

I pielikums

**Veterināro zāļu nosaukumu, zāļu formas, stipruma, dzīvnieku sugas, lietošanas veids, pieteicējs/reģistrācijas apliecības īpašnieks dalībvalstīs saraksts**

<b>Dalībvalsts ES/EEZ</b>	<b>Pieteicējs/reģistrācijas apliecības īpašnieks</b>	<b>Nosaukums</b>	<b>Stiprums</b>	<b>Zāļu forma</b>	<b>Dzīvnieku sugas</b>	<b>Lietošanas veids</b>
Beļģija	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Beļģija	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Katra 2 ml deva satur: inaktivētu gE liellopu herpes 1. tipa vīrusu (BoHV-1), celms Difivac, lai inducētu ģeometriski vidējo seroneitralizējošo titru $\geq 5,5 \log_2$	Emulsija injekcijām	Liellopi	Subkutānai lietošanai
Bulgārija	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Beļģija	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Katra 2 ml deva satur: inaktivētu gE liellopu herpes 1. tipa vīrusu (BoHV-1), celms Difivac, lai inducētu ģeometriski vidējo seroneitralizējošo titru $\geq 5,5 \log_2$	Emulsija injekcijām	Liellopi	Subkutānai lietošanai
Horvātija	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Beļģija	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Katra 2 ml deva satur: inaktivētu gE liellopu herpes 1. tipa vīrusu (BoHV-1), celms Difivac, lai inducētu ģeometriski vidējo seroneitralizējošo titru $\geq 5,5 \log_2$	Emulsija injekcijām	Liellopi	Subkutānai lietošanai

<b>Dalībvalsts ES/EEZ</b>	<b>Pieteicējs/reģistrācijas apliecības īpašnieks</b>	<b>Nosaukums</b>	<b>Stiprums</b>	<b>Zāļu forma</b>	<b>Dzīvnieku sugas</b>	<b>Lietošanas veids</b>
Francija	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Beļģija	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Katra 2 ml deva satur: inaktivētu gE liellopu herpes 1. tipa vīrusu (BoHV-1), celms Difivac, lai inducētu ģeometriski vidējo seroneitralizējošo titru $\geq 5,5 \log_2$	Emulsija injekcijām	Liellopi	Subkutānai lietošanai
Vācija	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Beļģija	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Katra 2 ml deva satur: inaktivētu gE liellopu herpes 1. tipa vīrusu (BoHV-1), celms Difivac, lai inducētu ģeometriski vidējo seroneitralizējošo titru $\geq 5,5 \log_2$	Emulsija injekcijām	Liellopi	Subkutānai lietošanai
Īrija	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Beļģija	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Katra 2 ml deva satur: inaktivētu gE liellopu herpes 1. tipa vīrusu (BoHV-1), celms Difivac, lai inducētu ģeometriski vidējo seroneitralizējošo titru $\geq 5,5 \log_2$	Emulsija injekcijām	Liellopi	Subkutānai lietošanai

<b>Dalībvalsts ES/EEZ</b>	<b>Pieteicējs/reģistrācijas apliecības īpašnieks</b>	<b>Nosaukums</b>	<b>Stiprums</b>	<b>Zāļu forma</b>	<b>Dzīvnieku sugas</b>	<b>Lietošanas veids</b>
Itālija	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Beļģija	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Katra 2 ml deva satur: inaktivētu gE liellopu herpes 1. tipa vīrusu (BoHV-1), celms Difivac, lai inducētu ģeometriski vidējo seroneitralizējošo titru $\geq 5,5 \log_2$	Emulsija injekcijām	Liellopi	Subkutānai lietošanai
Nīderlande	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Beļģija	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Katra 2 ml deva satur: inaktivētu gE liellopu herpes 1. tipa vīrusu (BoHV-1), celms Difivac, lai inducētu ģeometriski vidējo seroneitralizējošo titru $\geq 5,5 \log_2$	Emulsija injekcijām	Liellopi	Subkutānai lietošanai
Polija	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Beļģija	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Katra 2 ml deva satur: inaktivētu gE liellopu herpes 1. tipa vīrusu (BoHV-1), celms Difivac, lai inducētu ģeometriski vidējo seroneitralizējošo titru $\geq 5,5 \log_2$	Emulsija injekcijām	Liellopi	Subkutānai lietošanai

