

Príloha I

Zoznam názvov, lieková forma, sila veterinárneho lieku, druh zvieratá, spôsob podávania, žiadateľ/držiteľ rozhodnutia o registrácii v členských štátoch

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ/ držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	Sila	Lieková forma	Druh zvieratá	Spôsob podávania
Belgicko	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgicko	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Každá 2 ml dávka obsahuje: inaktivovaný gE boviný herpetický vírus typu 1, (Bovine Herpes Virus, BoHV-1), kmeň Difivac na indukovanie séroneutralizačného titra s geometrickým priemerom $\geq 5,5 \log_2$	Emulzia na injekciu	Hovädzí dobytok	Subkutánne použitie
Bulharsko	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgicko	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Každá 2 ml dávka obsahuje: inaktivovaný gE boviný herpetický vírus typu 1, (Bovine Herpes Virus, BoHV-1), kmeň Difivac na indukovanie séroneutralizačného titra s geometrickým priemerom $\geq 5,5 \log_2$	Emulzia na injekciu	Hovädzí dobytok	Subkutánne použitie
Chorvátsko	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgicko	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Každá 2 ml dávka obsahuje: inaktivovaný gE boviný herpetický vírus typu 1, (Bovine Herpes Virus, BoHV-1), kmeň Difivac na indukovanie séroneutralizačného titra s geometrickým priemerom $\geq 5,5 \log_2$	Emulzia na injekciu	Hovädzí dobytok	Subkutánne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ/ držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	Sila	Lieková forma	Druh zvieratá	Spôsob podávania
Francúzsko	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgicko	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Každá 2 ml dávka obsahuje: inaktivovaný gE boviný herpetický vírus typu 1, (Bovine Herpes Virus, BoHV-1), kmeň Difivac na indukovanie séroneutralizačného titra s geometrickým priemerom $\geq 5,5 \log_2$	Emulzia na injekciu	Hovädzí dobytok	Subkutánne použitie
Nemecko	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgicko	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Každá 2 ml dávka obsahuje: inaktivovaný gE boviný herpetický vírus typu 1, (Bovine Herpes Virus, BoHV-1), kmeň Difivac na indukovanie séroneutralizačného titra s geometrickým priemerom $\geq 5,5 \log_2$	Emulzia na injekciu	Hovädzí dobytok	Subkutánne použitie
Írsko	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgicko	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Každá 2 ml dávka obsahuje: inaktivovaný gE boviný herpetický vírus typu 1, (Bovine Herpes Virus, BoHV-1), kmeň Difivac na indukovanie séroneutralizačného titra s geometrickým priemerom $\geq 5,5 \log_2$	Emulzia na injekciu	Hovädzí dobytok	Subkutánne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ/ držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	Sila	Lieková forma	Druh zvieratá	Spôsob podávania
Taliansko	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgicko	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Každá 2 ml dávka obsahuje: inaktivovaný gE boviný herpetický vírus typu 1, (Bovine Herpes Virus, BoHV-1), kmeň Difivac na indukovanie séroneutralizačného titra s geometrickým priemerom $\geq 5,5 \log_2$	Emulzia na injekciu	Hovädzí dobytok	Subkutánne použitie
Holandsko	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgicko	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Každá 2 ml dávka obsahuje: inaktivovaný gE boviný herpetický vírus typu 1, (Bovine Herpes Virus, BoHV-1), kmeň Difivac na indukovanie séroneutralizačného titra s geometrickým priemerom $\geq 5,5 \log_2$	Emulzia na injekciu	Hovädzí dobytok	Subkutánne použitie
Poľsko	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgicko	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Každá 2 ml dávka obsahuje: inaktivovaný gE boviný herpetický vírus typu 1, (Bovine Herpes Virus, BoHV-1), kmeň Difivac na indukovanie séroneutralizačného titra s geometrickým priemerom $\geq 5,5 \log_2$	Emulzia na injekciu	Hovädzí dobytok	Subkutánne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ/ držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	Sila	Lieková forma	Druh zvieratá	Spôsob podávania
Portugalsko	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgicko	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Každá 2 ml dávka obsahuje: inaktivovaný gE boviný herpetický vírus typu 1, (Bovine Herpes Virus, BoHV-1), kmeň Difivac na indukovanie séroneutralizačného titra s geometrickým priemerom $\geq 5,5 \log_2$	Emulzia na injekciu	Hovädzí dobytok	Subkutánne použitie
Rumunsko	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgicko	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Každá 2 ml dávka obsahuje: inaktivovaný gE boviný herpetický vírus typu 1, (Bovine Herpes Virus, BoHV-1), kmeň Difivac na indukovanie séroneutralizačného titra s geometrickým priemerom $\geq 5,5 \log_2$	Emulzia na injekciu	Hovädzí dobytok	Subkutánne použitie
Slovinsko	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgicko	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Každá 2 ml dávka obsahuje: inaktivovaný gE boviný herpetický vírus typu 1, (Bovine Herpes Virus, BoHV-1), kmeň Difivac na indukovanie séroneutralizačného titra s geometrickým priemerom $\geq 5,5 \log_2$	Emulzia na injekciu	Hovädzí dobytok	Subkutánne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Žiadateľ/ držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	Sila	Lieková forma	Druh zvieratá	Spôsob podávania
Španielsko	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgicko	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Každá 2 ml dávka obsahuje: inaktivovaný gE boviný herpetický vírus typu 1, (Bovine Herpes Virus, BoHV-1), kmeň Difivac na indukovanie séroneutralizačného titra s geometrickým priemerom $\geq 5,5 \log_2$	Emulzia na injekciu	Hovädzi dobytok	Subkutánne použitie
Spojené kráľovstvo	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgicko	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Každá 2 ml dávka obsahuje: inaktivovaný gE boviný herpetický vírus typu 1, (Bovine Herpes Virus, BoHV-1), kmeň Difivac na indukovanie séroneutralizačného titra s geometrickým priemerom $\geq 5,5 \log_2$	Emulzia na injekciu	Hovädzi dobytok	Subkutánne použitie

