

Liite I

**Nimilista, lääkemuoto, eläinlääkkeen vahvuus, eläinlajit,
antoreitti, myyntiluvan haltija/hakija EU:n jäsenvaltioissa**

Jäsenvaltio EU/EEA	Hakija / myyntiluvan haltija	Nimi	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Belgia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgia	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Jokainen 2 ml:n annos sisältää: Inaktivoitu naudanherpesvirus 1 (BoHV-1), Difivac-kanta, indusoi seroneutralisaation geometrisen keskiarvotitterin $\geq 5.5 \log_2$	Injektioneste	Nautakarja	Ihonalainen käyttö
Bulgaria	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgia	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Jokainen 2 ml:n annos sisältää: Inaktivoitu naudanherpesvirus 1 (BoHV-1), Difivac-kanta, indusoi seroneutralisaation geometrisen keskiarvotitterin $\geq 5.5 \log_2$	Injektioneste	Nautakarja	Ihonalainen käyttö
Kroatia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgia	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Jokainen 2 ml:n annos sisältää: Inaktivoitu naudanherpesvirus 1 (BoHV-1), Difivac-kanta, indusoi seroneutralisaation geometrisen keskiarvotitterin $\geq 5.5 \log_2$	Injektioneste	Nautakarja	Ihonalainen käyttö

Jäsenvaltio EU/EEA	Hakija / myyntiluvan haltija	Nimi	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Ranska	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgia	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Jokainen 2 ml:n annos sisältää: Inaktivoitu naudanherpesvirus 1 (BoHV-1), Difivac-kanta, indusoi seroneutralisaation geometrisen keskiarvotitterin $\geq 5.5 \log_2$	Injektioneste	Nautakarja	Ihonalainen käyttö
Saksa	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgia	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Jokainen 2 ml:n annos sisältää: Inaktivoitu naudanherpesvirus 1 (BoHV-1), Difivac-kanta, indusoi seroneutralisaation geometrisen keskiarvotitterin $\geq 5.5 \log_2$	Injektioneste	Nautakarja	Ihonalainen käyttö
Irlanti	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgia	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Jokainen 2 ml:n annos sisältää: Inaktivoitu naudanherpesvirus 1 (BoHV-1), Difivac-kanta, indusoi seroneutralisaation geometrisen keskiarvotitterin $\geq 5.5 \log_2$	Injektioneste	Nautakarja	Ihonalainen käyttö

Jäsenvaltio EU/EEA	Hakija / myyntiluvan haltija	Nimi	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Italia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgia	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Jokainen 2 ml:n annos sisältää: Inaktivoitu naudanherpesvirus 1 (BoHV-1), Difivac-kanta, indusoi seroneutralisaation geometrisen keskiarvotitterin ≥5.5 log ₂	Injektioneste	Nautakarja	Ihonalainen käyttö
Alankomaat	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgia	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Jokainen 2 ml:n annos sisältää: Inaktivoitu naudanherpesvirus 1 (BoHV-1), Difivac-kanta, indusoi seroneutralisaation geometrisen keskiarvotitterin ≥5.5 log ₂	Injektioneste	Nautakarja	Ihonalainen käyttö
Puola	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgia	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Jokainen 2 ml:n annos sisältää: Inaktivoitu naudanherpesvirus 1 (BoHV-1), Difivac-kanta, indusoi seroneutralisaation geometrisen keskiarvotitterin ≥5.5 log ₂	Injektioneste	Nautakarja	Ihonalainen käyttö

Jäsenvaltio EU/EEA	Hakija / myyntiluvan haltija	Nimi	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Portugali	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgia	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Jokainen 2 ml:n annos sisältää: Inaktivoitu naudanherpesvirus 1 (BoHV-1), Difivac-kanta, indusoi seroneutralisaation geometrisen keskiarvotitterin $\geq 5.5 \log_2$	Injektioneste	Nautakarja	Ihonalainen käyttö
Romania	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgia	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Jokainen 2 ml:n annos sisältää: Inaktivoitu naudanherpesvirus 1 (BoHV-1), Difivac-kanta, indusoi seroneutralisaation geometrisen keskiarvotitterin $\geq 5.5 \log_2$	Injektioneste	Nautakarja	Ihonalainen käyttö
Slovenia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgia	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Jokainen 2 ml:n annos sisältää: Inaktivoitu naudanherpesvirus 1 (BoHV-1), Difivac-kanta, indusoi seroneutralisaation geometrisen keskiarvotitterin $\geq 5.5 \log_2$	Injektioneste	Nautakarja	Ihonalainen käyttö

