

Bilaga I

Förteckning över namn, Läkemedelsform, styrka hos det veterinärmedicinska läkemedlet, djurslag, administreringsväg, sökande/innehavare av godkännande för försäljning i medlemsstaterna

Medlemsstat EU/EEA	Sökande/innehavare av godkännande för försäljning	Namn	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Belgien	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgien	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Varje 2 ml-dos innehåller: Inaktiverat gE Bovint herpesvirus typ 1 (BoHV-1), stam Difivac, för att framkalla en geometrisk genomsnittlig seroneutraliseringstitrering ≥5,5 log ₂	Emulsion för injicering	Boskap	Subkutan användning
Bulgarien	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgien	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Varje 2 ml-dos innehåller: Inaktiverat gE Bovint herpesvirus typ 1 (BoHV-1), stam Difivac, för att framkalla en geometrisk genomsnittlig seroneutraliseringstitrering ≥5,5 log ₂	Emulsion för injicering	Boskap	Subkutan användning
Kroatien	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgien	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Varje 2 ml-dos innehåller: Inaktiverat gE Bovint herpesvirus typ 1 (BoHV-1), stam Difivac, för att framkalla en geometrisk genomsnittlig seroneutraliseringstitrering ≥5,5 log ₂	Emulsion för injicering	Boskap	Subkutan användning

Medlemsstat EU/EEA	Sökande/innehavare av godkännande för försäljning	Namn	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Frankrike	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgien	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Varje 2 ml-dos innehåller: Inaktiverat gE Bovint herpesvirus typ 1 (BoHV-1), stam Difivac, för att framkalla en geometrisk genomsnittlig seroneutraliseringstitrering ≥5,5 log ₂	Emulsion för injicering	Boskap	Subkutan användning
Tyskland	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgien	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Varje 2 ml-dos innehåller: Inaktiverat gE Bovint herpesvirus typ 1 (BoHV-1), stam Difivac, för att framkalla en geometrisk genomsnittlig seroneutraliseringstitrering ≥5,5 log ₂	Emulsion för injicering	Boskap	Subkutan användning
Irland	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgien	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Varje 2 ml-dos innehåller: Inaktiverat gE Bovint herpesvirus typ 1 (BoHV-1), stam Difivac, för att framkalla en geometrisk genomsnittlig seroneutraliseringstitrering ≥5,5 log ₂	Emulsion för injicering	Boskap	Subkutan användning

Medlemsstat EU/EEA	Sökande/innehavare av godkännande för försäljning	Namn	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Italien	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgien	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Varje 2 ml-dos innehåller: Inaktiverat gE Bovint herpesvirus typ 1 (BoHV-1), stam Difivac, för att framkalla en geometrisk genomsnittlig seroneutraliseringstitrering ≥5,5 log ₂	Emulsion för injicering	Boskap	Subkutan användning
Nederländerna	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgien	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Varje 2 ml-dos innehåller: Inaktiverat gE Bovint herpesvirus typ 1 (BoHV-1), stam Difivac, för att framkalla en geometrisk genomsnittlig seroneutraliseringstitrering ≥5,5 log ₂	Emulsion för injicering	Boskap	Subkutan användning
Polen	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgien	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Varje 2 ml-dos innehåller: Inaktiverat gE Bovint herpesvirus typ 1 (BoHV-1), stam Difivac, för att framkalla en geometrisk genomsnittlig seroneutraliseringstitrering ≥5,5 log ₂	Emulsion för injicering	Boskap	Subkutan användning

Medlemsstat EU/EEA	Sökande/innehavare av godkännande för försäljning	Namn	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Portugal	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgien	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Varje 2 ml-dos innehåller: Inaktiverat gE Bovint herpesvirus typ 1 (BoHV-1), stam Difivac, för att framkalla en geometrisk genomsnittlig seroneutraliseringstitrering ≥5,5 log ₂	Emulsion för injicering	Boskap	Subkutan användning
Rumänien	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgien	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Varje 2 ml-dos innehåller: Inaktiverat gE Bovint herpesvirus typ 1 (BoHV-1), stam Difivac, för att framkalla en geometrisk genomsnittlig seroneutraliseringstitrering ≥5,5 log ₂	Emulsion för injicering	Boskap	Subkutan användning
Slovenien	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgien	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Varje 2 ml-dos innehåller: Inaktiverat gE Bovint herpesvirus typ 1 (BoHV-1), stam Difivac, för att framkalla en geometrisk genomsnittlig seroneutraliseringstitrering ≥5,5 log ₂	Emulsion för injicering	Boskap	Subkutan användning

Medlemsstat EU/EEA	Sökande/innehavare av godkännande för försäljning	Namn	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Spanien	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgien	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Varje 2 ml-dos innehåller: Inaktiverat gE Bovint herpesvirus typ 1 (BoHV-1), stam Difivac, för att framkalla en geometrisk genomsnittlig seroneutraliseringstitrering $\geq 5,5 \log_2$	Emulsion för injicering	Boskap	Subkutan användning
Storbritannien	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgien	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Varje 2 ml-dos innehåller: Inaktiverat gE Bovint herpesvirus typ 1 (BoHV-1), stam Difivac, för att framkalla en geometrisk genomsnittlig seroneutraliseringstitrering $\geq 5,5 \log_2$	Emulsion för injicering	Boskap	Subkutan användning

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser och skäl till beviljande av godkännande för försäljning

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av CattleMarker IBR Inactivated (se bilaga I)

