

## **Dodatak I**

**Popis naziva, farmaceutskih oblika, jačine veterinarskog lijeka, životinjske vrste, načina davanja, nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet u Državama članicama**

<b>Država članica EU/EEA</b>	<b>Podnositelj zahtjeva/Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet</b>	<b>Ime</b>	<b>Jačina</b>	<b>Farmaceutski oblik</b>	<b>Ciljne vrste životinja</b>	<b>Put primjene</b>
Belgija	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgija	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	2 ml doze sadrže: Inaktivirani gE goveđi herpes virus tip 1 (BoHV-1), soj Difivac, radi izazivanja neutralizacije seruma geometrijske srednje vrijednosti titra $\geq 5,5 \log_2$	Emulzija za injekciju	Goveda	Potkožna primjena
Bugarska	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgija	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	2 ml doze sadrže: Inaktivirani gE goveđi herpes virus tip 1 (BoHV-1), soj Difivac, radi izazivanja neutralizacije seruma geometrijske srednje vrijednosti titra $\geq 5,5 \log_2$	Emulzija za injekciju	Goveda	Potkožna primjena
Hrvatska	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgija	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	2 ml doze sadrže: Inaktivirani gE goveđi herpes virus tip 1 (BoHV-1), soj Difivac, radi izazivanja neutralizacije seruma geometrijske srednje vrijednosti titra $\geq 5,5 \log_2$	Emulzija za injekciju	Goveda	Potkožna primjena

<b>Država članica EU/EEA</b>	<b>Podnositelj zahtjeva/Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet</b>	<b>Ime</b>	<b>Jačina</b>	<b>Farmaceutski oblik</b>	<b>Ciljne vrste životinja</b>	<b>Put primjene</b>
Francuska	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgija	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	2 ml doze sadrže: Inaktivirani gE goveđi herpes virus tip 1 (BoHV-1), soj Difivac, radi izazivanja neutralizacije seruma geometrijske srednje vrijednosti titra $\geq 5,5 \log_2$	Emulzija za injekciju	Goveda	Potkožna primjena
Njemačka	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgija	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	2 ml doze sadrže: Inaktivirani gE goveđi herpes virus tip 1 (BoHV-1), soj Difivac, radi izazivanja neutralizacije seruma geometrijske srednje vrijednosti titra $\geq 5,5 \log_2$	Emulzija za injekciju	Goveda	Potkožna primjena
Irska	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgija	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	2 ml doze sadrže: Inaktivirani gE goveđi herpes virus tip 1 (BoHV-1), soj Difivac, radi izazivanja neutralizacije seruma geometrijske srednje vrijednosti titra $\geq 5,5 \log_2$	Emulzija za injekciju	Goveda	Potkožna primjena

<b>Država članica EU/EEA</b>	<b>Podnositelj zahtjeva/Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet</b>	<b>Ime</b>	<b>Jačina</b>	<b>Farmaceutski oblik</b>	<b>Ciljne vrste životinja</b>	<b>Put primjene</b>
Italija	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgija	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	2 ml doze sadrže: Inaktivirani gE goveđi herpes virus tip 1 (BoHV-1), soj Difivac, radi izazivanja neutralizacije seruma geometrijske srednje vrijednosti titra $\geq 5,5 \log_2$	Emulzija za injekciju	Goveda	Potkožna primjena
Nizozemska	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgija	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	2 ml doze sadrže: Inaktivirani gE goveđi herpes virus tip 1 (BoHV-1), soj Difivac, radi izazivanja neutralizacije seruma geometrijske srednje vrijednosti titra $\geq 5,5 \log_2$	Emulzija za injekciju	Goveda	Potkožna primjena
Poljska	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgija	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	2 ml doze sadrže: Inaktivirani gE goveđi herpes virus tip 1 (BoHV-1), soj Difivac, radi izazivanja neutralizacije seruma geometrijske srednje vrijednosti titra $\geq 5,5 \log_2$	Emulzija za injekciju	Goveda	Potkožna primjena