Jäsenvaltio EU/EEA	Hakija / myyntiluvan haltija	Nimi	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Espanja	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgia	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Jokainen 2 ml:n annos sisältää: Inaktivoitu naudanherpesvirus 1 (BoHV-1), Difivac-kanta, indusoi seroneutralisaation geometrisen keskiarvotitterin $\geq 5.5 \log_2$	Injektioneste	Nautakarja	Ihonalainen käyttö
Iso- Britannia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgia	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Jokainen 2 ml:n annos sisältää: Inaktivoitu naudanherpesvirus 1 (BoHV-1), Difivac-kanta, indusoi seroneutralisaation geometrisen keskiarvotitterin $\geq 5.5 \log_2$	Injektioneste	Nautakarja	Ihonalainen käyttö

Liite II

Tieteelliset johtopäätökset ja myyntilupien myöntämisen perusteet

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee CattleMarker IBR Inactivated -rokotetta (ks. liite I)

1. Johdanto

CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle (jäljempänä "CattleMarker IBR Inactivated") on inaktivoitu rokote naudan tarttuvaa rinotrakeiittia (IBR:ää) vastaan. Se sisältää glykoproteiini E (gE) -negatiivista naudan herpesvirus 1:tä (BoHV-1), jonka kanta on Difivac. Valmiste on tarkoitettu seronegatiivisten nautojen aktiiviseen immunisointiin kahden viikon iästä alkaen naudan tarttuvan rinotrakeiitin kliinisten merkkien (kuumeen ja depression) vähentämiseksi ja BoHV-1-infektion aiheuttaman viruksen erittymisen keston lyhentämiseksi. Lehmien aktiivinen immunisointi kuuden kuukauden iästä alkaen on myös käyttöaiheen mukaista

- naudan tarttuvan rinotrakeiitin kliinisten merkkien (kuumeen ja dyspnoean keston) ja BoHV-1-infektion aiheuttaman viruksen erittymisen vähentämiseksi
- BoHV-1-infektioon liittyvien tiineyden keskeytymisten (joita on osoitettu tapahtuvan tiineyden toisella kolmanneksella virukselle altistumisen jälkeen) esiintymisen vähentämiseksi.

Vähintään kahden viikon ikäisillä seronegatiivisilla naudoilla suoja alkaa kahden viikon kuluttua ensimmäisen rokotesarjan antamisen jälkeen, ja se kestää kuusi kuukautta.

Lehmillä suoja alkaa kahden viikon kuluttua ensimmäisen rokotesarjan antamisen jälkeen tai 19 päivää ennen tiineeksi tulemistä tai keinosiemennystä, ja se kestää 12 kuukautta.

Myyntiluvan haltija, Zoetis Belgium SA, toimitti Belgian myöntämän myyntiluvan keskinäistä tunnustamista koskevan hakemuksen direktiivin 2001/82/EY 32 artiklan mukaisesti. Belgia oli tunnustamismenettelyn viitejäsenvaltio, ja asianosaisia jäsenvaltioita olivat Alankomaat, Bulgaria, Espanja, Irlanti, Italia, Kroatia, Portugali, Puola, Ranska, Romania, Saksa, Slovenia ja Yhdistynyt kuningaskunta.

Keskinäisen tunnustamismenettelyn aikana Saksa esitti huolenaiheen CattleMarker IBR Inactivated -valmisteen immunologisesta turvallisuudesta. Tämän valmisteen koostumus on samalainen kuin PregSure BVD -rokotteen, jonka on osoitettu aiheuttavan pitkäkestoisen allogeenisen vasta-ainevasteen, joka taas on liitetty rokotettujen emolehmien jälkeläisillä ilmenevään vastasyntyneen vasikan pansytopeniaan (vastasyntyneen vasikan alloimmuunisairaus). CattleMarker IBR Inactivated -valmistetta tuotetaan samasta naudan solulinjasta kuin PregSure BVD:tä, ja myös sen erittäin väkevä adjuvantti Procision-A on sama.

