbas av sjukdom, eftersom det finns flera olika faktorer som avgör om BVD bryter ut eller ej.

CVMP beslöt emellertid den 9 november 1999, att bevisen för en koppling mellan dessa "case 2"-fall och ämnet för det ursprungliga hänskjutandet var osäkra och att CVMP:s yttrande skall begränsas till det ursprungliga hänskjutandet.

SKÄL TILL ATT FÖRORDA ÄNDRINGARNA I GODKÄNNANDENA FÖR FÖRSÄLJNING:

Med beaktande av följande:

- Kommittén beaktade det hänskjutande som gjorts enligt artikel 23a. 2 i rådets direktiv 81/851/EEG i dess senaste lydelse angående säkerhetsfrågor kopplade till användningen av de läkemedel som återfinns i bilaga II till yttrandet.
- Kommittén ansåg att säkerhetsproblemen troligast härrörde från kontaminerat fetalt kalvserum som använts vid tillverkningen.
- Kommittén ansåg att särskild uppmärksamhet måste fästas vid den inaktiveringsprocess som används vid bestrålning av fetalt kalvserum och det därför krävs ytterligare garantier för att säkerställa att γ -bestrålning av fetalt kalvserum utförs i linje med europeiska bestämmelser.
- Kommittén ansåg att den aktuella kvalitetskontrollen inte har räckt till för att upptäcka BVD-virus.
- Kommittén ansåg att det krävs ändringar i BVD-virusprovning.
- Kommittén höll med om de ändringar som föreslagits av innehavarna av godkännandet för försäljning för att minska risken för kontamination och öka sannolikheten för upptäckt av all eventuell kontamination med BVD-virus.
- Kommittén utvärderade uppgifterna från kvalitetskontrollerna av de tre representativa tillverkningsstadierna som tillverkats i enlighet med de föreslagna åtgärderna och ansåg att de nya kvalitetskontrollproverna validerats i tillräcklig mån.
- Kommittén enades om att de föreslagna ändringarna ger nödvändig försäkran om att risken för BVD-viruskontamination av slutprodukterna är försumbar.
- Kommittén beaktade bristen på uppgifter beträffande de allvarliga biverkningar som rapporterades i en andra omgång i Nederländerna ("case 2") och beslöt att bevisen som kopplar

dessa fall till ämnet för det ursprungliga hänskjutandet var osäkra och att CVMP:s yttrande kommer att begränsas till det ursprungliga hänskjutandet.

CVMP förordar de ändringar av godkännandena för försäljning för samtliga produkter i bilaga II så att de omfattar de nya helt utvärderade polymeraskedjereaktionen och peroxidasimmunanalysen, den ytterligare screening av fetalt kalvserum för BVD-virus och antikroppar, utvidgning och intensifiering av kvalitetskontrollen av frånvaro av BVD-virus på olika tillverkningsnivåer och användningen av BVD-mottagliga nötkreatur vid säkerhetsprovning av tillverkningssatser..

Innehavarna av godkännandet för försäljning skall sända exakt samma dokumentation till de nationella behöriga myndigheterna (särskilt SP-017, SO D-20, SO D-107, SO D-076, SO D-127, SO D-123 och FC-IBM som utvärderades till fullo och ansågs tillräckligt validerade av CVMP för att stödja de rekommenderade förändringarna) så att motsvarande ändringar införs i de nationella godkännande för försäljning.

Dessutom skall tillverkaren garantera att inaktiveringsmetoderna av allt fetalt kalvserum som används för tillverkning virusstammar (virus seeds), cellstammar (cell seeds) och färdiga produkter för samtliga produkter i bilaga II helt och hållet uppfyller kraven i den europeiska farmakopén och EU:s riktlinjer "General requirements for the production and control of live mammalian bacterial and viral vaccines for veterinary use" (del 7 of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union). Tillverkaren skall därför före den 15 april 2000 till CVMP inlämna data från valideringsstudier av γ -bestrålning av fetalt kalvserum som används vid tillverkningsprocessen och som 1) visar minskning av BVD-virus med minst 10^6 och 2) fastställa serumets exakta bestrålningsdos.