<b>Dalībvalsts ES/EEZ</b>	<b>Pieteicējs/reģistrācijas apliecības īpašnieks</b>	<b>Nosaukums</b>	<b>Stiprums</b>	<b>Zāļu forma</b>	<b>Dzīvnieku sugas</b>	<b>Lietošanas veids</b>
Portugāle	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Beļģija	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Katra 2 ml deva satur: inaktivētu gE liellopu herpes 1. tipa vīrusu (BoHV-1), celms Difivac, lai inducētu ģeometriski vidējo seroneitralizējošo titru $\geq 5,5 \log_2$	Emulsija injekcijām	Liellopi	Subkutānai lietošanai
Rumānija	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Beļģija	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Katra 2 ml deva satur: inaktivētu gE liellopu herpes 1. tipa vīrusu (BoHV-1), celms Difivac, lai inducētu ģeometriski vidējo seroneitralizējošo titru $\geq 5,5 \log_2$	Emulsija injekcijām	Liellopi	Subkutānai lietošanai
Slovēnija	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Beļģija	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Katra 2 ml deva satur: inaktivētu gE liellopu herpes 1. tipa vīrusu (BoHV-1), celms Difivac, lai inducētu ģeometriski vidējo seroneitralizējošo titru $\geq 5,5 \log_2$	Emulsija injekcijām	Liellopi	Subkutānai lietošanai

<b>Dalībvalsts ES/EEZ</b>	<b>Pieteicējs/reģistrācijas apliecības īpašnieks</b>	<b>Nosaukums</b>	<b>Stiprums</b>	<b>Zāļu forma</b>	<b>Dzīvnieku sugas</b>	<b>Lietošanas veids</b>
Spānija	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Beļģija	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Katra 2 ml deva satur: inaktivētu gE liellopu herpes 1. tipa vīrusu (BoHV-1), celms Difivac, lai inducētu ģeometriski vidējo seroneutralizējošo titru $\geq 5,5 \log_2$	Emulsija injekcijām	Liellopi	Subkutānai lietošanai
Apvienotā Karaliste	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Beļģija	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Katra 2 ml deva satur: inaktivētu gE liellopu herpes 1. tipa vīrusu (BoHV-1), celms Difivac, lai inducētu ģeometriski vidējo seroneutralizējošo titru $\geq 5,5 \log_2$	Emulsija injekcijām	Liellopi	Subkutānai lietošanai

## **II pielikums**

### **Zinātniskie secinājumi un pamatojums reģistrācijas apliecības izsniegšanai**

# ***CattleMarker IBR Inactivated* zinātniskā novērtējuma vispārējie secinājumi (skatīt I pielikumu)**

## **1. Ievads**

*CattleMarker IBR Inactivated* emulsija injekcijām liellopiem (turpmāk — *CattleMarker IBR Inactivated*) ir inaktivēta infekciozā liellopu rinotraheīta (*IBR*) vakcīna, kas satur glikoproteīna E negatīvo liellopu herpes 1. tipa vīrusa (*BoHV-1*) *Difivac celmu*. Zāles ir indicētas seronegatīvu liellopu aktīvai imunizācijai no divu nedēļu vecuma *IBR* klīnisko simptomu (drudža un depresijas) un *BoHV-1* infekcijas izraisītas vīrusa izdalīšanās samazināšanai. Zāles indicētas arī liellopu mātišu aktīvai imunizācijai no sešu mēnešu vecuma:

- liellopu infekciozā rinotraheīta (*IBR*) klīnisko simptomu (drudža un dispnojas ilguma) un *BoHV-1* infekcijas izraisītas vīrusa izdalīšanās samazināšanai;
- ar *BoHV-1* infekciju saistītu abortu gadījumu samazināšanai, par ko liecina dati otrajā grūsnības trimestrī pēc vakcinēšanas.

Iedarbība un aizsardzības ilgums seronegatīviem liellopiem no divu nedēļu vecuma ir divas nedēļas un pēc primārās vakcinācijas pabeigšanas — seši mēneši.