Myyntiluvan haltija on käsitellyt vastasyntyneen vasikan pansytopenian uusiutumisen mahdollista riskiä, joka liittyy tämän rokotteen käyttöön tiineillä lehmillä, mutta Saksa katsoi, että riskien lieventämiseksi ehdotetut toimet olivat riittämättömät ja että myyntiluvan haltijan olisi aloitettava laaja myyntiluvan myöntämisen jälkeinen tutkimus. Näitä ongelmia ei saatu ratkaistuksi, joten asia saatettiin direktiivin 2001/82/EY 33 artiklan 1 kohdan nojalla keskinäisen tunnustamisen ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmän (eläinlääkkeet) (CMD(v)) käsiteltäväksi. Koska Saksan esittämät ongelmat jäivät ratkaisematta, jäsenvaltiot eivät päässeet yhteisymmärrykseen CattleMarker IBR Inactivated -valmisteen myyntiluvasta, joten asia siirrettiin eläinlääkekomitealle 29. syyskuuta 2015 direktiivin 2001/82/EY 33 artiklan 4 kohdan mukaisesti.

Eläinlääkekomiteaa pyydettiin käsittelemään Saksan esittämät huolenaiheet ja tekemään johtopäätöksensä siitä, onko CattleMarker IBR Inactivated- valmisteele syytä myöntää myyntilupa.

2. Toimitettujen tietojen arviointi

Vastasyntyneen vasikan pansytopenian määritelmän mukaan seuraavien kolmen kriteerin on täytyttävä, jotta vasikalla voitaisiin diagnosoida tämä sairaus: 1. Vasikan on oltava alle kuukauden ikäinen, 2) vasikalla on oltava luuytimen vajaakehityksestä johtuva pansytopenia, 3) muut ei-immunisairaudet, joissa on samanlaisia kliinisiä merkkejä kuin erotusdiagnoosissa (kuten virusripuli, nitrofuraanihoito), on suljettava pois. Ensimmäisten epidemiologisten tietojen ja nopeasti lisääntyneiden lääkevalvontatietojen mukaan tämän alloimmuunireaktion esiintyminen emolehmän ja sikiön välillä alkoi yleistyä, ja sittemmin vastasyntyneen vasikan pansytopenian esiintymisen ja emolehmien PregSure BVD:llä rokottamisen välinen tiivis suhde on vahvistettu. Näiden huolenaiheiden vuoksi vuonna 2010 aloitettiin direktiivin 2001/82/EY 78 artiklan mukainen menettely, jossa eläinlääkekomitea katsoi, että vaikka vastasyntyneen vasikan pansytopenian etiologiaa ei pystytty määrittämään tarkasti, oli kuitenkin näyttöä siitä, että PregSure BVD saattoi liittyä vastasyntyneen vasikan pansytopeniaan ja että valmisteen hyöty-riskisuhde oli epäsuotuisa. PregSure BVD:n myyntiluvat peruutettiin väliaikaisesti komission päätöksillä 5694 (10.8.2010) ja 7077 (7.10.2010). Myöhemmin myyntiluvan haltija Pfizer (nyt Zoetis) peruutti PregSure BVD:n myyntiluvat koko EU:ssa ja vuonna 2011 myös EU:n ulkopuolella, kun raportit PregSure BVD:llä rokotetuissa laumoissa esiintyneistä vastasyntyneen vasikan pansytopeniatapauksista Uudessa-Seelannissa julkaistiin.

Tässä direktiivin 2001/82/EY 78 artiklan mukaisessa menettelyssä eläinlääkekomitea kuitenkin arvioi, että PregSure BVD:n aiheuttaman vastasyntyneen vasikan pansytopenian esiintyvyys oli noin 0,01 prosenttia. Sairauden etiologiaa on vaikea kuvata, koska monet mahdolliset vääristymät ovat voineet vaikuttaa tuloksiin. Lääkevalvontaan liittyvässä raportoinnissa on ollut suurta vaihtelua, ja on vaikea päätellä, liittyykö vaihtelu vastasyntyneen vasikan pansytopenian esiintyvyyden luonnolliseen vaihteluun vai sairaudesta kerätyissä tiedoissa oleviin eroihin.