<b>Država članica EU/EEA</b>	<b>Podnositelj zahtjeva/Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet</b>	<b>Ime</b>	<b>Jačina</b>	<b>Farmaceutski oblik</b>	<b>Ciljne vrste životinja</b>	<b>Put primjene</b>
Portugal	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgija	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	2 ml doze sadrže: Inaktivirani gE goveđi herpes virus tip 1 (BoHV-1), soj Difivac, radi izazivanja neutralizacije seruma geometrijske srednje vrijednosti titra $\geq 5,5 \log_2$	Emulzija za injekciju	Goveda	Potkožna primjena
Rumunjska	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgija	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	2 ml doze sadrže: Inaktivirani gE goveđi herpes virus tip 1 (BoHV-1), soj Difivac, radi izazivanja neutralizacije seruma geometrijske srednje vrijednosti titra $\geq 5,5 \log_2$	Emulzija za injekciju	Goveda	Potkožna primjena
Slovenija	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgija	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	2 ml doze sadrže: Inaktivirani gE goveđi herpes virus tip 1 (BoHV-1), soj Difivac, radi izazivanja neutralizacije seruma geometrijske srednje vrijednosti titra $\geq 5,5 \log_2$	Emulzija za injekciju	Goveda	Potkožna primjena

<b>Država članica EU/EEA</b>	<b>Podnositelj zahtjeva/Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet</b>	<b>Ime</b>	<b>Jačina</b>	<b>Farmaceutski oblik</b>	<b>Ciljne vrste životinja</b>	<b>Put primjene</b>
Španjolska	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgija	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	2 ml doze sadrže: Inaktivirani gE goveđi herpes virus tip 1 (BoHV-1), soj Difivac, radi izazivanja neutralizacije seruma geometrijske srednje vrijednosti titra $\geq 5,5 \log_2$	Emulzija za injekciju	Goveda	Potkožna primjena
Ujedinjeno Kraljevstvo	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgija	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	2 ml doze sadrže: Inaktivirani gE goveđi herpes virus tip 1 (BoHV-1), soj Difivac, radi izazivanja neutralizacije seruma geometrijske srednje vrijednosti titra $\geq 5,5 \log_2$	Emulzija za injekciju	Goveda	Potkožna primjena

**Prilog II.**

**Znanstveni zaključci i razlozi za odobrenje za stavljanje u promet**

# Cjelokupan sažetak znanstvenog vrednovanja veterinarsko-medicinskog proizvoda CattleMarker inaktivirano cjepivo protiv ZRG-a (vidjeti Prilog I.)

## 1. Uvod

CattleMarker inaktivirana emulzija protiv ZRG-a za injekciju za goveda (odatle naziv CattleMarker inaktivirano cjepivo protiv ZRG-a) inaktivirano je cjepivo protiv zaraznog rinotraheitisa goveda (ZRG) koje sadrži goveđi herpes virus tipa 1 s uklonjenim glikoproteinom E (gE) (GHV-1) soja Difivac. Proizvod je indiciran za aktivnu imunizaciju seronegativnih goveda od 2 tjedna starosti radi smanjenja kliničkih znakova (pireksija i depresija) ZRG-a te trajanja faze izlučivanja virusa kao posljedice infekcije virusom GHV-1. Veterinarsko-medicinski proizvod (VMP) također je indiciran za aktivnu imunizaciju ženki goveda od 6 mjeseci starosti:

- radi smanjenja kliničkih znakova (pireksija i trajanje dispneje) zaraznog goveđeg rinotraheitisa (ZRG) i izlučivanja virusa kao posljedice infekcije virusom GHV-1;
- radi smanjenja pojave pobačaja povezanih s infekcijama virusom GHV-1 kao što je dokazano tijekom drugog tromjesečja gestacije nakon infekcije.

Zaštita seronegativnih goveda od 2 tjedna starosti počinje 2 tjedna te traje 6 mjeseci nakon primarnog cijepljenja.

Zaštita ženki počinje 2 tjedna ili 19 dana prije oplodnje ili inseminacije, a traje 12 mjeseci nakon primarnog cijepljenja.

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet, Zoetis Belgium SA, dostavio je prijavu za međusobno priznavanje odobrenja za stavljanje u promet koje je izdala Belgija u skladu s člankom 32. Direktive 2001/82/EZ. Za postupak međusobnog priznavanja (MRP) Belgija je imala ulogu referentne države članice, a Bugarska, Hrvatska, Francuska, Njemačka, Irska, Italija, Nizozemska, Poljska, Portugal, Rumunjska, Slovenija, Španjolska i Ujedinjena Kraljevina bile su države članice sudionice u postupku.