Aizsardzības ilgums liellopu mātītēm ir 2 nedēļas jeb 19 dienas pirms vaislas vai apsēklošanas un ilgums — 12 mēneši pēc primārās vakcinācijas.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks *Zoetis Belgium S.A.* iesniedza Beļģijā apstiprinātas reģistrācijas apliecības savstarpējās atzīšanas pieteikumu atbilstoši Direktīvas 2001/82/EK 32. pantam.

Savstarpējās atzīšanas procedūrā (*MRP*) atsauces dalībvalsts bija Beļģija un iesaistītās dalībvalstis bija Apvienotā Karaliste, Bulgārija, Francija, Horvātija, Itālija, Īrija, Nīderlande, Polija, Portugāle, Rumānija, Slovēnija, Spānija un Vācija, .

*MRP* laikā Vācija izteica bažas par *CattleMarker IBR Inactivated* imunoloģisko drošumu, jo šo zāļu sastāvs ir līdzīgs *PregSure BVD*, kas ir vakcīna, kura inducē ilgstošu alogēnu antivielu atbildes reakciju, ko saistīja ar liellopu neonatālo pancitopēniju (*BNP*), t. i., neonatālu aloimūnu saslimšanu vakcinētu govju pēcnācējos. *CattleMarker IBR Inactivated* tiek iegūta uz tās pašas liellopu šūnu līnijas un kā palīgvielu satur to pašu stiprās darbības adjuvantu *Procision-A* kā *PregSure BVD* vakcīnā.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks ir izstrādājis potenciālās *BNP* atkārtotāšanās riska pārvaldības risinājumu saistībā ar šīs vakcīnas lietošanu grūsnām govīm. Tomēr Vācija uzskatīja, ka ierosinātais riska pārvaldības risinājums bija nepietiekams un ka reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jāveic plaša mēroga pēcreģistrācijas uzraudzības pētījums. Šie jautājumi netika atrisināti, tādēļ Veterināro zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupā (*CMD(v)*) saskaņā ar Direktīvas 2001/82/EK 33. panta 1. punktu tika uzsākta pārvērtēšanas procedūra. Tā kā Vācijas aktualizētās problēmas palika neatrisinātas, iesaistītajām dalībvalstīm neizdevās panākt vienošanos par preparāta *CattleMarker IBR Inactivated* reģistrācijas apliecības izsniegšanu, tādēļ saskaņā ar Direktīvas 2001/82/EK 33. panta 4. punktu šī lieta 2015. gada 29. septembrī tika nodota *CVMP*.

*CVMP* tika lūgta izvērtēt Vācijas izteiktās bažas un lemt, vai ir izsniedzama *CattleMarker IBR Inactivated* reģistrācijas apliecība.

## **2. Iesniegto datu novērtējums**

Saskaņā ar *BNP* definīciju, lai teļam diagnosticētu slimību, tam ir jāatbilst šādiem trīs kritērijiem: 1) teļš nav vecāks par 1 mēnesi; 2) teļam ir pancitopēnija ar kaulu smadzeņu aplāziju; 3) ir jāizslēdz citas



neimūnās saslimšanas/slimības ar līdzīgām klīniskām pazīmēm, ko ņem vērā diferenciāldiagnozē (piemēram, *BVD*, ārstējot ar nitrofurāna grupas preparātiem). Sākotnējā epidemioloģiskā informācija un pēc tam strauji pieaugošie farmakovigilances dati liecināja par palielinātu aloimūnās atbildes reakcijas biežumu starp mātīti un augli, un visbeidzot tika konstatēta cieša sakarība starp *BNP* sastopamību un atkārtotu vakcināciju mātītēm ar *PregSure BVD*. Sakarā ar šīm bažām 2010. gadā atbilstoši Direktīvas 2001/82/EK 78. pantam uzsāka procedūru, kuras laikā *CVMP* secināja, ka, lai arī *BNP* etioloģija vēl bija jānosaka, bija pierādījumi, kas ļāva domāt par *PregSure BVD* saistību ar *BNP*, tāpēc ieguvumu un riska samērs bija nelabvēlīgs. Saskaņā ar Komisijas 2010. gada 10. augusta lēmumu Nr. 5694 un 2010. gada 7. oktobra lēmumu Nr. 7077 *PregSure BVD* reģistrācijas apliecības darbība tika uz laiku apturēta. Pēc tam reģistrācijas apliecības īpašnieks *Pfizer* (tagad *Zoetis*) apturēja reģistrācijas apliecības darbību visās ES valstīs pilnībā un 2011. gadā, kad Jaunzēlandē tika publiskoti ziņojumi par *BNP* gadījumiem ar *PregSure BVD* vakcinētos ganāmpulkos — arī valstīs ārpus ES.

