

I. melléklet

**Az állatgyógyászati készítmény neveinek,
gyógyszerformájának, hatáserősségének, a célállat fajoknak,
az alkalmazási módnak és a kérelmezők/forgalomba hozatali
engedélyek jogosultjai listája a tagállamokban**

EU/EEA tagállam	A kérelmező/forgalomba hozatali engedély jogosultja	Név	Hatásereősség	Gyógyszerforma	Célállat faj	Alkalmazási mód
Belgium	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Minden 2 ml-es adag tartalma: Inaktivált gE 1-es típusú szarvasmarha herpeszvírus (BoHV-1), Difivac törzs, $\geq 5,5 \log_2$ geometriai átlag szeroneutralizációs titer indukálására	Emulziós injekció	Szarvasmarha	Subcutan alkalmazás
Bulgária	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Minden 2 ml-es adag tartalma: Inaktivált gE 1-es típusú szarvasmarha herpeszvírus (BoHV-1), Difivac törzs, $\geq 5,5 \log_2$ geometriai átlag szeroneutralizációs titer indukálására	Emulziós injekció	Szarvasmarha	Subcutan alkalmazás
Horvátország	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Minden 2 ml-es adag tartalma: Inaktivált gE 1-es típusú szarvasmarha herpeszvírus (BoHV-1), Difivac törzs, $\geq 5,5 \log_2$ geometriai átlag szeroneutralizációs titer indukálására	Emulziós injekció	Szarvasmarha	Subcutan alkalmazás

EU/EEA tagállam	A kérelmező/forgalomba hozatali engedély jogosultja	Név	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Célállat faj	Alkalmazási mód
Franciaország	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Minden 2 ml-es adag tartalma: Inaktivált gE 1-es típusú szarvasmarha herpeszvírus (BoHV-1), Difivac törzs, $\geq 5,5 \log_2$ geometriai átlag szeroneutralizációs titer indukálására	Emulziós injekció	Szarvasmarha	Subcutan alkalmazás
Németország	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Minden 2 ml-es adag tartalma: Inaktivált gE 1-es típusú szarvasmarha herpeszvírus (BoHV-1), Difivac törzs, $\geq 5,5 \log_2$ geometriai átlag szeroneutralizációs titer indukálására	Emulziós injekció	Szarvasmarha	Subcutan alkalmazás
Írország	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Minden 2 ml-es adag tartalma: Inaktivált gE 1-es típusú szarvasmarha herpeszvírus (BoHV-1), Difivac törzs, $\geq 5,5 \log_2$ geometriai átlag szeroneutralizációs titer indukálására	Emulziós injekció	Szarvasmarha	Subcutan alkalmazás

EU/EEA tagállam	A kérelmező/forgalomba hozatali engedély jogosultja	Név	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Célállat faj	Alkalmazási mód
Olaszország	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Minden 2 ml-es adag tartalma: Inaktivált gE 1-es típusú szarvasmarha herpeszvírus (BoHV-1), Difivac törzs, $\geq 5,5 \log_2$ geometriai átlag szeroneutralizációs titer indukálására	Emulziós injekció	Szarvasmarha	Subcutan alkalmazás
Hollandia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Minden 2 ml-es adag tartalma: Inaktivált gE 1-es típusú szarvasmarha herpeszvírus (BoHV-1), Difivac törzs, $\geq 5,5 \log_2$ geometriai átlag szeroneutralizációs titer indukálására	Emulziós injekció	Szarvasmarha	Subcutan alkalmazás
Lengyelország	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Minden 2 ml-es adag tartalma: Inaktivált gE 1-es típusú szarvasmarha herpeszvírus (BoHV-1), Difivac törzs, $\geq 5,5 \log_2$ geometriai átlag szeroneutralizációs titer indukálására	Emulziós injekció	Szarvasmarha	Subcutan alkalmazás

