

Příloha I

Seznam názvů, léková forma, síla veterinárního léčivého přípravku, zvířecí druhy, cesta podání, žadatel/držitel rozhodnutí o registraci v členských státech

Členský stát EU/EHP	Žadatel/držitel rozhodnutí o registraci	Název	Síla	Léková forma	Zvířecí druh	Způsob podání
Belgie	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgie	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Každá 2ml dávka obsahuje: Bovinní herpes virus typ 1 (BHV-1), kmen Difivac (gE-negativní) indukující geometricky průměrný titr sérumneutralizačních protilátek $\geq 5,5 \log_2$	Injekční emulze	Skot	Subkutánní podání
Bulharsko	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgie	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Každá 2ml dávka obsahuje: Bovinní herpes virus typ 1 (BHV-1), kmen Difivac (gE-negativní) indukující geometricky průměrný titr sérumneutralizačních protilátek $\geq 5,5 \log_2$	Injekční emulze	Skot	Subkutánní podání
Chorvatsko	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgie	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Každá 2ml dávka obsahuje: Bovinní herpes virus typ 1 (BHV-1), kmen Difivac (gE-negativní) indukující geometricky průměrný titr sérumneutralizačních protilátek $\geq 5,5 \log_2$	Injekční emulze	Skot	Subkutánní podání

Členský stát EU/EHP	Žadatel/držitel rozhodnutí o registraci	Název	Síla	Léková forma	Zvířecí druh	Způsob podání
Francie	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgie	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Každá 2ml dávka obsahuje: Bovinní herpes virus typ 1 (BHV-1), kmen Difivac (gE-negativní) indukující geometricky průměrný titr sérumneutralizačních protilátek $\geq 5,5 \log_2$	Injekční emulze	Skot	Subkutánní podání
Německo	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgie	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Každá 2ml dávka obsahuje: Bovinní herpes virus typ 1 (BHV-1), kmen Difivac (gE-negativní) indukující geometricky průměrný titr sérumneutralizačních protilátek $\geq 5,5 \log_2$	Injekční emulze	Skot	Subkutánní podání
Irsko	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgie	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Každá 2ml dávka obsahuje: Bovinní herpes virus typ 1 (BHV-1), kmen Difivac (gE-negativní) indukující geometricky průměrný titr sérumneutralizačních protilátek $\geq 5,5 \log_2$	Injekční emulze	Skot	Subkutánní podání

Členský stát EU/EHP	Žadatel/držitel rozhodnutí o registraci	Název	Síla	Léková forma	Zvířecí druh	Způsob podání
Itálie	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgie	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Každá 2ml dávka obsahuje: Bovinní herpes virus typ 1 (BHV-1), kmen Difivac (gE-negativní) indukující geometricky průměrný titr sérumneutralizačních protilátek $\geq 5,5 \log_2$	Injekční emulze	Skot	Subkutánní podání
Nizozemsko	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgie	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Každá 2ml dávka obsahuje: Bovinní herpes virus typ 1 (BHV-1), kmen Difivac (gE-negativní) indukující geometricky průměrný titr sérumneutralizačních protilátek $\geq 5,5 \log_2$	Injekční emulze	Skot	Subkutánní podání
Polsko	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgie	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Každá 2ml dávka obsahuje: Bovinní herpes virus typ 1 (BHV-1), kmen Difivac (gE-negativní) indukující geometricky průměrný titr sérumneutralizačních protilátek $\geq 5,5 \log_2$	Injekční emulze	Skot	Subkutánní podání

Členský stát EU/EHP	Žadatel/držitel rozhodnutí o registraci	Název	Síla	Léková forma	Zvířecí druh	Způsob podání
Portugalsko	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgie	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Každá 2ml dávka obsahuje: Bovinní herpes virus typ 1 (BHV-1), kmen Difivac (gE-negativní) indukující geometricky průměrný titr sérumneutralizačních protilátek $\geq 5,5 \log_2$	Injekční emulze	Skot	Subkutánní podání
Rumunsko	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgie	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Každá 2ml dávka obsahuje: Bovinní herpes virus typ 1 (BHV-1), kmen Difivac (gE-negativní) indukující geometricky průměrný titr sérumneutralizačních protilátek $\geq 5,5 \log_2$	Injekční emulze	Skot	Subkutánní podání
Slovinsko	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgie	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Každá 2ml dávka obsahuje: Bovinní herpes virus typ 1 (BHV-1), kmen Difivac (gE-negativní) indukující geometricky průměrný titr sérumneutralizačních protilátek $\geq 5,5 \log_2$	Injekční emulze	Skot	Subkutánní podání