Príloha II

Vedecké závery a odôvodnenie vydania povolení na uvedenie na trh

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia vakcíny CattleMarker IBR Inactivated (pozri prílohu I)

1. Úvod

Injekčná emulzia pre hovädzí dobytok CattleMarker IBR Inactivated (ďalej len „CattleMarker IBR Inactivated“) je inaktivovaná vakcína proti infekčnej bovinnej rinotracheitíde (IBR), ktorá obsahuje glykoproteín E (gE) negatívny bovinný herpes vírus 1 (BoHV-1), kmeň Difivac. Vakcína je indikovaná na aktívnu imunizáciu séronegatívneho hovädzieho dobytku od veku 2 týždňov na zmiernenie klinických príznakov (horúčky a depresie) infekčnej bovinnej rinotracheitídy (IBR) a trvania šírenia vírusu v dôsledku infekcie zapríčinennej vírusom BoHV-1. Aktívna imunizácia kráv od veku 6 mesiacov je tiež indikovaná:

- na zmiernenie klinických príznakov (horúčky a pretrvávanie dyspnoe) infekčnej bovinnej rinotracheitídy (IBR) a šírenia vírusu v dôsledku infekcie zapríčinennej vírusom BoHV-1,
- na zníženie výskytu potratov súvisiacich s infekciami zapríčinenými vírusom BoHV-1 preukázanými počas druhého trimestra gestácie po infikovaní.

Nástup u séronegatívneho hovädzieho dobytku od veku 2 týždňov je 2 týždne a ochrana trvá 6 mesiacov po dokončení prvej vakcinácie.

Nástup ochrany u kráv je 2 týždne alebo 19 dní pred párením alebo insemináciou a trvanie je 12 mesiacov po prvej vakcinácii.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh, spoločnosť Zoetis Belgium SA, predložil žiadosť o vzájomné uznanie povolenia na uvedenie na trh vydaného v Belgicku v súlade s článkom 32 smernice 2001/82/ES. V prípade postupu vzájomného uznávania (MRP) bolo referenčným členským štátom Belgicko a dotknuté členské štáty boli Bulharsko, Chorvátsko, Francúzsko, Nemecko, Írsko, Taliansko, Holandsko, Poľsko, Portugalsko, Rumunsko, Slovinsko, Španielsko a Spojené kráľovstvo.