EU/EEA tagállam	A kérelmező/forgalomba hozatali engedély jogosultja	Név	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Célállat faj	Alkalmazási mód
Portugália	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Minden 2 ml-es adag tartalma: Inaktivált gE 1-es típusú szarvasmarha herpeszvírus (BoHV-1), Difivac törzs, $\geq 5,5 \log_2$ geometriai átlag szeroneutralizációs titer indukálására	Emulziós injekció	Szarvasmarha	Subcutan alkalmazás
Románia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Minden 2 ml-es adag tartalma: Inaktivált gE 1-es típusú szarvasmarha herpeszvírus (BoHV-1), Difivac törzs, $\geq 5,5 \log_2$ geometriai átlag szeroneutralizációs titer indukálására	Emulziós injekció	Szarvasmarha	Subcutan alkalmazás
Szlovénia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Minden 2 ml-es adag tartalma: Inaktivált gE 1-es típusú szarvasmarha herpeszvírus (BoHV-1), Difivac törzs, $\geq 5,5 \log_2$ geometriai átlag szeroneutralizációs titer indukálására	Emulziós injekció	Szarvasmarha	Subcutan alkalmazás

EU/EEA tagállam	A kérelmező/forgalomba hozatali engedély jogosultja	Név	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Célállat faj	Alkalmazási mód
Spanyolország	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Minden 2 ml-es adag tartalma: Inaktivált gE 1-es típusú szarvasmarha herpeszvírus (BoHV-1), Difivac törzs, $\geq 5,5 \log_2$ geometriai átlag szeroneutralizációs titer indukálására	Emulziós injekció	Szarvasmarha	Subcutan alkalmazás
Egyesült Királyság	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Minden 2 ml-es adag tartalma: Inaktivált gE 1-es típusú szarvasmarha herpeszvírus (BoHV-1), Difivac törzs, $\geq 5,5 \log_2$ geometriai átlag szeroneutralizációs titer indukálására	Emulziós injekció	Szarvasmarha	Subcutan alkalmazás

II. melléklet

Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek kiadásának indoklása

A CattleMarker IBR Inactivated (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének általános összefoglalása

1. Bevezetés

A szarvasmarhák számára készült CattleMarker IBR Inactivated emulziós injekció (a továbbiakban: CattleMarker IBR Inactivated) egy inaktivált szarvasmarha fertőző rhinotracheitis (IBR) vakcina, amely a glikoprotein E (gE) negatív, 1-es típusú szarvasmarha herpeszvírus (BoHV-1) Difivac törzsét tartalmazza. A készítmény szerológiailag negatív szarvasmarhák aktív immunizálására javallt 2 hetes kortól, az IBR klinikai tüneteinek (láz és depresszió) enyhítésére, valamint a BoHV-1 fertőzés által okozott vírusürítés időtartamának csökkentésére. Szintén javallt nőstény szarvasmarhák aktív immunizálására 6 hónapos kortól:

- a szarvasmarha fertőző rhinotracheitis (IBR) klinikai tüneteinek enyhítésére (láz és a diszpnóé időtartama), valamint a BoHV-1 fertőzés által okozott vírusürítés csökkentésére;
- a BoHV-1 fertőzésekkel járó abortuszok előfordulási gyakoriságának csökkentésére, ahogy azt a vemhesség második trimeszterében, a fertőzést követően kimutatták.

Az alapimmunizálás befejezése után a szerológiailag negatív, legalább 2 hetes szarvasmarhák védettségének kezdete 2 hét, időtartama pedig 6 hónap.

A nőstény szarvasmarhák védettségének kezdete a nemzés vagy a megtermékenyítés előtt 2 hét, illetve 19 nap, az időtartama pedig 12 hónap az alapimmunizálás után.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja, a Zoetis Belgium SA a Belgium által kiadott forgalomba hozatali engedély kölcsönös elismerése iránti kérelmet nyújtott be a 2001/82/EK irányelv 32. cikkében foglaltaknak megfelelően. A kölcsönös elismerési eljárásban (MRP) Belgium referencia-tagállamként járt el, és Bulgária, az Egyesült Királyság, Franciaország, Hollandia, Horvátország, Írország, Lengyelország, Németország, Olaszország, Portugália, Románia, Spanyolország és Szlovénia voltak az érintett tagállamok.