Tomēr, veicot novērtējumu procedūras laikā atbilstoši Direktīvas 2001/82/EK 78. pantam, *CVMP* tuvinātais *PregSure BVD* izraisītās *BNP CVMP* tuvinātās sastopamības biežums bija aptuveni 0,01 %. Slimības epidemioloģiju ir grūti raksturot, jo rezultātus, iespējams, ir ietekmējušas potenciālas novirzes. Farmakovigilances ziņojumos ir novērotas lielas atšķirības un ir grūti izdarīt secinājumus par to saistību ar *BNP* sastopamības biežuma reālām izmaiņām, vai arī sakarā ar atšķirīgu informāciju par slimību.

Potenciālo *BNP* risku saistībā ar *CattleMarker IBR Inactivated* paredzamo lietošanu saista ar vakcīnas sastāvu un izgatavošanu, kā arī konkrētāk ar antigēnu daudzumu, kas nav saistīti ar aktīvo vielu (*ANAS*), un ar vakcīnas lietošanu atkārtoti vakcinētām liellopu mātītēm. *CattleMarker IBR Inactivated* satur to pašu stipras iedarbības adjuvantu *Procision-A*, ko audzē uz tās pašas liellopu nieru šūnu līnijas (*MDBK*) kā *PregSure BVD*.

Tomēr *CattleMarker IBR Inactivated* ražošanas process rada tādu *ANAS* atlieku daudzumu (piemēram, *MDBK* šūnu atliekas), kas ir zemāks par daudzumu *PregSure BVD* vakcīnā. Antigēnu preparātu attīrīšanai ražošanas procesā tika iekļauts filtrācijas posms. Lai pierādītu filtrācijas posma efektivitāti, tika uzrādīti dati. No šiem rezultātiem redzams, ka kopējais olbaltumvielu saturs mililitrā *BVDV-1* antigēna partijās ir lielāks nekā *BoHV-1* antigēna partijās. Hiperimunizācijas pētījumā tika parādīts, ka šīs *CattleMarker IBR Inactivated* ražošanas procesa *ANAS* atliekas neizraisa tik augstu aloantivielu veidošanās līmeni, kāds tas ir dzīvniekiem ar *PregSure BVD* izraisītu hiperimunizāciju.

Turklāt reģistrācijas apliecības īpašnieks apņēmas pēcreģistrācijas sērijas izlaidei noteikt maksimālo kopējo olbaltumvielu līmeni un veikt divus papildpētījumus, lai izpētītu vakcināciju iespējamo mijiedarbību ar *CattleMarker IBR Inactivated* dzīvniekiem, kuri iepriekš saņēmuši *PregSure BVD* vai citas vakcīnas. Turklāt tika ierosināts ieviest pārraudzības un uzraudzības stratēģiju, ko kopā ar ieteiktajiem pētījumiem uzskata par pietiekamu un proporcionālu identificētajam riskam. Salīdzinājumā ar ierosināto pārraudzības un uzraudzības stratēģiju plaša mēroga potenciālo pēcreģistrācijas apsekojumu neuzskata par tik efektīvu, lai noteiktu, vai *BNP* līmenis ir pieņemams, jo šajā pētījumā iesaistīto dzīvnieku skaits varētu pārsniegt vairākus tūkstošus dzīvnieku (sakarā ar aprēķināto *BNP* sastopamības biežumu, kas ir aptuveni 0,01 %) un *BNP* gadījumos paredzamais laika posms pēc vakcinācijas saņemšanas nebūtu īsāks. Ierosinātie pasākumi, ko iekļaus riska pārvaldības plānā, tiek uzskatīti par proporcionāliem un par visefektīvāko veidu *BNP* riska novēršanai.

