

Anexa I

Lista cu denumirile comerciale, forma farmaceutică, concentrația produsului medicinal veterinar, specie animală, calea de administrare, și solicitantul/deținătorul autorizației de comercializare în statele membre

Stat membru UE/SEE	Solicitant/deținătorul autorizației de comercializare	Denumire	Concentrație	Formă farmaceutică	Specie animală	Cale de administrare
Belgia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgia	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Fiecare doză de 2 ml conține: Herpes virus bovin gE de tip 1 (BoHV-1) inactivat, tulpina Difivac, pentru inducerea unei valori medii geometrice a titrului seroneutralizant de $\geq 5,5 \log_2$	Emulsie injectabilă	Bovine	Subcutanată
Bulgaria	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgia	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Fiecare doză de 2 ml conține: Herpes virus bovin gE de tip 1 (BoHV-1) inactivat, tulpina Difivac, pentru inducerea unei valori medii geometrice a titrului seroneutralizant de $\geq 5,5 \log_2$	Emulsie injectabilă	Bovine	Subcutanată
Croația	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgia	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Fiecare doză de 2 ml conține: Herpes virus bovin gE de tip 1 (BoHV-1) inactivat, tulpina Difivac, pentru inducerea unei valori medii geometrice a titrului seroneutralizant de $\geq 5,5 \log_2$	Emulsie injectabilă	Bovine	Subcutanată

Stat membru UE/SEE	Solicitant/deținătorul autorizației de comercializare	Denumire	Concentrație	Formă farmaceutică	Specie animală	Cale de administrare
Franța	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgia	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Fiecare doză de 2 ml conține: Herpes virus bovin gE de tip 1 (BoHV-1) inactivat, tulpina Difivac, pentru inducerea unei valori medii geometrice a titrului seroneutralizant de $\geq 5,5 \log_2$	Emulsie injectabilă	Bovine	Subcutanată
Germania	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgia	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Fiecare doză de 2 ml conține: Herpes virus bovin gE de tip 1 (BoHV-1) inactivat, tulpina Difivac, pentru inducerea unei valori medii geometrice a titrului seroneutralizant de $\geq 5,5 \log_2$	Emulsie injectabilă	Bovine	Subcutanată
Irlanda	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgia	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Fiecare doză de 2 ml conține: Herpes virus bovin gE de tip 1 (BoHV-1) inactivat, tulpina Difivac, pentru inducerea unei valori medii geometrice a titrului seroneutralizant de $\geq 5,5 \log_2$	Emulsie injectabilă	Bovine	Subcutanată

Stat membru UE/SEE	Solicitant/deținătorul autorizației de comercializare	Denumire	Concentrație	Formă farmaceutică	Specie animală	Cale de administrare
Italia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgia	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Fiecare doză de 2 ml conține: Herpes virus bovin gE de tip 1 (BoHV-1) inactivat, tulpina Difivac, pentru inducerea unei valori medii geometrice a titrului seroneutralizant de $\geq 5,5 \log_2$	Emulsie injectabilă	Bovine	Subcutanată
Olanda	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgia	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Fiecare doză de 2 ml conține: Herpes virus bovin gE de tip 1 (BoHV-1) inactivat, tulpina Difivac, pentru inducerea unei valori medii geometrice a titrului seroneutralizant de $\geq 5,5 \log_2$	Emulsie injectabilă	Bovine	Subcutanată
Polonia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgia	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Fiecare doză de 2 ml conține: Herpes virus bovin gE de tip 1 (BoHV-1) inactivat, tulpina Difivac, pentru inducerea unei valori medii geometrice a titrului seroneutralizant de $\geq 5,5 \log_2$	Emulsie injectabilă	Bovine	Subcutanată

Stat membru UE/SEE	Solicitant/deținătorul autorizației de comercializare	Denumire	Concentrație	Formă farmaceutică	Specie animală	Cale de administrare
Portugalia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgia	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Fiecare doză de 2 ml conține: Herpes virus bovin gE de tip 1 (BoHV-1) inactivat, tulpina Difivac, pentru inducerea unei valori medii geometrice a titrului seroneutralizant de $\geq 5,5 \log_2$	Emulsie injectabilă	Bovine	Subcutanată
România	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgia	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Fiecare doză de 2 ml conține: Herpes virus bovin gE de tip 1 (BoHV-1) inactivat, tulpina Difivac, pentru inducerea unei valori medii geometrice a titrului seroneutralizant de $\geq 5,5 \log_2$	Emulsie injectabilă	Bovine	Subcutanată
Slovenia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgia	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Fiecare doză de 2 ml conține: Herpes virus bovin gE de tip 1 (BoHV-1) inactivat, tulpina Difivac, pentru inducerea unei valori medii geometrice a titrului seroneutralizant de $\geq 5,5 \log_2$	Emulsie injectabilă	Bovine	Subcutanată