CattleMarker IBR Inactivated -valmisteen aiheenmukaisesta käytöstä koitua mahdollinen vastasyntyneen vasikan pansytopenian kehittymisen riski liittyy rokotteen koostumukseen ja valmistukseen, nimittäin vaikuttavaan aineeseen liittymättömien antigeenien (Antigens Not related to the Active Substance, ANAS) määrään. Lisäksi se liittyy rokotteen käyttöön lehmillä, joille rokotetta on annettu toistuvasti. CattleMarker IBR Inactivated -valmisteessa on sama erittäin väkevä adjuvantti, Procision-A, kuin PregSure BVD:ssä, ja sitä kasvatetaan samassa naudalta peräisin olevassa munuaissolulinjassa (MDBK:ssa) kuin PregSure BVD:tä.

CattleMarker IBR Inactivated -valmisteen valmistusmenetelmän vuoksi ANAS-jäämien (ts. MDBK-solujäämien) määrä on kuitenkin pienempi kuin PregSure BVD:ssä. Antigeenivalmisteiden puhdistamiseksi valmistusprosessiin on sisällytetty suodatusvaihe, jossa käytetään kolmea suodatuskalvoa. Komitealle on toimitettu tietoja, jotka osoittavat suodatusvaiheen tehokkuuden. Nämä tulokset osoittavat, että kokonaisproteiinipitoisuus millilitrassa on suurempi BVDV-1-antigeenierissä kuin BoHV-1-antigeenierissä. Hyperimmunisaatiotutkimuksessa on osoitettu, että CattleMarker IBR Inactivated -valmisteen valmistusprosessista peräisin olevat ANAS-jäämät eivät aiheuttaneet allovesta-aineiden tuotantoa yhtä paljon kuin PregSure BVD:llä hyperimmunisoiduilla eläimillä.

Lisäksi myyntiluvan haltija on myyntiluvan myöntämisen jälkeen sitoutunut määrittämään kokonaisproteiinien enimmäismäärän erän vapauttamista varten ja tekemään kaksi lisätutkimusta, joissa selvitetään rokotteiden mahdollisia yhteisvaikutuksia CattleMarker IBR Inactivated -valmisteella rokotetuilla eläimillä, jotka oli rokotettu aikaisemmin PregSure BVD:llä tai muilla rokotteilla. Lisäksi on tehty ehdotus valvonta- ja seurantastrategiasta, jota pidettiin ehdotettujen tutkimusten rinnalla havaittuun riskiin nähden riittävänä ja oikeasuhteisena. Sen sijaan laajaa markkinoilletulon jälkeistä prospektiivista tutkimusta pidetään vähemmän tehokkaana, kun tarkoituksena on määrittää, onko vastasyntyneen vasikan pansytopenian ilmaantuvuus hyväksyttävää ehdotettuun seuranta- ja valvontastrategiaan nähden, koska tällaiseen tutkimukseen pitäisi ottaa useita tuhansia eläimiä (sen

vuoksi, että vastasyntyneen vasikan pansytopenian esiintyvyydeksi on arvioitu noin 0,01 prosenttia), eikä arvioitu aikaväli, jonka aikana sairastumistapaukset ilmaantuisivat rokotuksen jälkeen, olisi kuitenkin lyhyempi. Ehdotettuja toimia, jotka sisällytetään riskinhallintasuunnitelmaan, pidetään oikeasuhteisina ja tehokkaimpana tapana käsitellä vastasyntyneen vasikan pansytopenian riskiä.

3. Hyödyn ja riskien arviointi

Hyödyn arviointi

Rokotteet ovat tärkeitä välineitä naudan tyyppin 1 herpesvirusinfektion torjumisessa. Se on ilmoitettava tartuntatauti useissa jäsenvaltioissa, esimerkiksi Itävallassa, Saksassa ja Tanskassa. Naudan tarttuvaa rinotrakeiittia vastaan annettavat rokotteet, joista on poistettu gE-proteiini, kuten CattleMarker IBR Inactivated, ovat ns. DIVA-rokotteita, eli niiden käyttö perustuu tartunnan saaneiden ja rokotettujen eläinten erotusdiagnoosiin. EU:ssa on hyväksytty useita eläviä viruksia sisältäviä ja inaktivoituja IBR-markkerirokotteita, joita myös käytetään laajalti kaikkialla unionissa. Tällä hetkellä markkinoilla olevien IBR-rokotteiden, joista on poistettu gE, tehon ja turvallisuuden vuoksi IBR:n hävittäminen etenee hyvin, ja BoHV-1-virus on häviämässä useista Euroopan maista kokonaan.