### 3. Ieguvumu un riska novērtējums

#### Ieguvumu novērtējums

Vakcīnas ir svarīgs līdzeklis cīņā pret liellopu herpes 1. tipa vīrusa infekciju, kas ir slimība, par kuru jāziņo vairākās dalībvalstīs, piemēram, Austrijā, Dānijā, Vācijā. gE deletētās *IBR* vakcīnas, piemēram,

*CattleMarker IBR Inactivated* tiek dēvētas par "DIVA vakcīnām", kas ļauj nošķirt vakcinētos dzīvniekus no inficētajiem. Vairākas dzīvas un inaktivētas *IBR* iezīmētas vakcīnas ir reģistrētas izplatīšanai visā ES un tiek veiksmīgi izmantotas. Sakarā pašlaik tirgū pieejamo ar gE deletēto *IBR* vakcīnu drošumu un efektivitāti *IBR* apkarošanā ir gūti lieli panākumi un vairākas Eiropas valstis jau ir ceļā uz pilnīgu *BoHV-1* izskaušanu.

*CattleMarker IBR Inactivated* atbilst efektīvas, *IBR* iezīmētas vakcīnas kritērijiem un nodrošina pilnu terapeitisko ieguvumu.

### **Riska novērtējums**

*BNP* ir slimība, kas var būt letāla jaundzimušiem teļiem un ko eksperimentāli reproducēja, uzņemot jaunpienu no mātītēm, kurām bija izveidojušās aloantivielas. Šīs slimības sastopamības biežumu stipri saasināja *PregSure BVD* vakcīnas lietošana ap 2000. gadu, kā rezultātā izveidojās priekšstats par ciešu saistību starp *BNP* sastopamību un *PregSure BVD* lietošanu. Tomēr *PregSure BVD* vakcinācijas izraisītais *BNP* sastopamības biežums netika stingri noteikts un var atšķirties robežās no 5 % līdz 0,004 % atkarībā no informācijas avota. Procedūras laikā saskaņā ar 78. pantu *CVMP* aptuvenais *BNP* sastopamības biežums bija apmēram 0,01 %. *CattleMarker IBR Inactivated* sastāvā ir tāds pats adjuvants *Procision-A* kā *PregSure BVD*, un vīrusa ražošanā izmanto arī liellopu nieru šūnu līniju (*MDBK*). Cēloņsakarība starp *BNP* un antigēnu, kas nav saistīti ar aktīvo vielu (*ANAS*), aloimūno atbildes reakciju (piemēram, liellopu nieru šūnu līnijas antigēni un visas antigēnās vielas, kas palikušas pāri pēc ražošanas procesa) ir vispārpieņemta. Lai pierādītu, ka *CattleMarker IBR Inactivated* atšķirībā no *PregSure BVD* ir samazināts imunoloģiski ievērojamais *ANAS* skaits, kas palicis pāri no to ražošanas procesa liellopu nieru šūnu līnijas gala produktā, tika uzrādīti dati. Hiperimunizācijas pētījumā atkārtotas *CattleMarker IBR Inactivated* injekcijas neizraisīja tik augstu aloantivielu producēšanas līmeni, kāds tas ir dzīvniekiem ar *PregSure BVD* izraisītu hiperimunizāciju. Tomēr joprojām pastāv bažas un un šo rezultātu izpētei reģistrācijas apliecības īpašnieks ir apņēmis veikt divus līdzīgus papildpētījumus. Visbeidzot, salīdzinot ar publicētajiem datiem par aloantivielu atbildes reakciju, ko izraisīja citas tirgū pieejamās vakcīnas, izrādās, ka ar *CattleMarker IBR Inactivated* saistītais *BNP* risks ir ievērojami zemāks nekā *PregSure BVD* vakcīnai.

Atsauces dalībvalsts nav sniegušas nekādas ziņas par citām bažām.

### **Riska pārvaldības pasākumi**

Reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja ieviest pēcreģistrācijas farmakovigilances uzraudzības programmu, kurā tiktu izmantota ierastā farmakovigilances sistēma ar *CattleMarker IBR Inactivated* vakcinēto dzīvnieku uzraudzībai. Reģistrācijas apliecības īpašnieks apņēmas veikt rūpīgu izpēti par jebkura pēcnācēja neizskaidrojamas mirstības gadījumu pēc to vakcinēšanas. Šie pasākumi ir proporcionāli *BNP* riskam un ietver visas pašreizējās zināšanas par *BNP*, kas apkopotas no *PregSure BVD* vakcīnas gadījumiem. Ņemot vērā, ka tiek paredzēts daudz zemāks *BNP* sastopamības biežums nekā aprēķinātais 0,01 % (*PregSure BVD BNP* sastopamības biežums), šos pasākumus, kas tiks iekļauti riska pārvaldības plānā (RPP), uzskata par visefektīvāko veidu šā riska novēršanai.