Stat membru UE/SEE	Solicitant/deținătorul autorizației de comercializare	Denumire	Concentrație	Formă farmaceutică	Specie animală	Cale de administrare
Spania	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgia	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Fiecare doză de 2 ml conține: Herpes virus bovin gE de tip 1 (BoHV-1) inactivat, tulpina Difivac, pentru inducerea unei valori medii geometrice a titrului seroneutralizant de $\geq 5,5 \log_2$	Emulsie injectabilă	Bovine	Subcutanată
Marea Britanie	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgia	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Fiecare doză de 2 ml conține: Herpes virus bovin gE de tip 1 (BoHV-1) inactivat, tulpina Difivac, pentru inducerea unei valori medii geometrice a titrului seroneutralizant de $\geq 5,5 \log_2$	Emulsie injectabilă	Bovine	Subcutanată

Anexa II

Concluzii științifice și motive pentru acordarea autorizațiilor de punere pe piață

Rezumat general al evaluării științifice pentru CattleMarker IBR Inactivated (vezi anexa I)

1. Introducere

CattleMarker IBR Inactivated emulsie injectabilă pentru bovine (numit în continuare CattleMarker IBR Inactivated) este un vaccin inactivat pentru rinotraheita infecțioasă bovină (IBR), care conține glicoproteina E (gE) negativă a herpesvirusului bovin de tip 1 (BoHV-1), tulpina Difivac. Acest produs este indicat pentru imunizarea activă a bovinelor seronegative începând cu vârsta de 2 săptămâni, pentru a reduce semnele clinice (pirexie și depresie) ale IBR și durata de răspândire a virusului produs de infecția cu BoHV-1. De asemenea, este indicată imunizarea activă a bovinelor femele începând cu vârsta de 6 luni:

- pentru a reduce semnele clinice (pirexie și durata dispneei) ale rinotraheitei infecțioase bovine (IBR) și răspândirea virusului produs de infecția cu BoHV-1;
- pentru a reduce incidența avorturilor asociate cu infecțiile cu BoHV-1, așa cum s-a demonstrat în urma expunerii în cursul celui de-al doilea trimestru de gestație.

Instalarea și durata protecției la bovinele seronegative începând cu vârsta de 2 săptămâni este de 2 săptămâni și, respectiv, 6 luni de la finalizarea vaccinării primare.

Instalarea protecției la bovinele femele are loc cu 2 săptămâni sau cu 19 zile înainte de montă sau de inseminare, iar durata acesteia este de 12 luni după vaccinarea primară.

Deținătorul autorizației de punere pe piață, Zoetis Belgium SA, a depus o cerere pentru recunoașterea reciprocă a autorizației de punere pe piață acordate de Belgia, în conformitate cu articolul 32 din Directiva 2001/82/CE. În cadrul procedurii de recunoaștere reciprocă, Belgia a acționat în calitate de stat membru de referință, iar statele membre interesate au fost Bulgaria, Croația, Franța, Germania, Irlanda, Italia, Țările de Jos, Polonia, Portugalia, România, Slovenia, Spania și Regatul Unit.

Pe parcursul procedurii de recunoaștere reciprocă, Germania a exprimat motive de îngrijorare cu privire la siguranța imunologică a CattleMarker IBR Inactivated, întrucât compoziția acestui produs este asemănătoare celei a PregSure BVD, un vaccin despre care s-a demonstrat că induce la descendenții femelelor vaccinate un răspuns imunitar alogen de lungă durată, asociat cu o boală neonatală aloimună numită pancitopenia neonatală bovină (BNP). CattleMarker IBR Inactivated se produce pe aceeași linie celulară bovină ca PregSure BVD și se combină cu același adjuvant foarte potent, denumit Procision-A.