Tijekom MRP-a Njemačka je izrazila zabrinutost u pogledu imunološke sigurnosti VMP-a CattleMarker inaktivirano cjepivo protiv ZRG-a jer je njegov sastav sličan VMP-u PregSure BVD, cjepivu koje dokazano izaziva dugotrajnu alogeničnu reakciju protutijela koja je povezana s goveđom neonatalnom pancitopenijom (BNP), neonatalnom aloimunološkom bolešću, u potomstvu cijepljenih ženki.

CattleMarker inaktivirano cjepivo protiv ZRG-a proizvodi se na istim staničnim linijama goveda i dodaje mu se isti visokopotentni dodatak Procision-A kao i VMP-u PregSure BVD.

Nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet riješio je mogući rizik od pojave BNP-a povezane s primjenom cjepiva na steonim kravama; međutim, Njemačka je smatrala da predloženo rješenje rizika nije odgovarajuće te da bi nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet trebao pokrenuti opsežno ispitivanje nakon dobivanja odobrenja za stavljanje u promet. Ta su pitanja ostala neriješena i stoga je pokrenut postupak upućivanja u skladu s člankom 33. stavkom 1. Direktive 2001/82/EZ

Koordinacijskoj grupi za postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak za veterinarsko-medicinske proizvode (CMDv). Budući da su pitanja koja je postavila Njemačka ostala neriješena, države članice sudionice u postupku nisu mogle postići sporazum u vezi s odobrenjem za stavljanje u promet VMP-a CattleMarker inaktivirano cjepivo protiv ZRG-a, zbog čega je predmet upućen CVMP-u 29. rujna 2015. u skladu s člankom 33. stavkom 4. Direktive 2001/82/EZ.

Od CVMP-a je zatraženo da razmotri pitanja koja je postavila Njemačka i donese zaključak o izdavanju odobrenja za stavljanje u promet VMP-a CattleMarker inaktivirano cjepivo protiv ZRG-a.



## 2. Ocjena dostavljenih podataka

Da bi se teletu dijagnosticirala bolest, u skladu s definicijom BNP-a, sljedeća tri kriterija moraju biti povezana: 1) tele treba biti mlađe od mjesec dana, 2) tele treba imati pancitopeniju krvi koja je uslijedila nakon aplazije koštane srži, 3) potrebno je isključiti druge neimunološke bolesti/stanja sa sličnim kliničkim znakovima koje su navedene u diferencijalnoj dijagnozi (kao što je BVD, liječenje nitrofurantom). U prošlosti je u početku epidemiološkim informacijama, a zatim i naglo rastućim farmakovigilancijskim podacima zabilježeno povećanje učestalosti ove aloimunološke reakcije između ženke i fetusa, a naposljetku je utvrđena bliska povezanost između pojava BNP-a i ponovljenih cijepjenja ženki VMP-om PregSure BVD. Zbog tih je zabrinutosti 2010. pokrenut postupak u skladu s člankom 78. Direktive 2001/82/EZ u kojem je CVMP donio zaključak da, iako je još bilo potrebno odrediti etiologiju BVD-a, postoje dokazi koji ukazuju na to da bi VMP PregSure BVD mogao biti povezan s BNP-om te da je omjer koristi i rizika u pogledu tog VMP-a nepovoljan. Na temelju odluka Komisije 5694 od 10. kolovoza 2010. i 7077 od 7. listopada 2010. obustavljena su odobrenja za stavljanje u promet VMP-a PregSure BVD. Naknadno je nositelj odobrenja Pfizer (današnji Zoetis) s područja cijelog EU-a povukao odobrenja za stavljanje u promet VMP-a PregSure BVD, a 2011. čak i u zemljama koje nisu članice EU-a nakon što su objavljena izvješća o slučajevima BNP-a u stadima cijepljenjima VMP-om PregSure BVD na Novom Zelandu.