CattleMarker IBR Inactivated täyttää tehokkaan IBR-markkerirokotteiden kriteerit, ja siitä saadaan täysi hoidollinen hyöty.

Riskinarviointi

Vastasyntyneen vasikan pansytopenia on sairaus, joka voi olla hengenvaarallinen vastasyntyneille vasikoille, ja se on saatu aikaan kokeellisesti käyttämällä niiden emolehmiä ternimaitoa, joilla on allovasta-aineita. Tämä sairaus on yleistynyt huomattavasti sen jälkeen, kun PregSure BVD -rokote otettiin käyttöön 2000-luvulla, ja on todettu, että vastasyntyneen vasikan pansytopenian ja PregSure BVD:n käytön välillä on vahva yhteys. PregSure BVD -rokotuksen aiheuttaman pansytopenian yleisyyttä ei ole kuitenkaan määritetty varmasti; se vaihtelee eri lähteiden mukaan 5 prosentin ja 0,004 prosentin välillä. Eläinlääkekomitea arvioi 78 artiklan mukaisen menettelyn aikana yleisyyden olevan noin 0,01 prosenttia. CattleMarker IBR Inactivated sisältää samaa adjuvanttia (Procision-A) kuin PregSure BVD, ja viruksen tuotannossa käytetään myös samaa naudalta peräisin olevaa munuaissolulinjaa (MDBK). Vastasyntyneen vasikan pansytopenian ja vaikuttavaan aineeseen liittymättömiin antigeeneihin (ANAS) (esimerkiksi naudan munuaissolulinjasta peräisin olevat antigeenit ja kaikki valmistusprosessista jääneet antigeeniset aineet) liittyvän alloimmunireaktion välisestä yhteydestä ollaan laajalti yksimielisiä. Toimitettujen tietojen mukaan on osoitettu, että toisin kuin PregSure BVD:ssä, CattleMarker IBR Inactivated -valmisteessa on vähemmän immunologisesti merkittäviä ANAS-antigeeneja, joita lopputuotteeseen on jäänyt rokotteen valmistusprosessista naudalta peräisin olevassa munuaissolulinjassa. Hyperimmunisaatiotutkimuksessa on osoitettu, että toistuvat injektiot CattleMarker IBR Inactivated -valmisteella eivät aiheuttaneet allovasta-aineiden tuotantoa yhtä paljon kuin PregSure BVD:llä hyperimmunisoituilla eläimillä. Tämä huolenaihe on kuitenkin edelleen olemassa, ja myyntiluvan haltija sitoutui tutkimaan tätä lisää kahdessa muussa samanlaisessa tutkimuksessa. Kun näitä ja muihin markkinoilla olevien rokotteiden aiheuttamiin allovasta-ainevasteisiin liittyviä tietoja vertaillaan, CattleMarker IBR Inactivated -valmisteeseen liittyvä vastasyntyneen vasikan pansytopenian riski vaikuttaa kuitenkin olevan merkittävästi pienempi kuin PregSure BVD:n liittyvä riski.

Viitejäsenvaltio ei ilmoittanut muita huolenaiheita.

Riskinpienentämistoimet

Myyntiluvan haltija ehdotti CattleMarker IBR Inactivated -valmisteella rokotettujen eläinten seurantaan markkinoille tulon jälkeistä lääkevalvontaohjelmaa, jossa hyödynnetään sen tavanomaista

lääkevalvontajärjestelmää. Myyntiluvan haltija sitoutui tutkimaan rokotettujen eläinten jälkeläisten selittämättömät kuolemat perusteellisesti rokotteen käyttöä koskevien dokumenttien perusteella. Nämä toimet ovat oikeasuhteisia vastasyntyneen vasikan pansytopenian riskiin nähden, ja ne sisältävät kaikki tällä hetkellä saatavilla olevat PregSure BVD:n yhteydessä esiintyneistä tapauksista kerätyt tiedot vastasyntyneen vasikan pansytopeniasta. Kun otetaan huomioon, että vastasyntyneen vasikan pansytopenian yleisyyden odotetaan olevan paljon pienempi kuin 0,01 prosenttia (tämän sairauden yleisyys PregSure BVD:n yhteydessä), näitä riskinhallintasuunnitelmaan sisällytettäviä toimia pidetään tehokkaimpana tapana käsitellä tätä riskiä.