Členský stát EU/EHP	Žadatel/držitel rozhodnutí o registraci	Název	Síla	Léková forma	Zvířecí druh	Způsob podání
Španělsko	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgie	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Každá 2ml dávka obsahuje: Bovinní herpes virus typ 1 (BHV-1), kmen Difivac (gE-negativní) indukující geometricky průměrný titr sérumneutralizačních protilátek $\geq 5,5 \log_2$	Injekční emulze	Skot	Subkutánní podání
Velká Británie	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgie	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Každá 2ml dávka obsahuje: Bovinní herpes virus typ 1 (BHV-1), kmen Difivac (gE-negativní) indukující geometricky průměrný titr sérumneutralizačních protilátek $\geq 5,5 \log_2$	Injekční emulze	Skot	Subkutánní podání

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění udělení rozhodnutí o registraci

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravku CattleMarker IBR Inactivated (viz příloha I)

1. Úvod

CattleMarker IBR Inactivated injekční emulze pro skot (dále jen „CattleMarker IBR Inactivated“) je inaktivovaná vakcína proti infekční bovinní rhinotracheitidě obsahující glykoprotein E (gE) negativní bovinní herpesvirus 1 (BoHV-1), kmen Difivac. Přípravek je indikován k aktivní imunizaci séronegativního skotu od 2 týdnů věku ke snížení klinických známek (pyrexie a deprese) infekční bovinní rhinotracheitidy a doby trvání vylučování viru v důsledku infekce virem BoHV-1. Rovněž je indikován k aktivní imunizaci samic skotu od 6 měsíců věku:

- ke snížení klinických známek (pyrexie a trvání dyspnoe) infekční bovinní rhinotracheitidy a vylučování viru v důsledku infekce virem BoHV-1,
- ke snížení incidence potratů spojených s infekcemi virem BoHV-1, která byla prokázána během druhého trimestru gestace po infikování.

Počátek ochrany séronegativního skotu od 2 týdnů věku činí 2 týdny po ukončení primovakcinace, přičemž délka ochrany je 6 měsíců po primovakcinaci.

Počátek ochrany samic skotu činí 2 týdny nebo 19 dnů před připuštěním či inseminací, přičemž délka ochrany je 12 měsíců po primovakcinaci.

Držitel rozhodnutí o registraci, společnost Zoetis Belgium SA, podal žádost o vzájemné uznání registrace udělené Belgií podle článku 32 směrnice 2001/82/ES. V postupu vzájemného uznávání byla referenčním členským státem Belgie, přičemž dotčenými členskými státy byly Bulharsko, Francie, Chorvatsko, Itálie, Irsko, Německo, Nizozemsko, Polsko, Portugalsko, Rumunsko, Slovinsko, Spojené království a Španělsko.

Během postupu vzájemného uznávání vyslovilo Německo obavu ohledně imunologické bezpečnosti přípravku CattleMarker IBR Inactivated, neboť složení tohoto přípravku je podobné jako u přípravku PregSure BVD, což je vakcína, u níž se prokázalo, že navozuje dlouhotrvající alogenní protilátkovou reakci, která je u mláďat očkovaných matek spojena s bovinní neonatální pancytopenií, neonatálním aloimunitním onemocněním. Přípravek CattleMarker IBR Inactivated je produkován ve stejné bovinní buněčné linii a je posílen stejným vysoce účinným adjuvans, Procision-A, jako přípravek PregSure BVD.

Držitel rozhodnutí o registraci se zabýval potenciálním rizikem rekurence bovinní neonatální pancytopenie spojené s použitím této vakcíny u březích krav, Německo však považovalo navrhovaná opatření pro zvládnutí rizik za nedostatečná a domnívalo se, že držitel rozhodnutí o registraci by měl zahájit rozsáhlou poregistrační studii. Jelikož tyto otázky zůstaly nevyřešeny, zahájila koordinační skupina pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy – veterinární léčivé přípravky (CMD(v)) postup přezkoumání podle čl. 33 odst. 1 směrnice 2001/82/ES. Protože se otázky nastolené Německem nepodařilo vyřešit, dotčené členské státy nedosáhly ohledně rozhodnutí o registraci přípravku CattleMarker IBR Inactivated shody, a záležitost byla proto dne 29. září 2015 podle čl. 33 odst. 4 směrnice 2001/82/ES předána výboru CVMP.