Međutim, u ocjenjivanju u okviru ovoga postupa u skladu s člankom 78. Direktive 2001/82/EZ CVMP je utvrdio da je učestalost BNP-a prouzročnog VMP-om PregSure BVD otprilike 0,01 %. Epidemiologiju bolesti teško je opisati jer bi niz mogućih pristranosti mogao utjecati na rezultate. Bile su prisutne znatne varijacije u farmakovigilancijskom izvješćivanju te je teško zaključiti jesu li one povezane sa stvarnim varijacijama u učestalosti pojave BNP-a ili je do njih došlo zbog razlika u informacijama prikupljenima o toj bolesti.

Mogući rizik koji proizlazi iz pitanja potiče li namjena VMP-a CattleMarker inaktivirano cjepivo protiv ZRG-a pojavu BNP-a povezan je sa sastavom i proizvodnjom cjepiva te, točnije, s količinom antigena koji nisu povezani s djelatnom tvari (ANAS), a povezan je i s primjenom cjepiva na ženkama goveda podvrgnutima ponovljenim cijepljenjima. VMP CattleMarker inaktivirano cjepivo protiv ZRG-a ima isti visoko potentan dodatak Precision-A, a uzgaja se na istoj staničnoj liniji bubrega dobivenoj od goveda (MDBK) kao i u slučaju VMP-a PregSure BVD.

Međutim, proizvodni postupak VMP-a CattleMarker inaktivirano cjepivo protiv ZRG-a dovodi do manje količine ostatka ANAS-a (npr. ostatak stanica MDBK-a) nego li one u VMP-a PregSure BVD. U postupak proizvodnje uključena je filtracija s pomoću triju filtracijskih opni radi pročišćavanja priprema antigena. Pruženi su podaci koji dokazuju djelotvornost filtracije. Ti rezultati dokazuju da je ukupni sadržaj proteina po mililitru veći u serijama antigena BVDV-1 nego li u serijama antigena GHV-1. U ispitivanju hiperimunizacije dokazano je da ti preostali ANAS-ovi iz proizvodnog procesa VMP-a CattleMarker inaktivirano cjepivo protiv ZRG-a nisu poticali proizvodnju aloprotutijela na razini sličnoj životinjama koje su hiperimunizirane VMP-a PregSure BVD.

Nadalje, nositelj odobrenja za stavljanje u promet obvezao se da će nakon izdavanja odobrenja utvrditi najviše razine ukupnog broja proteina za puštanje serije VMP-a u promet te da će provesti dva dodatna ispitivanja kako bi se istražila moguća međudjelovanja cijepjenja VMP-om CattleMarker inaktivirano cjepivo protiv ZRG-a u životinja prethodno cijepljenih cjepivom PregSure BVD ili drugim cjepivima. Osim toga, predložena je strategija nadzora i praćenja koja se zajedno s predloženim ispitivanjima smatra prikladnom i razmjernom utvrđenom riziku. Opsežno prognostičko ispitivanje nakon dobivanja odobrenja za stavljanje VMP-a u promet smatra se manje učinkovitim za utvrđivanje je li razina BNP-a prihvatljiva u usporedbi s predloženom strategijom nadzora i praćenja jer bi broj životinja koje je potrebno obuhvatiti ispitivanjem premašio nekoliko tisuća (zbog procijenjene učestalosti BNP-a na približno 0,01 %), a predviđeno razdoblje za pojavu slučajeva BNP-a nakon cijepjenja ne bi bilo kraće.

Predložene mjere, koje će biti uključene u plan upravljanja rizikom, smatraju se razmjernima te najdjelotvornijim načinom rješavanja rizika od BNP-a.

### 3. Procjena koristi i rizika

#### Procjena koristi

Cjepiva su važno sredstvo u borbi protiv infekcije govedim herpes virusom tipa 1 koja je prijavljena bolest u nekoliko država članica, npr. u Austriji, Danskoj, Njemačkoj. Cjepiva protiv ZRG-a s uklonjenim gE-om, kao što je CattleMarker inaktivirano cjepivo protiv ZRG-a jesu „DIVA cjepiva“ kojima se zaražene životinje razlikuju od cijepljenih. Nekoliko živih i inaktiviranih marker-cjepiva protiv ZRG-a odobreno je i uspješno se primjenjuje diljem EU-a. Zbog djelotvornosti i sigurnosti cjepiva protiv ZRG-a s uklonjenim gE-om koja su trenutno na tržištu, postignut je napredak u iskorjenjivanju ZRG-a, a nekoliko europskih zemalja na dobrom je putu da se oslobode virusa GHV-1.