Počas postupu vzájomného uznávania Nemecko vzneslo výhradu v súvislosti s imunologickou bezpečnosťou vakcíny CattleMarker IBR Inactivated, keďže jej zloženie je podobné ako zloženie vakcíny PregSure BVD, ktorá preukázateľne indukuje dlhodobú alogénnu protilátkovú odpoveď súvisiacu s bovinnou neonatálnou pancyclopéniou (BNP), neonatálnou aloimunitnou trombocytopeniou u potomstva vakcinovaných matiek. Vakcína CattleMarker IBR Inactivated je vyprodukovaná na rovnakej bovinnej bunkovej línii a obsahuje rovnaký, veľmi silný adjuvans, Procision-A, ako vakcína PregSure BVD.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh riešil možné riziko návratu BNP súvisiace s použitím tejto vakcíny u gravidných kráv. Nemecko však usúdilo, že navrhnuté riešenie rizika nebolo dostatočné a že držiteľ povolenia na uvedenie na trh by mal uskutočniť rozsiahlu štúdiu o bezpečnosti po vydaní povolenia. Tieto otázky zostali nevyriešené, a preto sa iniciovalo postúpenie veci Koordinačnej skupine pre postupy vzájomného uznávania a decentralizované postupy (veterinárne lieky) (CMD(v)) podľa článku 33 ods. 1 smernice č. 2001/82/ES. Keďže otázky vznesené Nemeckom zostali nevyriešené, nepodarilo sa dosiahnuť dohodu dotknutých členských štátov vo veci povolenia na uvedenie na trh pre vakcínu CattleMarker IBR Inactivated a 29. septembra 2015 bola vec postúpená výboru CVMP podľa článku 33 ods. 4 smernice 2001/82/ES.

Výbor CVMP bol požiadaný, aby posúdil otázky vznesené Nemeckom a vyvodil záver, či majú byť vydané povolenia na uvedenie na trh pre vakcínu CattleMarker IBR Inactivated.

2. Posúdenie predložených údajov

Aby sa mohlo u teľaťa podľa definície BNP diagnostikovať ochorenie, musia byť splnené tieto tri kritériá: 1. Teľa má byť mladšie ako jeden mesiac, 2. teľa má mať krvnú pancytopeniu v nadväznosti na apláziu kostnej drene, 3. je potrebné vylúčiť iné neimunitné choroby/ochorenia s podobnými klinickými príznakmi v diferenciálnej diagnóze (ako je BVD, liečba nitrofuránmi). V minulosti najprv v rámci epidemiologických informácií a potom v rýchlo rastúcom počte farmakovigilančných údajov sa zaznamenalo zvýšenie frekvencie tejto alogénnej imunitnej reakcie medzi matkou a plodom a napokon bol dokázaný úzky súvis medzi výskytom BNP a opakovanou vakcináciou matiek vakcínou PregSure BVD. Z dôvodu týchto výhrad sa v roku 2010 začal postup podľa článku 78 smernice 2001/82/ES, v rámci ktorého výbor CVMP dospel k záveru, že hoci etiológia BNP ešte nie je určená, k dispozícii sú dôkazy, z ktorých vyplýva, že vakcína PregSure BVD môže súvisieť s BNP a že pomer prínosu a rizika vakcíny je nepriaznivý. Na základe rozhodnutí Komisie č. 5694 z 10. 8. 2010 a č. 7077 zo 7. 10. 2010 boli pozastavené povolenia na uvedenie na trh pre vakcínu PregSure BVD. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh, spoločnosť Pfizer (teraz Zoetis) neskôr stiahol povolenia na uvedenie na trh pre vakcínu PregSure BVD z celej EÚ a v roku 2011 aj z krajín mimo EÚ na základe uverejnených správ o prípadoch BNP na Novom Zélande u stád vakcinovaných prípravkom PregSure BVD.