Výbor CVMP byl požádán, aby zvážil otázky vznesené Německem a vyslovil závěr ohledně toho, zda mají být přípravku CattleMarker IBR Inactivated udělena rozhodnutí o registraci.

2. Posouzení předložených údajů

K diagnostikování bovinní neonatální pancytopenie u telete musí být podle definice tohoto onemocnění splněna tato tři kritéria: 1.) tele by mělo být mladší 1 měsíce; 2.) tele by mělo trpět pancytopenií v důsledku aplazie kostní dřevě; 3.) pomocí diferenciatní diagnostiky by se měla vyloučit jiná neimunitní onemocnění / stavy s podobnými klinickými známkami (např. bovinní virová diarrhoea, léčba nitrofuránem). V minulosti nejprve epidemiologické informace a poté rychle narůstající farmakovigilanční údaje doložily zvýšenou četnost této aloimunitní reakce mezi matkou a plodem a nakonec byl prokázán těsný vztah mezi výskytem bovinní neonatální pancytopenie a opakovanou vakcinací matek přípravkem PregSure BVD. Vzhledem k těmto obavám byl v roce 2010 zahájen postup podle článku 78 směrnice 2001/82/ES, v rámci kterého výbor CVMP dospěl k závěru, že ačkoli etiologie bovinní neonatální pancytopenie není dosud stanovena, existují důkazy, které naznačují, že přípravek PregSure BVD může být spojen s bovinní neonatální pancytopenií a že poměr přínosů a rizik tohoto přípravku je nepříznivý. Registrace přípravku PregSure BVD byly pozastaveny rozhodnutími Komise č. 5694 ze dne 10. srpna 2010 a č. 7077 ze dne 7. října 2010. Držitel rozhodnutí o registraci, společnost Pfizer (nyní Zoetis), později stáhl registrace přípravku PregSure BVD ze všech zemí EU a v roce 2011 dokonce i ze třetích zemí poté, co byly zveřejněny zprávy o případech bovinní neonatální pancytopenie u stád očkovaných přípravkem PregSure BVD na Novém Zélandu.

Při posouzení v rámci tohoto postupu podle článku 78 směrnice 2001/82/ES však výbor CVMP odhadl četnost bovinní neonatální pancytopenie způsobené přípravkem PregSure BVD na přibližně 0,01 %. Epidemiologii onemocnění lze jen obtížně popsat, neboť výsledky mohly být ovlivněny řadou potenciálních zkreslení. Farmakovigilanční hlášení vykazují značnou variabilitu a je obtížné dospět k závěru, zda tato variabilita souvisí se skutečnými rozdíly v četnosti výskytu bovinní neonatální pancytopenie, nebo zda je způsobena rozdíly ve shromážděných informacích o tomto onemocnění.

Potenciální riziko vyvolání bovinní neonatální pancytopenie v důsledku zamýšleného použití přípravku CattleMarker IBR Inactivated souvisí se složením a výrobou vakcíny a konkrétněji s množstvím antigenů nesouvisejících s léčivou látkou (*antigens not related to the active substance*, ANAS) a rovněž je spojeno s použitím vakcíny u opakovaně očkovaných samic skotu. Přípravek CattleMarker IBR Inactivated obsahuje stejné vysoce účinné adjuvans, Procision-A, a je produkován ve stejné buněčné linii odvozené z bovinních buněk ledvin (MDBK) jako přípravek PregSure BVD.

Výrobní postup přípravku CattleMarker IBR Inactivated nicméně vede k nižšímu množství zbylých ANAS (např. zbytky z buněk MDBK), než je tomu u přípravku PregSure BVD. Pro pročištění antigenů byl do výrobního postupu začleněn filtrační krok s použitím tří filtračních membrán. Byly předloženy údaje prokazující účinnost filtračního kroku. Z těchto výsledků vyplývá, že celkový obsah proteinů v jednom ml je vyšší u šarží s antigenem BVDV-1 než u šarží s antigenem BoHV-1. Ve studii hyperimunizace bylo prokázáno, že tyto zbylé ANAS z výrobního postupu přípravku CattleMarker IBR Inactivated nevyvolaly tvorbu aloprotilátek na podobné úrovni jako u zvířat hyperimunizovaných přípravkem PregSure BVD.