CattleMarker inaktivirano cjepivo protiv ZRG-a zadovoljava kriterije za učinkovito marker-cjepivo protiv ZRG-a te omogućuje potpuno terapijsko djelovanje.

#### Procjena rizika

BNP je bolest koja u neonatalne teladi može biti smrtonosna te koja je eksperimentalno reproducirana unosom kolostruma iz ženki koje imaju aloprotutijela. Učestalost te bolesti dramatično je pogoršana cijepljenjem VMP-om PregSure BVD tijekom 2000-ih što je dovelo do stvaranja snažne povezanosti između pojave BNP-a i primjene VMP-a PregSure BVD; međutim, učestalost zaraze BNP-om prouzročene cijepljenjem VMP-om PregSure BVD nije čvrsto ustanovljena, varirajući od 5 % do 0,004 % ovisno o izvoru; CVMP je tijekom postupka u skladu s člankom 78. utvrdio da je učestalost približno 0,01 %. CattleMarker inaktivirano cjepivo protiv ZRG-a sadrži isti dodatak Procision-A kao i PregSure BVD, a proizvodnja virusa također se koristi staničnom linijom bubrega dobivenom od goveda (MDBK). Prihvaćena je povezanost između BNP-a i aloimunološke reakcije na antigene koji nisu povezani s djelatnom tvari (ANAS) (npr. antigeni dobiveni iz stanične linije bubrega goveda i sve preostale antigenske tvari iz proizvodnog postupka). Dostavljeni su podaci koji dokazuju da CattleMarker inaktivirano cjepivo protiv ZRG-a, za razliku od VMP-a PregSure BVD, ima smanjenu količinu imunološki bitne količine ANAS-a preostalog iz njegova proizvodnog postupka na staničnoj liniji bubrega dobivenom od goveda u konačnom proizvodu. U hiperimunizacijskom ispitivanju ponovljene injekcije VMP-a CattleMarker inaktivirano cjepivo protiv ZRG-a nisu poticale proizvodnju aloprotutijela na razini sličnoj u životinja koje su hiperimunizirane VMP-om PregSure BVD. Međutim, i dalje je prisutna zabrinutost te se nositelj odobrenja za stavljanje u promet obvezao na daljnju istragu tog rezultata u dvama dodatnim sličnim ispitivanjima. Naposljetku, usporedbom objavljenih podataka o reakciji aloprotutijela prouzročenoj drugim cjepivima na tržištu, rizik za pojavu BNP-a za VMP CattleMarker inaktivirano cjepivo protiv ZRG-a čini se znatno nižim u usporedbi s rizikom povezanim s VMP-om PregSure BVD.

Referentna država članica nije navela ni jednu drugu zabrinutost.

#### Mjere za upravljanje rizikom

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet predložio je program farmakovigilancijskog nadzora nakon stavljanja u promet primjenom uobičajenog farmakovigilancijskog sustava za praćenje životinja cijepljenih VMP-om CattleMarker inaktivirano cjepivo protiv ZRG-a. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet obvezao se na provedbu detaljnih istraga svih neobjašnjenih mortaliteta potomaka cijepljenih životinja nakon zabilježene upotrebe cjepiva. Te mjere razmjerne su riziku od pojave BNP-a te obuhvaćaju sve trenutačne spoznaje o BNP-u prikupljene iz incidenta s VMP-om PregSure BVD. Uzimajući u obzir činjenicu da se očekuje da će učestalost BNP-a biti mnogo manja od 0,01 %

(učestalost BNP-a uz primjenu VMP-a PregSure), te mjere, koje će biti obuhvaćene planom upravljanja rizikom, smatraju se najdjelotvornijim načinom rješavanja tog rizika.

### **Ocjena cjelokupnog omjera koristi i rizika**

Sveukupno, omjer koristi i rizika u usporedbi s VMP-om CattleMarker inaktiviranom emulzijom za injekciju protiv ZRG-a smatra se pozitivnim i podložnim provedbi dodatnih ispitivanja te primjeni dodatnih mjera navedenih u planu upravljanja rizikom.