A kölcsönös elismerési eljárás során Németország a CattleMarker IBR Inactivated immunológiai biztonságosságával kapcsolatos aggályt vetett fel, mivel a készítmény összetétele hasonló a PregSure BVD-éhez, egy olyan vakcinához, amelyről kimutatták, hogy tartós allogén antitest-választ vált ki. Ez utóbbi összefüggésbe hozható a szarvasmarhák újszülöttkori pancytopeniájával (BNP), a vakcinázott anyaállatok utódainak újszülöttkori alloimmun betegségével. A CattleMarker IBR Inactivated készítményt ugyanazon a szarvasmarha sejtvonalon állítják elő, és ugyanazzal az igen hatásos adjuvánssal, a Procision-A-val van adjuválva, mint a PregSure BVD.

A szarvasmarhák újszülöttkori pancytopeniája kiújulásának az ezen vakcina vemhes teheneknél történő használatához kapcsolódó potenciális veszélyével a forgalomba hozatali engedély jogosultja foglalkozott, Németország azonban úgy vélte, hogy a kockázatok javasolt kezelése nem megfelelő, és hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultjának nagyszabású forgalomba hozatal utáni vizsgálatot kell kezdeményeznie. Ezek a problémák megoldatlanok maradtak, és ezért a 2001/82/EK irányelv 33. cikkének (1) bekezdése szerinti betérjesztést kezdeményeztek a Kölcsönös elismerés és decentralizált eljárások koordinációs csoportjánál – Állatgyógyászati készítmények (CMD(v)). Mivel a Németország által felvetett problémák megoldatlanok maradtak, az érintett tagállamok a CattleMarker IBR Inactivated készítmény forgalomba hozatali engedélyét illetően nem jutottak egyezsége, következésképpen az ügy 2015. szeptember 29-én betérjesztésre került a CVMP-hez a 2001/82/EK irányelv 33. cikkének (4) bekezdése alapján.

A CVMP-t felkérték, hogy vizsgálja meg a Németország által felvetett problémákat, és döntse el, hogy ki kell-e adni a CattleMarker IBR Inactivated-re vonatkozó forgalomba hozatali engedélyt.

2. A benyújtott adatok értékelése

A BNP meghatározása szerint ahhoz, hogy egy borjúnál diagnosztizálni lehessen a betegséget, a következő három kritériumnak kell teljesülnie: 1.) A borjúnak 1 hónapnál fiatalabbnak kell lennie, 2.) a borjú vérében csontvelő-apláziát követő pancytopeniának kell lennie, 3.) a differenciáldiagnózisban ki kell zárni a hasonló klinikai tünetekkel rendelkező más, nem immun betegségeket/állapotokat (például a BVD-t, nitrofurán kezelést). A múltban kezdetben a járványügyi információk, majd a gyorsan gyarapodó farmakovigilanciái adatok az anyaállat és a magzat közötti ezen alloimmun reakció gyakoriságának növekedését rögzítették, végül pedig szoros kapcsolatot állapítottak meg a BNP előfordulásai és az anyaállatok PregSure BVD-vel való ismételt vakcinációja között. Ezen aggályok miatt 2010-ben a 2001/82/EK irányelv 78. cikke szerinti eljárást kezdeményeztek, amelynek során a CVMP arra a következtetésre jutott, hogy bár a BNP etiológiáját még meg kell határozni, létezik arra utaló bizonyíték, hogy a PregSure BVD összefüggésbe hozható a BNP-vel, és hogy a készítmény előny-kockázat profilja kedvezőtlen. A bizottság 2010. augusztus 10-i 5694., valamint 2010. október 7-i 7077. határozatával felfüggesztette a PregSure BVD forgalomba hozatali engedélyeit. Később a forgalomba hozatali engedély jogosultja, a Pfizer (jelenleg Zoetis) visszavonta a forgalomba hozatali engedélyeket minden EU-tagállamban, és 2011-ben még a nem EU-országokban is azt követően, hogy BNP-s esetek kerültek nyilvánosságra a PregSure BVD-vel vakcinázott új-zélandi állományokban.