Hyöty-riskisuhteen arviointi

Kaiken kaikkiaan CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection -rokotteen hyöty-riskisuhdetta pidetään suotuisana edellyttäen, että sovitut lisätutkimukset tehdään ja että muut riskinhallintasuunnitelmassa täsmennetyt toimet toteutetaan.

Perusteet myyntilupien myöntämiselle

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Myyntiluvan haltija on toimittanut tietoja, jotka osoittavat, että riski, että CattleMarker IBR Inactivated -rokotteen toistuvat injektiot voisivat aiheuttaa vastasyntyneen vasikan pansytopeniaa, on merkittävästi pienempi kuin PregSure BVD:hen liittyvä riski.
- Myyntiluvan haltija on ehdottanut monenlaisia laadunvarmistukseen, riskin pienentämiseen ja seurantaan liittyviä toimia, jotka sisällytetään riskinhallintasuunnitelmaan. Näitä toimia pidetään riittävinä ja oikeasuhteisina vastasyntyneen vasikan pansytopenian kehittymisen havaittuun riskiin nähden.

Eläinlääkekomitea on suositellut, että CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle -rokotteelle myönnetään myyntilupa, kunhan myyntilupiin liitetään ehdot, jotka on esitetty liitteessä IV.

Liite III

Valmisteyhteenveto, pakkausmerkinnät ja pakkausseloste

Voimassa oleva valmisteyhteenveto, pakkausmerkinnät ja pakkausseloste ovat koordinoitiryhmämenettelyn yhteydessä laadittuja lopullisia versioita.

Liite IV

Myyntilupiin liittyvät ehdot

Viitejäsenvaltion koordinoimien kansallisten toimivaltaisten viranomaisten on varmistettava, että myyntiluvan haltija täyttää seuraavat ehdot:

- Myyntiluvan haltijan on tehtävä kontrolloitu laboratoriotutkimus sen vahvistamiseksi, ettei nautojen hyperimmunosointi CattleMarker IBR Inactivated -valmisteella aiheuta merkittävää allovesta-ainevastetta MHC-I- ja MDBK-soluille, ja sen arvioimiseksi, johtaako rokottaminen muissa naudan solulinjoissa valmistetuilla nautojen rokotteilla, joissa on paljon ANAS-jäämiä ja joiden jälkeen annetaan tehosterokote CattleMarker IBR Inactivated -valmisteella, siihen, että vasta-ainetiterit nousevat merkittävästi MHC-I-proteiineihin ja MDBK-soluihin nähden. Koska allovesta-ainevasteteiden puuttuminen johtaisi oletettavasti negatiivisiin tuloksiin, niitä on verrattava PregSure BVD:stä saatavilla oleviin tietoihin ja asianmukaiseen sisäiseen positiiviseen kontrolliin. Allovesta-ainevastetta koskevien huolenaiheiden osalta myyntiluvan haltijan on varmistettava, että tutkimuksen tulokset voidaan tulkita luotettavasti. Ennen CattleMarker IBR Inactivated -valmisteen tuomista EU:n markkinoille tulokset on toimitettava kansallisille toimivaltaisille viranomaisille, jotta ne voivat arvioida, voidaanko tulokset hyväksyä.
- Myyntiluvan haltijan on tehtävä tutkimus, jossa arvioidaan CattleMarker IBR Inactivated -valmisteen mahdollista tehostevaikutusta MHC-I-proteiineihin tai opsonisaatioon perustuvaan allovesta-ainevasteisiin nautoilla, jotka on rokotettu aikaisemmin PregSure BVD:llä. Ennen CattleMarker IBR Inactivated -valmisteen tuomista EU:n markkinoille tulokset on toimitettava kansallisille toimivaltaisille viranomaisille, jotta ne voivat arvioida, voidaanko tulokset hyväksyä.
- Myyntiluvan haltijan on sisällytettävä lopputuotteeseen uusi määrittäminen kokonaisproteiinipitoisuuden enimmäismäärästä. Tätä määrittäystä varten myyntiluvan haltijan on
 - validoitava kokonaisproteiinipitoisuuden yläraja kliinisesti. Rajan on oltava yhtä suuri tai pienempi kuin kokonaisproteiinin määrä CattleMarker IBR -rokotteessa, jota käytettiin hyperimmunosaatiotutkimuksessa 9134R-08-11-457.
 - osoitettava, ettei mittakaavan suureneminen (kun otetaan huomioon pahimman tapauksen skenaario eli suurin kaupallinen erä) vaikuta tehoon, vaikka kokonaisproteiinipitoisuus vähenee.
 - Myyntiluvan haltijan on alettava kehittää menetelmää, jolla määritetään lopputuotteen proteiinipitoisuus.
- Myyntiluvan haltijan on toteutettava riskinhallintasuunnitelma, jossa käsitellään seuraavia riskien vähentämis- ja valvontatoimia:
 - Järjestettävä CattleMarker IBR Inactivated -valmisteen myyntityöryhmälle ja tekniselle työryhmälle koulutusta valmisteen turvallisuusprofiilista, vastasyntyneen vasikan pansytopeniasta ja lääketurvatoimintaan liittyvistä velvollisuuksista ennen rokotteen tuomista markkinoille ja vuosittain sen jälkeen.
 - Lähetettävä kaikille asiakkaille, joille CattleMarker IBR Inactivated -valmistetta toimitetaan ensimmäisen kerran, lisätietoa sisältävä kirje, jotta tietoisuus mahdollisista vastasyntyneen vasikan pansytopeniatapauksista lisääntyisi.
 - Tutkittava CattleMarker IBR Inactivated -valmisteella rokotettujen eläinten jälkeläisten selittämättömät kuolemat rokotteen käyttöä koskevien asiakirjojen perusteella eläinten