## **Razlozi za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet**

Budući da

- Nositelj odobrenja za stavljanje u promet dostavio je podatke koji dokazuju da je rizik da bi ponovljene injekcije cjepivom CattleMarker inaktivirano cjepivo protiv ZRG-a mogle izazvati BNP znatno manji od rizika povezanog s primjenom VMP-a PregSure BVD;
- Nositelj odobrenja za stavljanje u promet predložio je niz kvalitativnih mjera, mjera za ublažavanje rizika te mjera nadzora koje će biti uključene u plan upravljanja rizikom te koje se smatraju odgovarajućima i razmjernima utvrđenom riziku od razvoja BNP-a;

CVMP je preporučio izdavanje odobrenja za stavljanje u promet VMP-a CattleMarker inaktivirana emulzija za injekciju za goveda protiv ZRG-a u skladu s uvjetima koji se odnose na odobrenja za stavljanje u promet, kao što je navedeno u Prilogu IV.

## **Prilog III.**

### **Sažetak opisa svojstava, označivanje i uputa o VMP-u**

Valjani sažetak opisa svojstava , valjano označivanje VMP-a i valjana uputa o VMP-u predstavljaju konačne verzije usuglašene tijekom postupka Koordinacijske grupe.

## Prilog IV.

### Uvjeti odobrenja za stavljanje u promet

Nacionalna nadležna tijela, koja koordinira referentna država članica, osigurava da nositelj odobrenja za stavljanje u promet ispunjava sljedeće uvjete:

- Nositelj odobrenja za stavljanje u promet provest će kontrolirano laboratorijsko ispitivanje kojim će se potvrditi da hiperimunizacija goveda VMP-om CattleMarker inaktivirano cjepivo protiv ZRG-a ne izaziva bitnu reakciju na stanice MHC-I i MDBK te radi procjene dovodi li cijepljenje s drugim cjepivima za goveda proizvedenima na temelju staničnih linija goveda te uz veliku količinu ANAS-a nakon docjepeljivanja VMP-om CattleMarker inaktivirano cjepivo protiv ZRG-a do znatnog povećanja titara aloprotutijela na stanice MHC-I i MDBK. Budući da bi izostanak reakcije na aloprotutijela bio očekivan i doveo do negativnih rezultata, potrebno ih je usporediti s dostupnim podacima o VMP-u PregSure BVD te s odgovarajućom unutarnjom pozitivnom kontrolom. Kako bi se riješile zabrinutosti u pogledu reakcije na aloprotutijela, nositelj odobrenja za stavljanje u promet trebao bi osigurati da se rezultati ispitivanja mogu pouzdano tumačiti. Prije stavljanja VMP-a CattleMarker inaktivirano cjepivo protiv ZRG-a na tržište EU-a rezultate je potrebno dostaviti nadležnim nacionalnim tijelima radi ispitivanja.
- Nositelj odobrenja za stavljanje u promet provest će ispitivanje kojim će se procijeniti moguće docjepeljivanje VMP-om CattleMarker inaktivirano cjepivo protiv ZRG-a na bilo kojoj reakciji MHC-I ili opsonizirajućoj reakciji aloprotutijela u goveda prethodno cijepljenih VMP-om PregSure BVD. Prije stavljanja VMP-a CattleMarker inaktivirano cjepivo protiv ZRG-a na tržište EU-a rezultate je potrebno dostaviti nadležnim nacionalnim tijelima radi ispitivanja.
- Nositelj odobrenja za stavljanje u promet uključit će u konačni proizvod novu specifikaciju u maksimalnog ukupnog sadržaja proteina. Kako bi odredio tu specifikaciju, nositelj odobrenja za stavljanje u promet mora provesti stavke u nastavku:
  - Mora klinički potvrditi gornju granicu ukupnog sadržaja proteina. Granica bi trebala biti jednaka ili ispod ukupne količine proteina u CattleMarker inaktiviranom cjepivu protiv ZRG-a koja je upotrijebljena u hiperimunizacijskom ispitivanju 9134R-08-11-457.
  - Mora dokazati da nema učinka povećanja (uzimajući u obzir najgori mogući ishod, tj. maksimalnu seriju na tržištu) na djelotvornost dosljednog smanjenja ukupnog sadržaja proteina.
  - Nositelj odobrenja za stavljanje u promet trebao bi razmotriti razvoj načina testiranja sadržaja proteina u gotovom proizvodu.
- Nositelj odobrenja za stavljanje u promet mora provesti jedinstveni plan upravljanja rizikom u kojem će se riješiti sljedeće mjere smanjenja rizika i praćenja:
  - Prije puštanja cjepiva u prodaju na tržište i potom na godišnjoj razini nositelj odobrenja za stavljanje u promet mora provesti određeno osposobljavanje stočnih prodajnih i tehničkih timova o sigurnosnom profilu VMP-a CattleMarker inaktivirano cjepivo protiv ZRG-a te o farmakovigilancijskim obvezama.
  - Svim klijentima koji prvi put dobivaju CattleMarker inaktivirano cjepivo protiv ZRG-a nositelj odobrenja za stavljanje u promet mora poslati dopis s dodatnim informacijama kako bi se podigla svijest o mogućim slučajevima BNP-a.