Mindazonáltal a 2001/82/EK irányelv 78. cikke szerinti jelen eljárás keretében történő értékelés során a BNP PregSure BVD által okozott előfordulása gyakoriságát a CVMP körülbelül 0,01%-ra értékelte. A betegség epidemiológiáját nehéz leírni, mivel számos lehetséges torzítás befolyásolhatta az eredményeket. A farmakovigilanciái jelentésekben nagy eltérések mutatkoztak, és nehéz megállapítani, hogy ezek a BNP előfordulási gyakoriságának valódi eltéréseivel kapcsolatosak, vagy a betegségről összegyűjtött információk különbségeiben keresendő az okuk.

A BNP kiváltásának a CattleMarker IBR Inactivated készítmény rendeltetésszerű használatából eredő potenciális kockázata összefügg a vakcina összetételével és előállításával, konkrétan a hatóanyaggal nem kapcsolatos antigének (ANAS) mennyiségével, és kapcsolatos a vakcina használatával is az ismételt vakcinázásnak kitett nőstény szarvasmarhánál. A CattleMarker IBR Inactivated készítmény ugyanazzal az igen hatásos adjuvánssal, a Procision-A-val rendelkezik, és ugyanazon a szarvasmarha eredetű vese-sejtvonalon (MDBK) állítják elő, mint a PregSure BVD-t.

A CattleMarker IBR Inactivated gyártási folyamata azonban az ANAS (pl. MDBK sejttörmelék) maradékának alacsonyabb mennyiségét eredményezi, mint amennyi a PregSure BVD maradéka. Az antigén készítmények tisztításához a gyártási folyamatot egy három szűrőmembránt alkalmazó szűrés lépéssel egészítették ki. A szűrés lépés hatékonyságának igazolására adatokat biztosítottak. Ezek az eredmények azt mutatják, hogy a ml-enkénti teljes fehérjetartalom a BVDV-1 antigén tételekben magasabb, mint a BoHV-1 antigén tételekben. Egy hiperimmunizálási vizsgálatban kimutatták, hogy ez a CattleMarker IBR Inactivated készítmény gyártási folyamatából származó maradék ANAS nem idézte elő alloantitestek termelődését a PregSure BVD-vel hiperimmunizált állatoknál tapasztalt szintjéhez hasonló szinten.

Ezenkívül a forgalomba hozatali engedély jogosultja a forgalomba hozatal utáni kötelezettséget vállalt arra, hogy a tételek kibocsátásához a teljes fehérjeszintet maximálisra állítja be, és hogy két további vizsgálatot végez a CattleMarker IBR Inactivated készítménnyel történő vakcinációk lehetséges kölcsönhatásainak tanulmányozására a PregSure BVD-vel vagy más vakcinákkal korábban beoltott állatoknál. Emellett felügyeleti és ellenőrzési stratégiát javasoltak, amely a javasolt vizsgálatokkal együtt megfelelőnek, és az azonosított kockázattal arányosnak tekinthető. Egy nagyszabású, a

forgalomba hozatalt követő prospektív felmérés a javasolt felügyeleti és ellenőrzési stratégiával összehasonlítva kevésbé tekinthető hatékonynak annak megállapítására, hogy a BNP szintje elfogadható-e, mivel egy ilyen vizsgálatban a bevonandó állatok száma meghaladná a több ezernyi állatot (a BNP körülbelül 0,01%-os becsült előfordulási gyakorisága miatt), és a vakcinációt követően fellépő BNP-s esetekre vonatkozó várható időtartam nem lenne rövidebb. A javasolt intézkedéseket – amelyek egy kockázatkezelési tervben fognak szerepelni – arányosnak, és a BNP-kockázat kezelése leghatásosabb módjának tartják.

3. Előny-kockázat értékelés

Az előnyök értékelése

A vakcinák fontos eszközök az 1-es típusú szarvasmarha herpeszvírus fertőzés leküzdésére, amely bejelentési kötelezettség alá tartozó betegség számos tagállamban, pl. Ausztriában, Dániában, Németországban. A gE negatív IBR vakcinák, például a CattleMarker IBR Inactivated úgynevezett „DIVA vakcinák”, megkülönböztetve a fertőzött állatokat a beoltottaktól. Számos IBR elleni élő és inaktivált marker vakcinát engedélyeztek az EU területén, ahol ezeket sikeresen alkalmazzák. A jelenleg forgalmazott gE negatív IBR vakcinák hatásosságának és biztonságosságának köszönhetően az IBR felszámolása jól halad, és számos európai ország tart a BoHV-1-től való szabadság felé.