### **Kopējās ieguvumu un riska attiecības novērtējums**

Kopumā *CattleMarker IBR Inactivated* emulsijas injekcijām ieguvumu un riska attiecību uzskata par pozitīvu ar nosacījumu, ja tiek veikti papildu pētījumi un ieviesti RPP noteiktie turpmākie pasākumi.

## Reģistrācijas apliecības izsniegšanas pamatojums

Tā kā:

- reģistrācijas apliecības īpašnieks ir sniedzis datus, kas apliecina, ka atkārtotas *CattleMarker IBR Inactivated* vakcīnas injekcijas izraisītais *BNP* risks ir ievērojami zemāks nekā tas ir *PregSure BVD* gadījumā;
- reģistrācijas apliecības īpašnieks ir ierosinājis virkni kvalitātes uzraudzības un riska mazināšanas pasākumu, kas tiks iekļauti riska pārvaldības plānā un o uzskata par pietiekamiem un proporcionāliem *BNP* attīstības identificētajam riskam,

*CVMP* ieteica izsniegt reģistrācijas apliecību *CattleMarker IBR Inactivated* emulsijai injekcijām liellopiem, ja ir izpildīti IV pielikumā norādītie nosacījumi attiecībā uz reģistrācijas apliecības izsniegšanu.

### **III pielikums**

#### **Zāļu apraksts, marķējums un lietošanas instrukcija**

Zāļu apraksta kopsavilkums, marķējums un lietošanas pamācība ir galīgās versijas, ko noteica koordinācijas grupas procedūras laikā.

## IV pielikums

### Reģistrācijas apliecības nosacījumi

Valstu kompetentajām iestādēm, ko koordinē atsauces dalībvalsts, ir jānodrošina, ka reģistrācijas apliecības īpašnieks izpilda šādus nosacījumus:

- reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jāveic pētījums kontrolētos laboratorijas apstākļos, lai apstiprinātu, ka liellopiem ar *CattleMarker IBR Inactivated* izraisītā hiperimunizācija nerada būtisku aloantivielu atbildes reakciju *MHC-I* un *MDBK* šūnu līmenī, kā arī jānovērtē, vai vakcinācija ar citām liellopu vakcīnām, kas producētas liellopu šūnu līnijās un lielais *ANAS* skaits pēc *CattleMarker IBR Inactivated* revakcinācijas neizraisa ievērojamu aloantivielu titru palielināšanos *MHC-I* un *MDBK* šūnās. Tā kā ir sagaidāms, ka atbildes reakcijas nebūs, kā rezultātā sagaidāmi negatīvi rezultāti, tie ir jāsalīdzina ar pieejamajiem datiem par *Pregsure BVD* ar attiecīgu iekšēju pozitīvu kontroli. Lai novērstu bažas par aloantivielu atbildes reakciju, reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jānodrošina pētījuma rezultātu interpretācijas ticamība. Pirms *CattleMarker IBR Inactivated* laišanas ES tirgū ir jāiesniedz rezultāti valstu kompetentajām iestādēm, ko tās novērtēs pēc saviem ieskatiem;
- reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jāveic pētījums, lai novērtētu potenciālo *CattleMarker IBR Inactivated* aktivizēšanos jebkurā *MHC-I* vai aloantivielu atbildes reakcijas opsonizāciju ar *PregSure BVD* iepriekš vakcinētiem liellopiem. Pirms *CattleMarker IBR Inactivated* laišanas ES tirgū jāiesniedz rezultāti valstu kompetentajām iestādēm, ko tās novērtēs pēc saviem ieskatiem;
- reģistrācijas apliecības īpašniekam gala produktā jāiekļauj jauna specifikācija — maksimālais kopējo olbaltumvielu saturs. Lai iekļautu šo specifikāciju, reģistrācijas apliecības īpašniekam ir:
  - klīniski jāpārbauda augšējais kopējā olbaltumvielu satura augšējā robeža. Robežai jābūt vienādaī vai mazākaī par *CattleMarker IBR* vakcīnas kopējo olbaltumvielu daudzumu, kāds izmantots hiperimunizācijas pētījumā 9134R-08-11-457;
  - jāpierāda, ka nekas neietekmē efektivitātes palielināšanos (ņemot vērā visnelabvēlīgāko scenāriju, t. i., maksimālo komerciālo partiju), kas konsekventi samazina kopējo olbaltumvielu saturu;
  - reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jāapsver metodes izstrāde olbaltumvielu satura noteikšanai gala produktā;
- reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jāievieš vienots riska pārvaldības plāns, lai risinātu turpmāk norādītos riska mazināšanas un uzraudzības pasākumus:
  - pirms vakcīnas laišanas tirgū un pēc tam katru gadu jānodrošina īpaša apmācība liellopu pārdošanas un tehniskajām grupām saistībā ar *CattleMarker IBR Inactivated* zāļu lietošanas drošuma profilu, *BNP* un ar farmakovigilanci saistītiem pienākumiem;
  - visiem klientiem, kuri pirmoreiz saņem *CattleMarker IBR Inactivated*, jāizsūta vēstule ar papildinformāciju, informējot par *BNP* gadījumiem;
  - papildus parastajai farmakovigilances sistēmai *CattleMarker IBR Inactivated* vakcinēto dzīvnieku uzraudzībai jāveic rūpīga izpēte par jebkura pēcnācēja neizskaidrojamas mirstības gadījumu pēc to vakcinēšanas ar *CattleMarker IBR Inactivated*. Jebkuram tejam ar apstiprinātu *BNP* diagnozi jāveic *MHC-I* aloantivielu pārbaude.