BILAGA II

**FÖRTECKNING ÖVER LÄKEMEDLENS NAMN, INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE
FÖR FÖRSÄLJNING, LÄKEMEDELFORMER, ADMINISTRERINGSSÄTT,
FÖRPACKNINGAR OCH FÖRPACKNINGSTORLEKAR I MEDLEMSSTATERNA**

Medlems stat	INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING	Godkännandeår + -nummer	Produktnamn	Styrka (mg)/ Läkemedelsform	Administreringsätt	Förpackningsstorlek/ emballage
	Företagets namn och adress					
UK	Bayer AG Entwicklung PZII D-51368 Leverkusen Tyskland Tfn (49-2173) 38 42 44 Fax (49-2173) 38 34 79	1999 10.2.99 Vm04895/4001	Bayovac IBR – Marker Vivum	Bovine Herpes Type I IBR Marker Virus gE Neg 10 ⁵ TCID ₅₀ (min) - 10 ⁷ TCID ₅₀ (max) Frystorkat levande virusvaccin med förtunningsmedel för beredning	Intranasal eller/och intramuskulär	10- eller 50- dosglasflaskor + glasflaskor med 20 ml och 100 ml sterilt vatten för injektion
DE	Bayer AG Geschäftsbereich Tiergesundheit 51368 Leverkusen Tfn 02173-38 42 44 Fax 02173-38 34 79	1994 496a/93	Bayovac IBR – Marker Vivum	Pulver till injektionsvätska (frystorkat) + suspension	Intramuskulär eller intranasal	Glasinjektionsflaska 10 doser, 50 doser
DE	Hoechst Roussel Vet Vertriebs GmbH Feldstraße 1a 85716 Unterschleißheim Tfn 089-31 00 60 Fax 089-31 00 62 28	1995 37a/95	Rhinobovin Marker lebend	Pulver till injektionsvätska (frystorkat) + suspension	Intramuskulär eller intranasal	Glasinjektionsflaskor 10 doser, 50 doser
NL	Bayer B.V. Animal Health Energieweg 1 - Postbox 80 3641 RT Mijdrecht Nederländerna Tfn 0297-28 06 66 Fax 0297-284165	1995 13 februari REGNL 8427	Bayovac IBR – Marker Vivum			20 ml och 100 ml (10, 50 doser)

NL (Medinne havare av godkännan de)	Hoechst Roussel Vet NV Charleroisesteenweg 111-113 1060 Brussel Belgien Tfn (32-2) 533 42 43 Fax (32-2) 533 43 55	1995 13 juni REGNL 8800	Rhinobovin Marker live		20 ml och 100 ml (10, 50 doser)
---	--	----------------------------	---------------------------	--	------------------------------------

LUX	Bayer Belgium s.a. 143, av. Louise B-1050 Bruxelles Tfn (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	Injicerbar lösning	10 doser + lösningsmedel 50 doser + lösningsmedel
BE	Bayer NV Division Animal Health Contact Belgium: Dr Gevaert Regulatory Affairs Manager Benelux or Dr D'hoore (Bayer Animal Health Belgium) Tfn (32-2) 535 88 37/(32-2) 535 66 47 Fax (32-2) 537 36 61	1995 187IS278F17	Bayovac IBR – Marker Vivum	Live, gE-deleted vaccin against IBR infectious bovine rhinotracheitis		20 ml (10 doser) 100 ml (50 doser)
BE (Medinne havare av godkännan de)	Hoechst Roussel Vet N.V. Benelux Contact Germany: Dr Kretzdorn Tfn (49-2173) 38 42 44 Fax (49-2173) 38 34 79 Contact Belgium: Dr Lens General Manager Hoechst Roussel Vet NV Benelux Tfn (32-2) 533 42 43 Fax (32-2) 533 43 55	1995 1293IS43F17	Rhinobovin Marker live	Live, gE-deleted vaccin against IBR infectious bovine rhinotracheitis		20 ml (10 doser) 100 ml (50 doser)

ES	Quimica Farmaceutica Bayer, S.A (Division TG) C/Calabria, 268 Barcelona 08080 Tfn (34-93) 495 65 00 Fax (34-93) 322 54 13	1994 9381	Bayovac IBR – Marker Vivum	Pulver och vätska till injektionsvätska, suspension 10 ⁵ DICT ₅₀ (Min) 107 DICT ₅₀ (Max) per dos	Intramuskulär Intranasal	Glasflaskor med 10 och 50 doser
ES	Hoechst Roussel Vet Ronda General Mitre, 72-74 08017 Barcelona Tfn (34-93) 306 81 13 Fax (34-93) 414 58 70	1996 9419	Rhinobovin Marker Viva	Pulver och vätska till injektionsvätska, suspension 10 ⁵ DICT ₅₀ (Min) 107 DICT ₅₀ (Max) per dos	Intramuskulär Intranasal	Glasflaskor med 10 och 50 doser
IT	Bayer S.p.A. Viale Certosa 126 20156 Milano Tfn (39-02) 397 81 Fax (39-02) 39 78 23 03	1995 100401013 (10 doser) 100401025 (50 doser)	Bayovac IBR – Marker Vivum	Live, gE-deleted vaccin against IBR infectious bovine rhinotracheitis	Intranasal och/eller intramuskulär inokulation	Glasflaskor med 10 doser och 50 doser med frystorkad produkt och glasflaskor med 20 ml och 100 ml vätska
IT	Hoechst Roussel Vet S.r.l. Piazzale Tur 5 20149 Milano Tfn (39-02) 345 49 81 Fax (39-02) 34 54 98 26	1996 102186018 (10 doser) 102186020 (50 doser)	Rhinobovin Marker Attenuato	Live, gE-deleted vaccin against IBR infectious bovine rhinotracheitis	Intranasal och/eller intramuskulär inokulation	Glasflaskor med 10 doser och 50 doser med frystorkad produkt och glasflaskor med 20 ml och 100 ml vätska