A CattleMarker IBR Inactivated megfelel a hatékony IBR marker vakcinákra vonatkozó kritériumoknak, és biztosítja a teljes terápiás hatást.

A kockázatok értékelése

A BNP olyan betegség, amely újszülött borjaknál halálos kimenetelű lehet, és amelyet kísérleti úton alloantitestekkel rendelkező anyaállatoktól származó kolosztrum bevitelével váltanak ki. Ennek a betegségnek a gyakoriságát drámaian súlyosbította a PregSure BVD vakcináció a 2000-es években, amely erős összefüggéshez vezet a BNP előfordulási gyakorisága és a PregSure BVD használata között; a PregSure BVD vakcináció által okozott BNP betegség gyakorisága azonban nincs pontosan meghatározva, és a forrásnak megfelelően 5% és 0,004% között ingadozik; a CVMP ezt a gyakoriságot a 78. cikk szerinti eljárás során hozzávetőlegesen mintegy 0,01%-osként határozta meg. A CattleMarker IBR Inactivated készítmény ugyanazt a Procision-A adjuvánst tartalmazza, mint a PregSure BVD, és a vírus előállításához szintén szarvasmarha eredetű vese-sejtvonalat (MDBK) használnak. A BNP és a hatóanyaggal nem kapcsolatos antigénekre (ANAS) (pl. szarvasmarha vese-sejtvonal eredetű antigének és minden, a gyártási folyamatból megmaradt antigén anyag) adott alloimmun reakció közötti kapcsolat széles körben elfogadott. Adatokat nyújtottak be annak igazolására, hogy a CattleMarker IBR Inactivated, a PregSure BVD-től eltérően, a végtermékben a gyártási folyamatból megmaradt, immunológiai szempontból jelentős mennyiségű ANAS csökkent mennyiségével rendelkezik a szarvasmarha eredetű vese-sejtvonalon. Egy hiperimmunizálási vizsgálatban a CattleMarker IBR Inactivated készítmény ismételt injekciói nem idézték elő alloantitestek termelődését a PregSure BVD-vel hiperimmunizált állatoknál tapasztalt szintjéhez hasonló szint esetén. Az aggály azonban fennmaradt, és a forgalomba hozatali engedély jogosultja elkötelezett ennek az eredménynek a további kutatására két másik, hasonló vizsgálat során. Végül az egyéb, forgalomban lévő vakcinák által kiváltott alloantitest válasza vonatkozóan közzétett adatokkal való összehasonlításakor a CattleMarker IBR Inactivated esetében a BNP-kockázat szignifikánsan alacsonyabbnak tűnik, mint a PregSure BVD esetében.

A referencia-tagállam nem jelentett be más aggályt.

Kockázatkezelési intézkedések

A forgalomba hozatali engedély jogosultja olyan, a forgalomba hozatal utáni farmakovigilanciái megfigyelési programot javasolt, amely a szokásos farmakovigilanciái rendszerét használja a CattleMarker IBR Inactivated készítménnyel vakcinázott állatok megfigyelésére. A forgalomba hozatali engedély jogosultja elkötelezett alapos vizsgálatok elvégzésére a vakcinázott állatok utódainak körében történt bármilyen megmagyarázhatatlan pusztulásra vonatkozóan, a vakcinák dokumentált alkalmazását követően. Ezek az intézkedések arányosak a BNP kockázatával, és tartalmazzák a BNP-re vonatkozóan a PregSure BVD esetében összegyűjtött összes jelenlegi ismeretet. Figyelembe véve, hogy a BNP gyakorisága várhatóan sokkal alacsonyabb 0,01%-nál (PregSure BVD BNP-gyakoriság), ezeket az intézkedéseket – amelyek egy kockázatkezelési tervben fognak szerepelni – ezen kockázat kezelése leghatásosabb módjának tartják.