Deținătorul autorizației de punere pe piață a luat în calcul riscul potențial de recidivă a BNP asociat cu utilizarea acestui vaccin la vacile gestante; cu toate acestea, Germania a considerat că propunerea referitoare la gestionarea riscurilor este inadecvată și că deținătorul autorizației de punere pe piață ar trebui să inițieze un studiu de mare anvergură în perioada postautorizare. Aceste chestiuni au rămas nerezolvate, motiv pentru care a fost inițiată o procedură de sesizare în temeiul articolului 33 alineatul (1) din Directiva 2001/82/CE către Grupul de coordonare pentru procedura de recunoaștere reciprocă și pentru procedura descentralizată (medicamente de uz veterinar) [CMD(v)]. Întrucât aspectele semnalate de Germania au rămas nerezolvate, statele membre interesate nu au ajuns la un acord cu privire la autorizația de punere pe piață a produsului CattleMarker IBR Inactivated și, în consecință, CVMP a fost sesizat în acest sens la 29 septembrie 2015, în temeiul articolului 33 alineatul (4) din Directiva 2001/82/CE.

CVMP a fost invitat să analizeze aspectele semnalate de Germania și să stabilească dacă CattleMarker IBR Inactivated poate fi autorizat pentru punerea pe piață.

2. Evaluarea datelor prezentate

În conformitate cu definiția BNP, pentru ca un vițel să fie diagnosticat cu această boală trebuie să fie asociate următoarele trei criterii: 1.) vițelul trebuie să aibă vârsta mai mică de 1 lună, 2.) vițelul trebuie să aibă pancitopenie simultan cu aplazia măduvei osoase, 3.) trebuie excluse alte boli/afecțiuni non-imune cu semne clinice asemănătoare incluse în diagnosticul diferențial (cum ar fi BVD, tratamentul cu nitrofuran). În trecut, informațiile epidemiologice inițiale, iar ulterior creșterea rapidă a datelor de farmacovigență au documentat o creștere a frecvenței de apariție a acestei reacții aloimune între mamă și făt și în final s-a stabilit existența unei legături strânse între apariția BNP și vaccinarea repetată a mamelor cu PregSure BVD. Din cauza acestor motive de îngrijorare, în 2010 a fost inițiată o procedură în temeiul articolului 78 din Directiva 2001/82/CE, în care CVMP a concluzionat că, deși etiologia BNP nu a fost încă stabilită, există dovezi care sugerează că este posibil ca PregSure BVD să fie asociat cu BNP și că raportul beneficiu-risc pentru produs nu este favorabil. Prin Deciziile 5694 din 10.8.2010 și 7077 din 7.10.2010 ale Comisiei au fost suspendate autorizațiile de punere pe piață pentru PregSure BVD. Ulterior, deținătorul autorizației de punere pe piață, Pfizer (în prezent Zoetis) a retras autorizațiile de punere pe piață pentru PregSure BVD din toate statele membre ale UE, iar în 2011 le-a retras chiar și pe cele din statele din afara UE, după ce au fost făcute publice raportări de cazuri de BNP la efectivele vaccinate cu PregSure BVD din Noua Zeelandă.

Cu toate acestea, în urma evaluării realizate în cadrul acestei proceduri în temeiul articolului 78 din Directiva 2001/82/CE, CVMP a aproximat frecvența BNP cauzată de PregSure BVD ca fiind de aproximativ 0,01 %. Epidemiologia aceste boli este dificil de descris întrucât este posibil ca o serie de erori sistematice să fi influențat rezultatele. Au existat variații importante în raportările de farmacovigență și este dificil să se concluzioneze dacă acestea au legătură cu variațiile efective ale frecvenței apariției BNP sau dacă se datorează diferențelor dintre informațiile colectate cu privire la această afecțiune.

Riscul potențial de declanșare a BNP în urma utilizării CattleMarker IBR Inactivated conform intențiilor este asociat cu compoziția și fabricația vaccinului și în special cu cantitatea de antigeni fără legătură cu substanța activă, fiind legat și de utilizarea vaccinului la femelele de bovine care au fost vaccinate în mod repetat. CattleMarker IBR Inactivated conține același adjuvant foarte potent, denumit Procision-A și este cultivat pe aceeași linie celulară renală provenită de la bovine (MDBK) ca și PregSure BVD.