Držitel rozhodnutí o registraci se navíc zavázal, že po uvedení přípravku na trh stanoví maximální celkové množství proteinů pro propouštění šarží a že provede dvě další studie za účelem prozkoumání možných interakcí vakcinací přípravkem CattleMarker IBR Inactivated u zvířat dříve očkovaných přípravkem PregSure BVD nebo jinými vakcínami. Dále byla navržena strategie dohledu a sledování, která se ve spojení s navrhovanými studiemi považuje za dostačující a přiměřenou zjištěnému riziku. Rozsáhlý prospektivní průzkum po uvedení přípravku na trh se považuje v porovnání s navrhovanou strategií dohledu a sledování za méně účinný, pokud jde o stanovení, zda je úroveň bovinní neonatální pancytopenie přijatelná, protože počet zvířat, která by bylo třeba zařadit do takové studie, by přesáhl několik tisíc kusů (vzhledem k odhadované četnosti bovinní neonatální pancytopenie v míře přibližně 0,01 %) a časové období, ve kterém by se podle očekávání mohly po vakcinaci vyskytnout případy bovinní neonatální pancytopenie, by nebylo kratší. Navrhovaná opatření, která budou zahrnuta do

plánu řízení rizik, se považují za přiměřená a za nejúčinnější způsob řešení rizika boviní neonatální pancytopenie.

3. Vyhodnocení poměru přínosů a rizik

Vyhodnocení přínosů

Vakcíny jsou důležitým nástrojem k potírání infekce boviním herpesvirem typu 1, která je onemocněním podléhajícím hlášení v několika členských státech, např. v Dánsku, Německu či v Rakousku. Vakcíny proti infekční boviní rhinotracheitidě s delecí gE, jako je přípravek CattleMarker IBR Inactivated, jsou tzv. vakcíny DIVA, které odlišují infikovaná zvířata od očkovaných. Několik živých a inaktivovaných markerových vakcín proti infekční boviní rhinotracheitidě je registrováno a úspěšně se používá v celé EU. Vzhledem k účinnosti a bezpečnosti vakcín proti infekční boviní rhinotracheitidě s delecí gE, které jsou v současnosti na trhu, postupuje eradikace infekční boviní rhinotracheitidy dobrým tempem a několik evropských zemí je na cestě k vyhlazení BoHV-1.

Přípravek CattleMarker IBR Inactivated splňuje kritéria účinné markerové vakcíny proti infekční boviní rhinotracheitidě a zajišťuje plný terapeutický přínos.

Vyhodnocení rizik

Bovinní neonatální pancytopenie je onemocnění, které může být u novorozených telat fatální a které bylo experimentálně reprodukováno příjmem mléčiva od matek, které vykazují aloprotilátky. Četnost tohoto onemocnění se dramaticky zvýšila vakcinací přípravkem PregSure BVD v prvním desetiletí 21. století, což vedlo ke stanovení zjevné spojitosti mezi výskytem boviní neonatální pancytopenie a použitím přípravku PregSure BVD. Četnost výskytu boviní neonatální pancytopenie způsobené vakcinací přípravkem PregSure BVD však nebyla s jistotou stanovena a pohybuje se od 5 % do 0,004 % v závislosti na zdroji. Výbor CVMP během postupu podle článku 78 odhadl tuto četnost na přibližně 0,01 %. Přípravek CattleMarker IBR Inactivated obsahuje stejné adjuvans, Procision-A, jako přípravek PregSure BVD, přičemž při produkci viru se rovněž používá buněčná linie odvozená z boviních buněk ledvin (MDBK). Souvislost mezi boviní neonatální pancytopenií a aloimunitní reakcí na antigeny nesouvisející s léčivou látkou (ANAS) (např. antigeny pocházející z boviní ledvinové buněčné linie a všechny antigenní látky zbylé z výrobního postupu) je široce uznávána. Byly předloženy údaje prokazující, že přípravek CattleMarker IBR Inactivated obsahuje na rozdíl od přípravku PregSure BVD v konečném produktu snížené množství imunologicky významné hladiny ANAS, zbylých z výrobního postupu v buněčné linii odvozené z boviních buněk ledvin. Ve studii hyperimunizace opakované injekce přípravku CattleMarker IBR Inactivated nevyvolaly tvorbu aloprotilátek na podobné úrovni jako u zvířat hyperimunizovaných přípravkem PregSure BVD. Přetrvávají však určité obavy a držitel rozhodnutí o registraci se zavázal dále prozkoumat tento výsledek ve dvou dalších podobných studiích. Na základě porovnání s publikovanými údaji o aloprotilátkové reakci vyvolané jinými vakcínami na trhu se zdá být riziko boviní neonatální pancytopenie u přípravku CattleMarker IBR Inactivated významně nižší než u přípravku PregSure BVD.