PT	Hoechst Roussel Vet Products Para Saude Animal Ldc. Estrada Nacional No. 249 Km 14,2 Apartado 144 2626 Mem Martins Codex Tfn (351-21) 926 98 83/926 97 11 Fax (351-21) 920 22 31	Nationell myndighet 2.8.96 No. 552/96 Dev	Rhinobovin viva Marcada	Herpes Virus Bov Tipo 1 (Min) 10^5 DICT ₅₀ Estirpe Dicivac do Virus IBR gE – (Max) 10^7 DICT ₅₀	Intranasal Intramuskulär	Glasflaskor med 10 och 50 doser
IR	Bayer Ireland Ltd., Chapel Lane, Swords Co. Dublin Irland Tfn (353-1) 813 22 22 Fax (353-1) 813 22 88	Licence No. AR8/005/01+02 Utfärdande datum 19/01/98 Förfalldatum 27/09/99	Bayovac IBR – Marker Vivum	Bovine Herpes Type I 10^5 TCID ₅₀ IBR Marker Virus gE Neg 10^2 TCID ₅₀ Frystorkat levande virusvaccin med förtunningsmedel för beredning	Intranasal eller/och intramuskulär användning	10- eller 50-dosglasflaskor + glasflaskor med 20 ml och 100 ml sterilt vatten för injektion

BILAGA III
PRODUKTRESUMÉ

1. DEN VETERINÄRMEDICINSKA PRODUKTENS NAMN

se Bilaga II

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Aktiv(a) substans(er)

Bovin Herpes Virustyp 1 (BHV-1)	min. $10^{5.0}$ TCID ₅₀
Difivacstam (IBR-markör, gE-negativ) modifierat levande (försvagat) virus	max. $10^{7.0}$ TCID ₅₀

Adjuvans(er)

Ej tillämpliga

Konstituenslista

Stabiliserare:

Dextran 60 4.8 mg

Glycin 1.2 mg

pH-stabilisator:

HEPES Na 1 mg

3. FARMACEUTISKT UTSEENDE

Frystorkat preparat, gulaktigt till vitt lyofilisat och lösningsmedel (aqua pro injectionem), klar färglös vätska för intranasal och/eller intramuskulär applicering

4. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

4.1 Farmakodynamik

Bovin Herpes Virus typ 1 (BHV-1), Difivacstam (IBR-markörvirus, gE-negativ) försvagades genom multipla omgångar av odling i bovina cellkulturer. Efter upprepad plaquerening i bovin cellkultur kunde en BHV-1 stam, som saknar den fullständiga genkoden för virusstrukturen glycoprotein gE, isoleras. På grund av denna genelimination saknas glycoproteinet gE i viruspartiklar från IBR-markörvaccin MLV. På så sätt kan virusvaccinet och antikropparna mot det klart särskiljas från allmänt förekommande virus eller antikroppar mot de sistnämnda genom respektive genuppsättningsprofil och genom serologiska metoder. BHV-1 gE-eliminerade mutanter är immunogena men uppvisar reducerad virulens.

4.2 Immunologiska egenskaper

Vaccinet ger immunitet hos kreatur mot kliniska luftvägssymptom orsakade av Infektiöst Bovin Rinotracheitvirus. Efter infektion minskar märkbart dels intensiteten och varaktigheten av kliniska symptom, dels den tid det tar att bryta ner viruset samt normalkoncentrationen. Liksom andra vacciner minskar en vaccination riskerna för infektion men förebygger den inte helt. Hos vaccinerad boskap bildar produkten antikroppar som spåras i serumneutraliseringstestet och i konventionella ELISA-tester. Tack vare bristen på antikroppar mot gE kan dessa antikroppar med hjälp av ett särskilt testkit ... särskiljas från antikroppar i djur smittade med allmänt förekommande virus eller i djur som vaccinerats med

konventionella vacciner.
Farmakoterapeutisk grupp: {grupp}, ATCvet kod: {kod}

5. KLINISK BESKRIVNING

5.0 Målgrupp

Boskap

5.1 Användning

För aktiv immunisering av boskap mot luftvägssymptom orsakade av Infektiöst Bovin Rhinotracheitisvirus (IBR). Vaccinerad boskap kan genom markörelimineringen särskiljas från djur som infekterats av allmänt förekommande virus, såvida denna boskap inte redan tidigare vaccinerats med konventionellt vaccin eller smittats.