Totuși, procesul de fabricație a CattleMarker IBR Inactivated duce la o cantitate de reziduuri de antigeni fără legătură cu substanța activă (de exemplu fragmente de celule MDBK) mai scăzută decât cea din PregSure BVD. În procesul de fabricație a fost introdusă o etapă de filtrare care folosește trei membrane filtrante pentru purificarea preparatelor antigenice. Au fost prezentate date pentru a demonstra eficiența etapei de filtrare. Aceste rezultate indică un conținut total de proteine pe ml mai mare în loturile de antigen BVDV-1 decât în cele de antigen BoHV-1. Într-un studiu de hiperimunizare s-a demonstrat că aceste reziduuri de antigeni fără legătură cu substanța activă rezultate din procesul de fabricație a CattleMarker IBR Inactivated nu declanșează producția de aloanticorpi la un nivel asemănător celui declanșat la animalele hiperimunizate cu PregSure BVD.

În plus, deținătorul autorizației de punere pe piață s-a angajat ca, în perioada postautorizare, să stabilească un nivel maxim al proteinelor totale pentru eliberarea loturilor și să realizeze două studii suplimentare pentru a investiga interacțiunile posibile ale vaccinărilor cu CattleMarker IBR Inactivated la animalele vaccinate anterior cu PregSure BVD sau cu alte vaccinuri. De asemenea, s-a propus o strategie de supraveghere și monitorizare care, împreună cu studiile sugerate, este considerată a fi adecvată și proporțională cu riscurile identificate. Se consideră că, în comparație cu strategia de supraveghere și monitorizare propusă, o anchetă prospectivă de mare anvergură, în perioada postautorizare, ar fi mai puțin eficace pentru a stabili dacă nivelul de BNP este acceptabil deoarece numărul de animale care ar urma să fie incluse într-un astfel de studiu ar depăși câteva mii (datorită

faptului că frecvența estimată pentru BNP este de aproximativ 0,01 %), iar intervalul de timp anticipat pentru apariția cazurilor de BNP ulterior vaccinării nu ar fi mai mic. Se consideră că măsurile propuse, care vor fi incluse într-un plan de management al riscurilor, sunt proporționale și reprezintă cel mai eficace mod de abordare a riscului de apariție a BNP.

3. Evaluarea raportului beneficiu-risc

Evaluarea beneficiului

Vaccinurile reprezintă instrumente importante pentru combaterea infecției cu herpesvirusul bovin de tip 1, una dintre bolile cu declarare obligatorie în mai multe state membre, de exemplu Austria, Danemarca, Germania. Vaccinurile IBR cu gE deletat, cum este CattleMarker IBR Inactivated, sunt „vaccinuri DIVA”, care permit diferențierea animalelor infectate de cele vaccinate. Pe teritoriul UE sunt autorizate și utilizate cu succes mai multe vaccinuri IBR marker, vii și inactivate. Datorită eficacității și siguranței vaccinurilor IBR cu gE deletat aflate în prezent pe piață, eradicarea IBR înregistrează progrese semnificative și mai multe țări europene sunt pe cale să elimine complet BoHV-1.

CattleMarker IBR Inactivated îndeplinește criteriile pentru un vaccin IBR marker eficace și furnizează beneficii terapeutice complete.

Evaluarea riscurilor

BNP este o boală care poate fi fatală la vițeei nou-născuți și care a fost reprodusă în condiții experimentale prin consumul de colostru de la mamele care au aloanticorpi. Frecvența acestei afecțiuni a crescut considerabil în urma vaccinării cu PregSure BVD în anii 2000, ceea ce a dus la caracterizarea unei asocieri strânse între apariția BNP și utilizarea PregSure BVD; totuși, frecvența bolii BNP cauzate de vaccinarea cu PregSure BVD nu a fost clar stabilită, aceasta variind între 5 % și 0,004 %, conform sursei; în urma procedurii în temeiul articolului 78, CVMP a aproximat această frecvență ca fiind în jur de 0,01 %. CattleMarker IBR Inactivated conține același adjuvant ca PregSure BVD, respectiv Procision-A, iar la producția virusului se utilizează tot o linie celulară renală provenită de la bovine (MDBK). Este larg acceptată o asociere între BNP și reacția aloimună la antigeni fără legătură cu substanța activă (de exemplu, antigeni proveniți din linia celulară renală bovină și din toate reziduurile de substanțe antigenice rezultate din procesul de fabricație). Au fost prezentate date pentru a se demonstra că, spre deosebire de PregSure BVD, CattleMarker IBR Inactivated conține în produsul final o cantitate redusă de reziduuri de antigeni fără legătură cu substanța activă, semnificative din punct de vedere imunologic, rezultate din procesul de fabricație din linia celulară renală provenită de la bovine. Într-un studiu de hiperimunizare, injectările repetate cu CattleMarker IBR Inactivated nu au declanșat producția de aloanticorpi la un nivel asemănător celui constatat la animalele hiperimunizate cu PregSure BVD. Cu toate acestea, nu a fost exclus motivul de îngrijorare, iar deținătorul autorizației de punere pe piață s-a angajat să investigheze în continuare acest rezultat în două studii suplimentare similare. În final, prin compararea cu datele publicate privind răspunsul cu aloanticorpi declanșat de alte vaccinuri comercializate, riscul de BNP în cazul CattleMarker IBR Inactivated pare a fi semnificativ mai scăzut decât în cazul PregSure BVD.