Pri posudzovaní v rámci tohto postupu podľa článku 78 smernice 2001/82/ES však výbor CVMP priblížil frekvenciu BNP zapríčinenú vakcínou PregSure BVD k hodnote približne 0,01 %. Epidemiológia ochorenia je ťažko opísateľná, keďže výsledky mohli byť ovplyvnené niekoľkými možnými odchýlkami. Zistili sa veľké odchýlky vo farmakovigilančných hláseniach a je ťažké vyvodiť záver, či súvisia s pravými odchýlkami vo frekvencii výskytu BNP alebo sú spôsobené rozdielmi v získaných informáciách o ochorení.

Možné riziko vyplývajúce zo zamýšľaného použitia vakcíny CattleMarker IBR Inactivated na vyvolanie BNP súvisí so zložením a výrobou vakcíny, konkrétne s množstvom antigénov, ktoré nie sú spojené s účinnou látkou (ANAS) a súvisí tiež s používaním vakcíny u opakovane vakcinovaných kráv. Vakcína CattleMarker IBR Inactivated obsahuje rovnaký veľmi silný adjuvans, Procision-A, a je vyprodukovaná na rovnakej bovinnej bunkovej línii z obličiek (MDBK) ako vakcína PregSure BVD.

Pri výrobnom procese vakcíny CattleMarker IBR Inactivated však vznikajú zvyšné ANAS (napr. odpad buniek MDBK) v menšom množstve ako v prípade vakcíny PregSure BVD. Na objasnenie prípravy antigénu bol do výrobného procesu začlenený krok filtrácie, v ktorom sa používajú tri filtračné membrány. Boli predložené údaje na preukázanie účinnosti kroku filtrácie. Tieto výsledky dokazujú, že celkový obsah proteínov v jednom ml je vyšší v šaržiacich antigénu BVDV-1 ako v šaržiacich antigénu BoHV-1. V štúdiu hyperimunizácie sa preukázalo, že tieto zvyšné ANAS z výrobného procesu vakcíny CattleMarker IBR Inactivated nevyvolali vytváranie alogénnych protilátok na podobnej úrovni ako v prípade zvierat hyperimunizovaných vakcínou PregSure BVD.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh sa okrem toho zaviazal, že po uvedení lieku na trh stanoví maximálnu hladinu celkových proteínov na uvoľnenie šarže a uskutoční ďalšie dve štúdie na preskúmanie možných interakcií medzi vakcináciami prípravkom CattleMarker IBR Inactivated u zvierat, ktoré boli v minulosti vakcinované prípravkom PregSure BVD alebo inými vakcínami. Bola tiež navrhnutá stratégia dohľadu a monitorovania, ktorá sa spolu s navrhnutými štúdiami považuje za dostatočnú a úmernú identifikovanému riziku. Rozsiahly prospektívny prieskum po uvedení lieku na trh sa považuje za menej účinný na zistenie, či je úroveň BNP prijateľná v porovnaní s navrhnutou stratégiou dohľadu a monitorovania, keďže počet zvierat zaradených do takejto štúdie by prekročil niekoľko tisíc zvierat (vzhľadom na odhadnutú frekvenciu BNP okolo 0,01%) a časové rozpätie predpokladané pre prípady BNP, ktoré sa vyskytnú po vakcinácii, by nebolo kratšie. Navrhnuté opatrenia, ktoré budú začlenené do plánu riadenia rizík, sa považujú za úmerný a najúčinnější spôsob zvládnutia rizika BNP.