Az általános előny-kockázat profil értékelése

Összességében a CattleMarker IBR Inactivated emulziós injekció előny-kockázat profilja pozitívnak tekinthető további vizsgálatok elvégzése, valamint egy kockázatkezelési tervben meghatározott további intézkedések végrehajtása esetén.

A forgalomba hozatali engedélyek kiadásának indoklása

Mivel:

- A forgalomba hozatali engedély jogosultja olyan adatokat nyújtott be, amelyek azt igazolják, hogy annak kockázata, hogy a CattleMarker IBR Inactivated vakcinával történő ismételt injekciózás BNP-t idézhetett elő, szignifikánsan alacsonyabb, mint a PregSure BVD esetében;
- A forgalomba hozatali engedély jogosultja minőségbiztosítási, kockázatot mérséklő és felügyeleti intézkedések sorát javasolta, amelyek egy kockázatkezelési tervben fognak szerepelni, és amelyek a BNP kialakulása azonosított kockázatának megfelelőnek, és azzal arányosnak tekinthetők;

a CVMP javasolta a szarvasmarhák számára készült CattleMarker IBR Inactivated emulziós injekció forgalomba hozatali engedélyének kiadását a IV. mellékletben szereplő, a forgalomba hozatali engedélyeket érintő feltételek mellett.

III. melléklet

A termékjellemzők összefoglalása, címkeszöveg és használati utasítás

Az állatgyógyászati készítmény jellemzőinek érvényes összefoglalása, a címkeszöveg és a használati utasítás a koordinációs csoport eljárása során meghatározott végleges változatok.

IV. melléklet

A forgalomba hozatali engedélyek feltételei

A referencia-tagállam által koordinált illetékes nemzeti hatóságoknak gondoskodniuk kell arról, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja eleget tegyen a következő feltételeknek:

- A forgalomba hozatali engedély jogosultjának kontrollált laboratóriumi vizsgálatot kell végeznie annak megerősítésére, hogy a szarvasmarhák CattleMarker IBR Inactivated készítménnyel végzett hiperimmunizálása nem vált ki szignifikáns alloantitest választ az MHC-I és MDBK sejtekre, valamint annak értékelésére, hogy az egyéb, szarvasmarha sejtvonalon előállított szarvasmarha-vakcinákkal és az ANAS nagy mennyiségével végzett vakcináció, amelyet a CattleMarker IBR Inactivated emlékeztető vakcinája követ, az MHC-I és MDBK sejtek elleni alloantitest titerek szignifikáns növekedéséhez vezet-e. Mivel az alloantitest válasz hiánya várhatóan negatív eredményekhez vezetne, ezeket össze kell hasonlítani a Pregsure BVD-re vonatkozóan rendelkezésre álló adatokkal, valamint egy megfelelő belső pozitív kontrollal. Az alloantitest válaszra vonatkozó aggályok kezelésére a forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy a vizsgálat eredményei megbízhatóan értelmezhetők legyenek. Mielőtt a CattleMarker IBR Inactivated készítményt az EU piacán forgalomba hoznák, az eredményeket be kell nyújtani a nemzeti illetékes hatóságoknak, hogy számukra megfelelő módon értékelhessék azokat.
- A forgalomba hozatali engedély jogosultjának vizsgálatot kell végeznie a CattleMarker IBR Inactivated esetleges booster-ének értékelésére bármely MHC-I vagy opszonizáló alloantitest válaszra a korábban PregSure BVD-vel vakcinázott szarvasmarhák esetében. Mielőtt a CattleMarker IBR Inactivated készítményt az EU piacán forgalomba hoznák, az eredményeket be kell nyújtani a nemzeti illetékes hatóságoknak, hogy számukra megfelelő módon értékelhessék azokat.
- A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles új specifikációt benyújtani a késztermék maximális teljes fehérjetartalmára vonatkozóan. Ennek a specifikációnak a meghatározásához a forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles:
 - klinikailag validálni a teljes fehérjetartalom felső határértékét. A határérték nem lehet nagyobb, mint a 9134R-08-11-457 hiperimmunizálási vizsgálatban használt CattleMarker IBR vakcina teljes fehérjemennyisége.
 - bemutatni, hogy az arányos növelésnek (scaling-up) nincs hatása a teljes fehérjetartalom következetes csökkentésének hatékonyságára (a legrosszabb esetet, azaz a maximális kereskedelmi gyártási tételeket figyelembe véve).
 - A forgalomba hozatali engedély jogosultjának fontolóra kell vennie egy módszer kidolgozását a késztermék fehérjetartalmának értékelésére.
- A forgalomba hozatali engedély jogosultjának végre kell hajtania egy egyetlen kockázat kezelésére vonatkozó tervet, amely az alábbi kockázatcsökkentő és felügyeleti intézkedéseket jelenti:
 - A vakcina forgalomba hozatala előtt, majd azt követően évenként, specifikus képzés biztosítása a szarvasmarha értékesítési és műszaki csoportok számára a CattleMarker IBR Inactivated termék biztonságossági profiljával, a BNP-vel és a farmakovigilanciái kötelezettségekkel kapcsolatban.
 - Olyan további információkat tartalmazó levél küldése minden olyan ügyfélnek, aki először kap CattleMarker IBR Inactivated készítményt, amelyek felhívják a figyelmet a BNP lehetséges eseteire.