seurantaan tarkoitettun tavanomaisen lääkevalvontajärjestelmän lisäksi. Kaikilta vasikoilta, joilla on vahvistettu vastasyntyneen vasikan pansytopenia, tutkitaan myös MHC-I-allovesta-aineet.

Näihin perusteellisiin tutkimuksiin sisältyvät

1. infektio- tai myrkytysperäisten tai muiden syiden poissulkeminen elävien eläinten osalta ja tämän tarkempi erittely riskinhallintasuunnitelmassa.
 2. Kuolleiden eläinten osalta luuytimen histopatologiassa näkyy kaikkien kolmen solulinjan hypoplasia.
 3. Elävillä eläimillä näkyy vaikea trombosytopenia (johon liittyy tai ei liity neutropenia, lymfopenia ja ei-regeneratiivinen anemia).
- Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset on toimitettava puolen vuoden välein viiden ensimmäisen vuoden ajan markkinoille saattamisen jälkeen.
 - Laadittava varasuunnitelma sitä epätodennäköistä tilannetta varten, että alkaa tulla vastasyntyneen vasikan pansytopeniaa koskevia ilmoituksia, joihin liittyy CattleMarker IBR Inactivated -valmisteella rokotettuja emolehmiä.
 - Käytettävä olemassa olevia hyviin tuotantotapoihin kuuluvia tuotteen/erän takaisinvetomenettelyjä. Jos ehdotukset vaihtoehtoisista immunisaatiomalleista, käyttöaiheista tai vasta-aiheista ovat tarpeen, näiden sääntelytoimien suhteen on edettävä samalla tavalla kuin eläinlääkkeisiin liittyvien haittavaikutusilmoitusten ja myyntilupien muutoshakemusten kanssa.
 - Käytettävä olemassa olevia ternimaitokäytäntöjä vastasyntyneen vasikan pansytopeniatapauksissa ja kehitettävä uusia lieventämistoimia ternimaidon osalta.

Päivityksiä riskinhallintasuunnitelmaan on ehdotettava pyynnöstä heti, kun ongelmia ilmenee. Muutoin riskinhallintasuunnitelmaa on tarkistettava vähintään kerran vuodessa määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittamisen yhteydessä.

Edellä mainitut tutkimustulokset on toimitettava asianmukaiselle kansalliselle toimivaltaiselle viranomaiselle arvioitavaksi ennen CattleMarker IBR Inactivated -valmisteen tuomista EU:n markkinoille ja 24 kuukauden kuluessa komission päätöksestä. Riskinhallintasuunnitelma on toimitettava kansallisille toimivaltaisille viranomaisille kuuden kuukauden kuluessa komission päätöksestä, ja sitä on pidettävä yllä siihen saakka, kunnes asianomaiset kansalliset toimivaltaiset viranomaiset katsovat, että valmisteen riskiprofiilia on luonnehdittu riittävästi ja että kaikki asianmukaiset riskien vähentämisen ja valvonnan toimenpiteet on toteutettu.