Referenční členský stát neoznámil žádné další obavy.

Opatření pro řízení rizik

Držitel rozhodnutí o registraci navrhl program farmakovigilančního dozoru po uvedení přípravku na trh využívající jeho obvyklý systém farmakovigilance při sledování zvířat očkovaných přípravkem CattleMarker IBR Inactivated. Držitel rozhodnutí o registraci se zavázal provést důkladná šetření jakékoli nevysvětlené mortality u potomků vakcinovaných zvířat po zdokumentovaném použití vakcín. Tato opatření jsou vzhledem k riziku boviní neonatální pancytopenie přiměřená a zahrnují veškeré stávající poznatky o boviní neonatální pancytopenii shromážděné z příhod v souvislosti s přípravkem

PregSure BVD. Vezme-li se v úvahu, že očekávaná četnost bovinní neonatální pancytopenie bude mnohem nižší než 0,01 % (četnost bovinní neonatální pancytopenie u přípravku PregSure BVD), považují se tato opatření, která budou začleněna do plánu řízení rizik, za nejúčinnější způsob řešení tohoto rizika.

Hodnocení celkového poměru přínosů a rizik

Celkově se poměr přínosů a rizik přípravku CattleMarker IBR Inactivated injekční emulze považuje za příznivý, pod podmínkou provedení dalších studií a zavedení dalších opatření uvedených v plánu řízení rizik.

Zdůvodnění udělení rozhodnutí o registraci

Vzhledem k tomu, že:

- držitel rozhodnutí o registraci poskytl údaje prokazující, že riziko, že by opakované injekce vakcíny CattleMarker IBR Inactivated mohly navodit bovinní neonatální pancytopenii, je významně nižší než u přípravku PregSure BVD,
- držitel rozhodnutí o registraci navrhl řadu opatření pro řízení kvality a zmírnění rizik a provádění dohledu, která budou zahrnuta do plánu řízení rizik a považují se za dostačující a přiměřená vzhledem k zjištěnému riziku rozvoje bovinní neonatální pancytopenie,

výbor CVMP doporučil udělit rozhodnutí o registraci přípravku CattleMarker IBR Inactivated injekční emulze pro skot pod podmínkou, že budou splněny podmínky týkající se registrací uvedené v příloze IV.

Příloha III

Souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace

Platný souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace jsou konečné verze, ke kterým se dospělo v průběhu postupu koordinační skupiny.

Příloha IV

Podmínky rozhodnutí o registraci

Příslušné vnitrostátní orgány koordinované referenčním členským státem zajistí, aby držitel rozhodnutí o registraci splnil tyto podmínky:

- Držitel rozhodnutí o registraci provede kontrolovanou laboratorní studii za účelem potvrzení, že hyperimunizace skotu přípravkem CattleMarker IBR Inactivated nevyvolává významnou aloprotilátkovou reakci na MHC-I a buňky MDBK, a rovněž za účelem posouzení, zda očkování jinými vakcínami pro skot vyráběnými v bovinních buněčných liniích a s vysokým obsahem ANAS následované posilovací dávkou přípravku CattleMarker IBR Inactivated vede k významnému zvýšení titrů aloprotilátek proti MHC-I a buňkám MDBK. Poněvadž se předpokládá nepřítomnost aloprotilátkové reakce, což vede k negativním výsledkům, měly by se tyto výsledky porovnat s dostupnými údaji o přípravku PregSure BVD a s vhodnou interní pozitivní kontrolou. K vyřešení obav ohledně aloprotilátkové reakce by měl držitel rozhodnutí o registraci zajistit, aby bylo možné spolehlivě interpretovat výsledky této studie. Před uvedením přípravku CattleMarker IBR Inactivated na trh v EU by měly být výsledky předloženy příslušným vnitrostátním orgánům, aby je vyhodnotily ke své spokojenosti.
- Držitel rozhodnutí o registraci provede studii k vyhodnocení účinku potenciální posilovací dávky přípravku CattleMarker IBR Inactivated na MHC-I nebo opsonizující aloprotilátkové reakce u skotu, který byl v minulosti očkován přípravkem PregSure BVD. Před uvedením přípravku CattleMarker IBR Inactivated na trh v EU by měly být výsledky předloženy příslušným vnitrostátním orgánům, aby je vyhodnotily ke své spokojenosti.
- Držitel rozhodnutí o registraci přidá novou specifikaci konečného produktu, a sice maximální celkový obsah proteinů. Ke stanovení této specifikace držitel rozhodnutí o registraci:
 - provede klinickou validaci horní meze celkového obsahu proteinů. Tato mez by měla být nižší nebo rovna množství všech proteinů ve vakcíně CattleMarker IBR použité ve studii hyperimunizace 9134R-08-11-457,
 - prokáže, že zvyšování nemá žádný vliv (při zvážení nejhoršího scénáře, tj. maximální komerční šarže) na účinnost konzistentního snižování celkového obsahu proteinů,
 - držitel rozhodnutí o registraci by měl zvážit vývoj metody ke stanovení obsahu proteinů v konečném produktu.
- Držitel rozhodnutí o registraci zavede jednotný plán řízení rizik, který bude obsahovat tato opatření pro zmírnění rizik a provádění dohledu:
 - Před uvedením vakcíny na trh a poté každoročně zajistit zvláštní školení pro technické týmy a prodejce skotu ohledně bezpečnostního profilu přípravku CattleMarker IBR Inactivated, bovinní neonatální pancytopenie a povinností v oblasti farmakovigilance.
 - Zaslát všem zákazníkům, kteří obdrželi přípravek CattleMarker IBR Inactivated poprvé, dopis s doplňujícími informacemi za účelem zvýšení povědomí o možných případech bovinní neonatální pancytopenie.
 - Kromě obvyklého systému farmakovigilance pro sledování zvířat očkovaných přípravkem CattleMarker IBR Inactivated provést důkladná šetření jakékoli nevysvětlené mortality u potomků vakcinovaných zvířat po zdokumentovaném použití přípravku CattleMarker IBR

Inactivated. Všechna telata s potvrzenou bovinní neonatální pancytopenií budou rovněž vyšetřena na aloprotilátky proti MHC-I.

Toto důkladné vyšetření zahrnuje:

1. Vyloučení infekční, toxické či jakékoli jiné příčiny u živých zvířat, což bude podrobněji vysvětleno v plánu řízení rizik.
 2. V případě úmrtí vykazuje histopatologické vyšetření kostní dřeně trilineární hypoplazii.
 3. U živých zvířat je přítomna těžká trombocytopenie (s neutropenií, lymfopenií a neregenerativní anémií nebo bez nich).
- Během prvních 5 let po uvedení přípravku na trh se budou každých 6 měsíců předkládat pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti.
 - Předložit nouzový plán pro případ málo pravděpodobné situace, kdy by se objevila hlášení bovinní neonatální pancytopenie zahrnující matky očkované přípravkem CattleMarker IBR Inactivated.
 - Využít stávající postupy správné výrobní praxe pro stahování přípravku/šarží. Budou-li zapotřebí návrhy alternativních imunizačních schémat, indikací nebo kontraindikací, budou tato regulační opatření rovněž prováděna v souladu s běžnými postupy pro hlášení nežádoucích příhod a změn spojených s veterinárními léčivými přípravky.
 - Využít stávající postupy týkající se mleziva v případě bovinní neonatální pancytopenie a vyvinout další opatření pro zmírnění rizik v souvislosti s mlezivem.

Jakmile se objeví jakékoli problémy, měla by být navržena aktualizace plánu řízení rizik. Jinak by se měl plán řízení rizik přezkoumávat minimálně jednou ročně, společně s předložením pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti.

Výsledky výše uvedené studie by měly být předloženy příslušným vnitrostátním orgánům k vyhodnocení, a sice před uvedením přípravku CattleMarker IBR Inactivated na trh EU a do 24 měsíců od přijetí příslušného rozhodnutí Komise. Plán řízení rizik by měl být předložen příslušným vnitrostátním orgánům do 6 měsíců od přijetí rozhodnutí Komise a měl by platit do té doby, dokud dotčené příslušné vnitrostátní orgány neusoudí, že profil rizik přípravku je dostatečně charakterizovaný a veškerá příslušná opatření pro zmírnění rizik a provádění dohledu jsou zavedena.