3. Posúdenie prínosu a rizika

Posúdenie prínosu

Vakcíny sú dôležitým nástrojom boja proti infekcii zapríčinennej boviným herpes vírusom typu 1, čo je ochorenie podliehajúce oznamovacej povinnosti v niektorých členských štátoch, napr. v Rakúsku, Dánsku a Nemecku. Vakcíny proti IBR, ktoré neobsahujú gE, ako je vakcína CattleMarker IBR Inactivated, sú takzvané DIVA vakcíny rozlišujúce medzi infikovanými a vakcinovanými zvieratami. Je schválených niekoľko živých a inaktivovaných markerových vakcín proti IBR, ktoré sa úspešne používajú v celej EÚ. Vďaka účinnosti a bezpečnosti vakcín proti IBR, ktoré neobsahujú gE a ktoré sú v súčasnosti na trhu, likvidácia IBR úspešne napreduje a niektoré európske krajiny smerujú k úplnej likvidácii BoHV-1.

Vakcína CattleMarker IBR Inactivated spĺňa kritériá účinnej markerovej vakcíny proti IBR a poskytuje úplný terapeutický prínos.

Hodnotenie rizík

BNP je ochorenie, ktoré môže byť u novonarodených teliat smrteľné a ktoré bolo experimentálne reprodukovateľné príjmom kolostra matiek, ktoré majú alogénne protilátky. Frekvencia tohto ochorenia sa začiatkom 21. storočia dramaticky zvýšila po vakcinácii prípravkom PregSure BVD, čo viedlo k stanoveniu zjavnej súvislosti medzi výskytom BNP a použitím vakcíny Pregsure BVD. Frekvencia ochorenia BNP zapríčineného vakcináciou prípravkom PregSure BVD však nebola stanovená jednoznačne a varíruje v rozsahu 5 % až 0,004 % podľa zdroja. Počas postupu v súlade s článkom 78 výbor CVMP priblížil túto frekvenciu k hodnote približne 0,01 %. Vakcína CattleMarker IBR Inactivated obsahuje rovnaký adjuvans Procision-A ako vakcína PregSure BVD a pri produkcii vírusu sa tiež využíva boviná bunková línia z obličiek (MDBK). Súvislosť medzi BNP a alogénnou imunitnou reakciou na antigény, ktoré nie sú spojené s účinnou látkou (ANAS) (napr. antigény odvodené z bovinej bunkovej línie z obličiek a všetky antigénne látky zostávajúce z výrobného procesu), sa jednoznačne akceptuje. Boli predložené údaje na preukázanie, že vakcína CattleMarker IBR Inactivated má na rozdiel od vakcíny PregSure BVD znížené množstvo imunologicky významnej hladiny ANAS zostávajúcich z výrobného procesu vakcíny na bovinej bunkovej línii z obličiek v hotovom lieku. V štúdiu hyperimunizácie opakované injekcie vakcíny CattleMarker IBR Inactivated nevyvolali vytváranie alogénnych protilátok na podobnej úrovni ako v prípade zvierat hyperimunizovaných vakcínou PregSure BVD. Výhrada však nie je vyriešená a držiteľ povolenia na uvedenie na trh sa zaviazal ďalej skúmať tento výsledok v ďalších dvoch podobných štúdiách. Na základe porovnania s uverejnenými údajmi o alogénnej protilátkovej odpovedi vyvolanej inými vakcínami, ktoré sú na trhu, sa zdá, že riziko BNP v prípade vakcíny CattleMarker IBR Inactivated bude výrazne nižšie ako v prípade vakcíny PregSure BVD.

Referenčný členský štát neoznámil žiadnu ďalšiu výhradu.

Opatrenia na riadenie rizík

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol program farmakovigilančného dohľadu po uvedení lieku na trh s využitím svojho zvyčajného farmakovigilančného systému na monitorovanie zvierat vakcinovaných prípravkom CattleMarker IBR Inactivated. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh sa zaviazal uskutočniť dôkladné preskúmanie akejkoľvek nevysvetlenej mortality u potomstva vakcinovaných zvierat po dokumentovanom použití vakcín. Tieto opatrenia sú úmerné riziku BNP a zahŕňajú všetky súčasné poznatky o BNP získané z udalosti súvisiacej s vakcínou PregSure BVD. Keďže sa predpokladá, že frekvencia BNP bude oveľa nižšia ako 0,01% (frekvencia BNP pri použití vakcíny PregSure BV), tieto opatrenia, ktoré budú začlenené do plánu RMP, sa považujú za najúčinnější spôsob zvládnutia tohto rizika.