Statul membru de referință nu a semnalat niciun alt motiv de îngrijorare.

Măsuri de management al riscului

Deținătorul autorizației de punere pe piață a propus un program de supraveghere de farmacovigilență în perioada postautorizare, utilizând sistemul său obișnuit de farmacovigilență pentru monitorizarea animalelor vaccinate cu CattleMarker IBR Inactivated. Deținătorul autorizației de punere pe piață s-a angajat să investigheze amănunțit orice mortalitate neexplicată în rândul descendenților animalelor vaccinate, cu urmărirea utilizării documentate a vaccinurilor. Aceste măsuri sunt proporționale cu riscul

de BNP și includ toate cunoștințele curente privind BNP acumulate de la incidentul cu PregSure BVD. Având în vedere faptul că frecvența BNP se anticipează a fi cu mult sub 0,01 % (frecvența BNP pentru PregSure BVD), se consideră că cel mai eficient mod de abordare a acestui risc sunt măsurile menționate, care vor fi incluse într-un PMR.

Evaluarea raportului general beneficiu-risc

În general, raportul beneficiu-risc pentru CattleMarker IBR Inactivated emulsie injectabilă se consideră a fi pozitiv, sub rezerva realizării unor studii suplimentare și a punerii în aplicare a unor măsuri suplimentare menționate într-un PMR.

Motive pentru acordarea autorizațiilor de punere pe piață

Întrucât

- deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat date care demonstrează că riscul ca injectările repetate cu vaccinul CattleMarker IBR Inactivated să inducă BNP este semnificativ mai scăzut decât în cazul PregSure BVD;
- deținătorul autorizației de punere pe piață a propus o serie de măsuri de supraveghere, de reducere a riscurilor și de asigurare a calității, care vor fi incluse într-un plan de management al riscurilor și care sunt considerate adecvate și proporționale cu riscul identificat de dezvoltare a BNP,

CVMP a recomandat acordarea autorizației de punere pe piață pentru CattleMarker IBR Inactivated emulsie injectabilă pentru bovine, sub rezerva condițiilor care afectează autorizațiile de punere pe piață, astfel cum sunt stabilite în anexa IV.

Anexa III

Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul

Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul valabile reprezintă versiunile finale obținute în timpul procedurii Grupului de coordonare.

Anexa IV

Condițiile autorizațiilor de punere pe piață

Autoritățile naționale competente, coordonate de statul membru de referință, se asigură că deținătorul autorizației de punere pe piață îndeplinește următoarele condiții:

- Deținătorul autorizației de punere pe piață va realiza un studiu de laborator controlat pentru a confirma faptul că hiperimunizarea cu CattleMarker IBR Inactivated la bovine nu induce un răspuns imunitar alogen semnificativ la celulele MHC-I și MDBK, precum și pentru a evalua dacă vaccinarea cu alte vaccinuri pentru bovine, produse pe linii celulare bovine și cu o cantitate mare de antigeni fără legătură cu substanța activă, urmată de revaccinarea cu CattleMarker IBR Inactivated, duce la o creștere semnificativă a titrelor de aloanticorpi împotriva celulelor MHC-I și MDBK. Întrucât se anticipează lipsa răspunsului imunitar alogen, ceea ce va duce la rezultate negative, acestea trebuie comparate cu datele disponibile privind PregSure BVD și cu un control pozitiv intern adecvat. Pentru a contracara motivele de îngrijorare privind răspunsul cu aloanticorpi, deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să se asigure că rezultatele studiului pot fi interpretate în mod fiabil. Înainte de punerea CattleMarker IBR Inactivated pe piața UE, rezultatele trebuie transmise autorităților naționale competente pentru a fi evaluate de către acestea în conformitate cu cerințele proprii.
- Deținătorul autorizației de punere pe piață va realiza un studiu în scopul evaluării potențialului revaccinării cu CattleMarker IBR Inactivated asupra oricăror răspunsuri imunitare alogene la MHC-I sau osonizante la bovinele vaccinate anterior cu PregSure BVD. Înainte de punerea CattleMarker IBR Inactivated pe piața UE, rezultatele trebuie transmise autorităților naționale competente pentru a fi evaluate de către acestea în conformitate cu cerințele proprii.
- Deținătorul autorizației de punere pe piață va include în produsul finit o nouă specificație privind conținutul maxim total de proteine. Pentru a stabili această specificație, deținătorul autorizației de punere pe piață va trebui:
 - să valideze din punct de vedere clinic limita superioară pentru conținutul total de proteine. Limita trebuie să fie mai mică sau egală cu cantitatea de proteine totale din vaccinul CattleMarker IBR utilizat în studiul de hiperimunizare 9134R-08-11-457;
 - să dovedească că nu există niciun impact al creșterii producției (considerând scenariul pesimist, adică lotul comercial maxim) asupra eficienței prin scăderea consistentă a conținutului total de proteine;
 - deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să aibă în vedere dezvoltarea unei metode de analiză a conținutului de proteine din produsul finit.
- Deținătorul autorizației de punere pe piață va pune în aplicare un plan unic de management al riscurilor care va include următoarele măsuri de reducere a riscurilor și de supraveghere:
 - înainte de lansarea vaccinului pe piață și, după aceea, anual, oferirea de instruire specifică privind profilul de siguranță al produsului CattleMarker IBR Inactivated, privind BNP și obligațiile de farmacovigilență pentru echipele de vânzări de bovine și pentru echipele tehnice;
 - transmiterea unei scrisori către toți clienții care primesc CattleMarker IBR Inactivated pentru prima dată, împreună cu informații suplimentare menite să crească gradul de conștientizare privind posibilitatea apariției cazurilor de BNP;

- pe lângă aplicarea sistemului de farmacovigilență obișnuit pentru monitorizarea animalelor vaccinate cu CattleMarker IBR Inactivated, realizarea unor investigații amănunțite privind orice mortalitate neexplicată în rândul descendenților animalelor vaccinate, în urma utilizării documentate a CattleMarker IBR Inactivated. Toți vițelii confirmați cu BNP vor fi evaluați și pentru aloanticorpi la MHC-I.

Aceste investigații amănunțite cuprind:

1. în cazul animalelor vii, excluderea cauzelor infecțioase, toxice sau de orice altă natură, care să fie detaliată suplimentar în planul de management al riscurilor;
 2. în cazul animalelor moarte, examenul histopatologic al măduvei osoase indică hipoplazie trilineară;
 3. în cazul în care animalul trăiește, trombocitopenie profundă (însoțită sau nu de neutropenie, limfopenie și anemie non-regenerativă);
- prezentarea de RPAS-uri o dată la 6 luni pe parcursul primilor 5 ani de comercializare;
 - prezentarea unui plan de rezervă pentru situația puțin probabilă a unor raportări de apariție a BNP care implică femelele vaccinate cu CattleMarker IBR Inactivated;
 - utilizarea procedurilor de retragere a produsului/lotului conform BPF existente. În cazul în care vor fi necesare propuneri de scheme de imunizare alternative, de indicații sau de contraindicații, aceste măsuri de reglementare trebuie gestionate tot într-un mod compatibil cu practicile operaționale normale pentru raportările de evenimente adverse și de modificări asociate cu medicamentele de uz veterinar;
 - utilizarea practicilor existente pentru colostru în situația în care apar cazuri de BNP și elaborarea unor măsuri suplimentare de atenuare pentru colostru.

Actualizările planului de management al riscurilor trebuie propuse în funcție de necesități și în momentul în care apare vreo problemă; în absența oricăror probleme, planul de management al riscurilor trebuie revizuit cel puțin o dată pe an, coroborat cu depunerea RPAS.

Rezultatele studiului menționat anterior trebuie prezentate autorităților naționale competente pentru a fi evaluate înainte de punerea CattleMarker IBR Inactivated pe piața din UE și în termen de 24 de luni de la decizia Comisiei. Planul de management al riscurilor trebuie prezentat autorităților naționale competente în termen de 6 luni de la decizia Comisiei și menținut până când autoritățile naționale competente în cauză consideră că profilul de risc al produsului a fost suficient caracterizat și că au fost aplicate toate măsurile adecvate de reducere a riscurilor și măsurile de supraveghere.