- A CattleMarker IBR Inactivated készítménnyel beoltott állatok megfigyelésére használt szokásos farmakovigilanciai rendszer mellett alapos vizsgálatok elvégzése a vakcinázott állatok utódainak körében történt bármilyen megmagyarázhatatlan pusztulásra vonatkozóan, a CattleMarker IBR Inactivated dokumentált alkalmazását követően. Az egyértelműen diagnosztizált BNP-ben szenvedő borjaknak az MHC-I alloantitestekre vonatkozó értékelése is megtörténik.

Ezek az alapos vizsgálatok a következőket tartalmazzák:

1. A fertőzéses, toxikus vagy bármely más ok kizárása az élő állatoknál, ami a kockázatkezelési tervben kerül részletezésre.
 2. Elhullás esetén a csontvelő kórszövettana háromvonalas hipopláziát mutat.
 3. Az életben maradtaknál súlyos trombocitopénia (neutropéniával, limfopéniával és nem regeneratív anémiával vagy anélkül).
- A kereskedelmi forgalomba kerülés utáni első 5 évben 6 havonta időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést kell készíteni.
 - Készenléti terv biztosítása arra a valószínűtlen esetre, ha olyan BNP jelentések fordulnának elő, amelyekben CattleMarker IBR Inactivated készítménnyel vakcinázott anyaállatok szerepelnek.
 - A meglévő GMP termék-/tétel-visszahívási eljárás alkalmazása. Amennyiben alternatív immunizálási sémákra, javallatokra vagy ellenjavallatokra vonatkozó javaslatokra van szükség, ezeket a szabályozási intézkedéseket is a nemkívánatos eseményekre és az állatgyógyászati készítményekhez kapcsolódó változatokra vonatkozó normál üzemi gyakorlattal összhangban kell kezelni.
 - A kolosztrummal kapcsolatban meglévő gyakorlatok alkalmazása a BNP-s esetek esetében, valamint további kockázatcsökkentő intézkedés kidolgozása a kolosztrumra vonatkozóan.

Szükség szerint javaslatot kell tenni a kockázatkezelési terv frissítéseire, amint valamilyen probléma merül fel, egyébként a kockázatkezelési tervet legalább évente felül kell vizsgálni az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés benyújtása kapcsán.

Mielőtt a CattleMarker IBR Inactivated készítményt az EU piacán forgalomba hoznák, és a bizottsági határozat meghozatalát követő 24 órán belül a fent említett vizsgálat eredményeit értékelésre be kell nyújtani a releváns nemzeti illetékes hatóságokhoz. A kockázatkezelési tervet a bizottsági határozattól számított 6 hónapon belül kell benyújtani a nemzeti illetékes hatóságok részére, és addig fenntartani, amíg az érintett nemzeti illetékes hatóságok úgy nem ítélik meg, hogy a készítmény kockázati profilját kellőképpen meghatározták, és minden megfelelő kockázatcsökkentő és felügyeleti intézkedést végrehajtottak.