Hodnotenie celkového pomeru prínosu a rizika

Celkový pomer prínosu a rizika vakcíny CattleMarker IBR Inactivated, injekčná emulzia, sa považuje za pozitívny za predpokladu uskutočnenia ďalších štúdií a zavedenia ďalších opatrení špecifikovaných v pláne RMP.

Odôvodnenie vydania povolení na uvedenie na trh

Keďže

- držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil údaje, ktoré dokazujú, že riziko, že opakované injekcie vakcíny CattleMarker IBR Inactivated môžu indukovať BNP, je výrazne nižšie ako v prípade vakcíny PregSure BVD,
- držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol rôzne opatrenia na zabezpečenie kvality, zmiernenie rizík a opatrenia dohľadu, ktoré budú začlenené do plánu riadenia rizík a považujú sa za dostatočné a úmerné zistenému riziku vzniku BNP,

výbor CVMP odporučil vydať povolenie na uvedenie na trh pre vakcínu CattleMarker IBR Inactivated, injekčná emulzia pre hovädzí dobytok, v závislosti od podmienok ovplyvňujúcich povolenia na uvedenie na trh uvedených v prílohe IV.

Príloha III

Súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľa

Platný súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľa predstavujú konečné verzie vypracované počas postupu koordinačnej skupiny.

Príloha IV

Podmienky povolení na uvedenie na trh

Príslušné vnútroštátne orgány koordinované referenčným členským štátom zabezpečia, aby držiteľ povolenia na uvedenie na trh splnil tieto podmienky:

- Držiteľ povolenia na uvedenie na trh uskutoční kontrolovanú laboratórnu štúdiu na potvrdenie, že hyperimunizácia hovädzieho dobytku vakcínou CattleMarker IBR Inactivated neindukuje významnú alogénnu protilátkovú odpoveď na bunky MHC-I a MDBK, a tiež na posúdenie, či vakcinácia inými vakcínami pre hovädzí dobytok vyprodukovanými na boviných bunkových líniiach, ktoré obsahujú veľké množstvo ANAS, po ktorej nasleduje posilňovacia dávka vakcíny CattleMarker IBR Inactivated, vedie k významnému zvýšeniu titrov alogénnych protilátok proti bunkám MHC-I a MDBK. Mohla by sa predpokladať nedostatočná alogénna protilátková odpoveď vedúca k negatívnym výsledkom, ktoré treba porovnať s dostupnými údajmi o vakcíne Pregsure BVD a s príslušnou internou pozitívnou kontrolou. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh musí na vyriešenie výhrad týkajúcich sa alogénnej protilátkovej odpovede zabezpečiť spoľahlivú interpretáciu výsledkov štúdie. Pred uvedením vakcíny CattleMarker IBR Inactivated na trh v EÚ majú byť výsledky predložené príslušným vnútroštátnym orgánom, aby ich tieto orgány posúdili k svojej spokojnosti.
- Držiteľ povolenia na uvedenie na trh uskutoční štúdiu na posúdenie možného vplyvu posilňovacej dávky vakcíny CattleMarker IBR Inactivated na akékoľvek bunky MHC-I alebo opsonizačné alogénne protilátkové odpovede u hovädzieho dobytku, ktorý bol predtým vakcinovaný prípravkom PregSure BVD. Pred uvedením vakcíny CattleMarker IBR Inactivated na trh v EÚ majú byť výsledky predložené príslušným vnútroštátnym orgánom, aby ich tieto orgány posúdili k svojej spokojnosti.
- Držiteľ povolenia na uvedenie na trh zahŕňa do hotového lieku novú špecifikáciu, maximálny celkový obsah proteínov. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh na stanovenie tejto špecifikácie:
 - Klinicky potvrdí horný limit pre celkový obsah proteínov. Tento limit sa má rovnať maximálne množstvu celkového proteínu vo vakcíne CattleMarker proti IBR použitej v štúdiu hyperimunizácie 9134R-08-11-457.
 - Preukáže, že zvyšovanie nemá žiadny vplyv (berúc do úvahy najhorší možný scenár, t. j. maximálna komerčná šarža) na účinnosť konzistentne klesajúceho celkového obsahu proteínov.
 - Držiteľ povolenia na uvedenie na trh by mal zvážiť vývoj metódy na testovanie obsahu proteínov vo hotovom lieku.
- Držiteľ povolenia na uvedenie na trh bude implementovať jednotný plán riadenia rizík, ktorý bude riešiť nasledujúce opatrenia na zmiernenie rizík a opatrenia dohľadu:
 - Pred uvedením vakcíny na trh a následne každý rok poskytne technickým tímom a predajcom hovädzieho dobytku špecifické školenie týkajúce sa bezpečnostného profilu vakcíny CattleMarker IBR Inactivated, BNP a farmakovigilančných povinností.
 - Všetkým zákazníkom, ktorí dostali vakcínu CattleMarker IBR Inactivated prvý raz, pošle list s ďalšími informáciami na zvýšenie informovanosti o možných prípadoch BNP.
 - Okrem zvyčajného farmakovigilančného systému na monitorovanie zvierat vakcinovaných prípravkom CattleMarker IBR Inactivated uskutoční dôkladné preskúmanie akejkoľvek nevysvetlenej mortality u potomstva vakcinovaných zvierat po dokumentovanom použití