- Osim uobičajenog farmakovigilancijskog sustava za nadziranje životinja cijepljenih VMP-om CattleMarker inaktivirano cjepivo protiv ZRG-a, nositelj odobrenja za stavljanje u promet mora provesti detaljne istrage svih neobjašnjenih mortaliteta cijepljenih životinja nakon evidentirane primjene VMP-a CattleMarker inaktivirano cjepivo protiv ZRG-a. Sva telad s potvrđenim BNP-om također će biti ispitana radi utvrđivanja aloprotutijela MHC-I.

Navedena detaljna istraga obuhvaća:

1. isključivanje zaraznog, toksičnog ili bilo kojeg drugog uzroka u živih životinja, koje će biti detaljno opisano u planu upravljanja rizikom.
  2. u uginulih životinja histopatologija koštane srži ukazuje na trilinejsku hipoplaziju.
  3. u živih životinja potpunu trombocitopeniju (s ili bez neutropenije, limfopenije i neregenerativne anemije).
- PSUR-ovi se moraju dostavljati svakih 6 mjeseci tijekom prvih pet godina komercijalizacije.
  - Nositelj odobrenja za stavljanje u promet mora imati plan za slučaj nepredviđenih okolnosti u malo vjerojatnim okolnostima da se objave izvješća o BNP-u koja uključuju ženke cijepljene VMP-om CattleMarker inaktivirano cjepivo protiv ZRG-a.
  - Nositelj odobrenja za stavljanje u promet mora primjenjivati postojeće postupke dobre proizvođačke prakse u pogledu opoziva proizvoda/serije. U slučaju da prijedlozi alternativnih planova imunizacije, indikacije ili kontraindikacije budu potrebni, s tim je regulatornim mjerama također potrebno dosljedno postupati s uobičajenim radnim praksama u slučajevima izvješća o štetnim događajima i varijacijama povezanim s veterinarsko-medicinskim proizvodima.
  - Nositelj odobrenja za stavljanje u promet mora primijeniti postojeće prakse u vezi s kolostrumom u slučaju pojave BNP-a te razviti dodatne mjere ublažavanja u vezi s kolostrumom.

Po potrebi je potrebno predložiti ažuriranja plana upravljanja rizikom čim se pojavi bilo kakav problem, a u suprotnom je potrebno pregledati plan upravljanja rizikom barem jednom godišnje, zajedno s dostavljanjem PSUR-a.

Prethodno navedene rezultate ispitivanja trebalo bi dostaviti predmetnim nadležnim nacionalnim tijelima na procjenu prije stavljanja VMP-a CattleMarker inaktivirano cjepivo protiv ZRG-a na tržište EU-a te u roku od 24 mjeseca nakon odluke Komisije. Plan upravljanja rizikom potrebno je dostaviti nadležnim nacionalnim tijelima u roku od 6 mjeseci nakon odluke Komisije te ga provoditi sve dok predmetna nadležna nacionalna tijela ne budu smatrala da je profil rizika proizvoda u dostatnoj mjeri opisan i da su primijenjene sve odgovarajuće mjere za ublažavanje rizika i nadzor.