5.2 Kontraindikationer

Sjuk boskap och boskap som angripits svårt av parasiter bör inte vaccineras.

5.3 Biverkningar

Vid parenteral vaccination kan i mycket sällsynta fall en mindre övergående svullnad uppstå på vaccinationsstället. Som en följd av intranasal vaccination kan en lätt, övergående, serös nasal flytning i sällsynta fall uppstå.

5.4 Särskilda föreskrifter för användning

Inga

5.5 Dräktighet och digivning

Inga försiktighetsåtgärder krävs.

5.6 Interaktion med andra veterinärmedicinska produkter och andra former av interaktion

Immunosuppressiva substanser, d.v.s. kortikosteroider, bör undvikas under 7 dagar före och efter vaccination eftersom det kan försämra immunitetsutvecklingen.

Interferonkänsliga preparat bör inte ges intranasalt på 5 dagar efter intranasal vaccinering.

5.7 Dosering och administreringsmetod

Doseringen för kreatur äldre än 2 veckor, är 2 ml av det beredda vaccinet för intranasal och/eller intramuskulär vaccination.

Det frystorkade preparatet bör beredas strax före användning. För att bereda vaccinet för vaccination tillsätts ungefär en fjärdedel av lösningsmedlet i lyofilisatet med en steril injektionsspruta, blandas och återförs därpå till det resterande lösningsmedlet. Nålar och sprutor som används för att injicera vaccinet får ej steriliseras på kemisk väg, då detta kan försämra vaccinets verkan.

Vaccinet administreras aseptiskt intramuskulärt (2ml) eller sprayas i näsborrarna med hjälp av det spraymunstycke som medföljer förpackningen (1 ml per näsborre under inandning). Preparatet är verksamt i max. 8 timmar efter beredning om det hanteras aseptiskt och är kylt.

Vaccinationsschemat består av grundimmunisering och boostervaccinationer.

Grundimmunisering:

Två injektioner på 1 dos (2ml) vardera med 3 – 5 veckors mellanrum.

Boostervaccinationer:

1 dos (2 ml) med 6 månaders mellanrum.

Kalvar kan vaccineras från sin tredje levnadsvecka oberoende av moderns antikroppar. Den första vaccinationen måste administreras intranasalt medan den andra ges intramuskulärt. Dessa kalvar måste få sin första boostervaccination vid 6 månaders ålder.

Kreatur äldre än 3 månader, t.ex. gödkalvar, biffdjur, inklusive dräktiga kvigor och kor, ges två intramuskulära injektioner med 3 - 5 veckors mellanrum. Det ger 6 månaders immunitet. Booster vaccinationer ges var sjätte månad. Biffdjur och gödkalvar vaccineras helst strax innan de tas in för säsongen eller vid förflyttning till nya grupper.

För att stimulera immunitet i enskilda besättningar ges IBR-infekterad boskap eller boskap som riskerar att infekteras – däribland dräktig boskap – den första vaccinationen intranasalt och omvaccinationen ges intramuskulärt. Alla kreatur i en hjord bör vaccineras.

5.8 Överdosis

Ingen registrerad.

5.9 Särskilda varningar för varje målgrupp

Inga

5.10 Seponeringsperiod

Ingen

5.11 Särskilda försiktighetsåtgärder för den person som administrerar det veterinärmedicinska preparatet till djur

Inga

6. FARMACEUTISKA FAKTA

6.1 Inkompatibiliteter

Inga registrerade

6.2 Hållbarhet

6.2.1. Öppnat preparat:

30 månader

6.2.2. Öppnad förpackning:

Vaccinet är verksamt i max 8 timmar efter beredning om preparatet hanteras aseptiskt och vaccinet är kylt.

6.3 Lagring

Lagra vid +2°C till +8°C (kylt), skyddat mot frost, värme eller ljus.

6.4 Förpackning och innehåll

Glasflaskor med 10 och 50 doser frystorkat preparat samt glasflaskor med 20 ml respektive 100 ml lösningsmedel.

6.5 Särskilda åtgärder vid avfallshantering av oanvända veterinärmedicinska preparat eller sådant avfall som härrör sig från dylika preparat.

Inga registrerade. Särskilda krav enligt nationella föreskrifter.

7. FÖRBUD MOT FÖRSÄLJNING, ANSKAFFNING OCH /ELLER ANVÄNDNING

8. AUKTORISERAD MARKNADSFÖRARENS NAMN OCH ADRESS

9. NUMMER I LÄKEMEDELSVERKETS REGISTER ÖVER LÄKEMEDEL

10. FÖRSTA TILLSTÅNDSDATUM/FÖRNYELSE AV TILLSTÅND

11. DATUM FÖR OMARBETNING AV TEXTEN