vakcíny CattleMarker IBR Inactivated. Všetky teľatá s potvrdenou BNP budú vyhodnotené aj z hľadiska alogénnych protilátok proti MHC-I.

Toto dôkladné preskúmanie zahŕňa:

1. Vylúčenie infekčnej, toxickéj alebo akejkoľvek inej príčiny u živých zvierat, čo bude podrobne opísané v pláne riadenia rizík.
 2. V prípade uhynutých zvierat histopatológia kostnej drene preukáže trojlíniovú hypopláziu.
 3. V prípade živých zvierat sa preukáže závažná trombocytopenia (s neutropéniou alebo bez nej, lymfopenia a neregeneratívna anémia).
- Správy PSUR sa budú predkladať každých 6 mesiacov počas prvých 5 rokov komercializácie.
 - Predloží náhradný plán pre prípad nepravdepodobnej okolnosti, že sa objavia správy o BNP zahŕňajúce matky vakcinované prípravkom CattleMarker IBR Inactivated.
 - Využije existujúce postupy týkajúce sa správnej výrobnéj praxe pre liek/stiahnutia šarže. Ak by boli potrebné návrhy na alternatívne schémy imunizácie, indikácie alebo kontraindikácie, s týmito regulačnými opatreniami treba zaobchádzať konzistentne s normálnymi prevádzkovými postupmi pre hlásenia nežiaducich udalostí a zmeny súvisiace s veterinárnymi liekmi.
 - V prípadoch BNP využije existujúce postupy v súvislosti s kolostrom a vyvinie ďalšie opatrenie na zmiernenie rizika v súvislosti s kolostrom.

Len čo sa objavia nejaké ťažkosti, majú sa navrhnuť aktualizácie plánu riadenia rizík, inak sa má plán riadenia rizík revidovať aspoň raz za rok spolu s predložením správy PSUR.

Pred uvedením vakcíny CattleMarker IBR Inactivated na trh v EÚ a do 24 mesiacov po prijatí rozhodnutia Komisie majú byť vyššie uvedené výsledky štúdií predložené na posúdenie príslušným vnútroštátnym orgánom. Plán riadenia rizík má byť predložený príslušným vnútroštátnym orgánom do 6 mesiacov od prijatia rozhodnutia Komisie a bude platiť dovtedy, kým príslušné vnútroštátne orgány neusúdia, že profil rizík lieku je dostatočne charakterizovaný a že všetky príslušné opatrenia na zmiernenie rizík a opatrenia dohľadu boli vykonané.