Rūpīgi veicamajos izmeklējumos ietilpst:

1. Infekciozas, toksiskas vai citas ietekmes izslēgšana dzīvos dzīvniekos, kas sīkāk jāizklāsta riska pārvaldības plānā.
  2. Beigta dzīvnieka gadījumā kaulu smadzeņu histopatoloģijas analīzes uzrāda trilineāru hipoplāziju.
  3. Dzīva dzīvnieka gadījumā konstatē smagas pakāpes trombocitopēniju (ar vai bez neitropēnijas, limfopēnijas un neregeneratīvas anēmijas).
- pirmos piecus komercializācijas gadus ik pēc sešiem mēnešiem jānodrošina *PSUR*;
  - jānodrošina plāns neparedzētām situācijām, kad sagaidāmi maz ticami ziņojumi par *BNP* saistībā ar *CattleMarker IBR Inactivated* vakcinētām govīm;
  - jāizmanto esošās LRP produktu/partiju atsaukšanas procedūras. Gadījumā, ja ir jāiesniedz priekšlikumi par alternatīvām imunizācijas shēmām, indikācijām vai kontrindikācijām, šie reglamentējoši pasākumi jāveic arī atbilstoši parastajai klīniskajai praksei attiecībā uz ziņošanu par blakusparādībām un izmaiņām saistībā ar veterinārām zālēm;
  - *BNP* gadījumā jāizmanto esošā jaunpiena parauga noņemšanas prakse un jāizstrādā turpmāki jaunpiena ierobežošanas pasākumi.

Riska pārvaldības plāna atjauninājumi ir jāierosina, kolīdz rodas jebkādas problēmas, citādi riska pārvaldības plāns jāpārskata vismaz reizi gadā kopā ar *PSUR* iesniegšanu.

Pirms *CattleMarker IBR Inactivated* laišanas ES tirgū un 24 mēnešu laikā pēc Komisijas lēmuma pieņemšanas iepriekš minētie pētījuma rezultāti jāiesniedz attiecīgo valstu kompetentajām iestādēm izvērtēšanai. Riska pārvaldības plāns jāiesniedz valsts kompetentajām iestādēm sešu mēnešu laikā pēc Komisijas lēmuma pieņemšanas un ir jāuztur līdz brīdim, kad attiecīgās valstu kompetentās iestādes uzskata, ka zāļu riska profils ir pietiekami aprakstīts un ir ieviesti visi attiecīgie riska mazināšanas un uzraudzības pasākumi.