1. Inledning

CattleMarker IBR Inactivated, injektionsvätska, emulsion, avsett för injektion av nötkreatur (nedan kallat CattleMarker IBR Inactivated) är ett inaktiverat vaccin mot infektiös bovin rinotrakeit (IBR). Det innehåller glykoprotein E-negativt (gE-negativt) bovint herpesvirus 1 (BoHV-1), Difivac-stam. Läkemedlet är avsett för aktiv immunisering av seronegativa nötkreatur från två veckors ålder för att reducera de kliniska tecknen (pyrexi och depression) på IBR och förkorta tiden för virusutskiljning orsakad av BoHV-1-infektion. Aktiv immunisering av hondjur från sex månaders ålder är även indicerat för:

- att reducera de kliniska tecknen (pyrexi samt kortare tid med dyspné) på infektiös bovin rinotrakeit (IBR) och virusutskiljning orsakad av BoHV-1-infektion,
- att minska antalet fall av abort i samband med BoHV-1-infektion under dräktighetens andra trimester efter exponering.

Skyddet inträder efter två veckor hos seronegativa djur från två veckors ålder och kvarstår i sex månader efter primärvaccinationen.

Hos hondjur inträder skyddet 2 veckor eller 19 dagar efter parning eller inseminering. Det kvarstår i 12 månader efter primärvaccinationen.

Innehavaren av godkännandet för försäljning, Zoetis Belgium SA, lämnade in en ansökan om ömsesidigt erkännande av det godkännande för försäljning som beviljats av Belgien i enlighet med artikel 32 i direktiv 2001/82/EG. Vid förfarandet för ömsesidigt erkännande agerade Belgien referensmedlemsstat och Bulgarien, Frankrike, Irland, Italien, Kroatien, Nederländerna, Polen, Portugal, Rumänien, Slovenien, Spanien, Storbritannien och Tyskland var berörda medlemsstater.

Under förfarandet för ömsesidigt erkännande uttryckte Tyskland farhågor om den immunologiska säkerheten hos CattleMarker IBR Inactivated eftersom läkemedlet har liknande sammansättning som PregSure BVD, ett vaccin som har visat sig inducera ett långvarigt allogent antikroppssvar som satts i samband med bovin neonatal pancytopeni (BNP), en neonatal alloimmun sjukdom, hos avkomman till vaccinerade moderdjur. CattleMarker IBR Inactivated framställs från samma bovina cellinje och innehåller samma mycket potenta adjuvans, Procision-A, som PregSure BVD.

Risken för återfall i BNP vid användning av detta vaccin hos dräktiga kor har beaktats av innehavaren av godkännande för försäljning. Tyskland ansåg emellertid att de föreslagna åtgärderna för att hantera riskerna var otillräckliga och att innehavaren av godkännandet för försäljning borde inleda en omfattande studie för tiden efter godkännandet. Dessa frågor förblev olösta och därför inleddes ett hänskjutningsförfarande i enlighet med artikel 33.1 i direktiv 2001/82/EG till samordningsgruppen för förfarandet för ömsesidigt erkännande och decentraliserat förfarande (veterinärmedicinska läkemedel (CMD(v))). Eftersom de frågor som tagits upp av Tyskland förblev olösta lyckades inte de berörda medlemsstaterna nå en överenskommelse beträffande godkännandet för försäljning av CattleMarker IBR Inactivated, varför ärendet hänsköts till CVMP den 29 september 2015 i enlighet med artikel 33.4 i direktiv 2001/82/EG.

CVMP ombads undersöka problemet som lyfts av Tyskland och avgöra om godkännande för försäljning av CattleMarker IBR Inactivated skulle beviljas.

2. Bedömning av inlämnade data

Enligt definitionen på bovin neonatal pancytopeni (BNP) måste följande tre kriterier vara uppfyllda för att sjukdomen ska diagnostiseras hos en kalv: 1) Kalven ska vara yngre än en månad, 2) kalven ska ha en blodpancytopeni som följd av benmärgsaplasi, 3) andra icke-immunologiska sjukdomar/tillstånd med liknande kliniska tecken i differentialdiagnosen (t.ex. BVD, nitrofurantolylbehandling) ska uteslutas. På senare tid har initialt epidemiologisk information och därefter snabbt växande säkerhetsdata visat på en ökning av frekvensen av denna alloimmuna reaktion mellan moderdjur och foster och slutligen kunde ett nära samband fastställas mellan fall av BNP och upprepade vaccinationer av moderdjuren med PregSure BVD. Med anledning av dessa farhågor inleddes 2010 ett förfarande i enlighet med artikel 78 i direktiv 2001/82/EG. CVMP fann att även om etiologin för bovin neonatal pancytopeni (BNP) ännu inte har fastställts fanns det underlag för att hävda att PregSure BVD kan ha samband med BNP och att nytta-riskförhållandet för läkemedlet var ogynnsamt. Genom kommissionens beslut nr 5694 av den 10 augusti 2010 och beslut nr 7077 av den 7 oktober 2010 upphävdes tillfälligt godkännandena för försäljning av PregSure BVD. Senare drogs godkännandena för försäljning av PregSure BVD tillbaka inom hela EU av innehavaren av godkännandena för försäljning Pfizer (numera Zoetis), och 2011 också från länder utanför EU efter rapporter om BNP-fall hos besättningar i Nya Zeeland som vaccinerats med PregSure BVD.

Under bedömningen som utförts i det nu aktuella förfarande i enlighet med artikel 78 i direktiv 2001/82/EG uppskattade CVMP frekvensen av BNP orsakad av PregSure BVD till cirka 0,1 procent. Sjukdomens epidemiologi är svår att fastställa eftersom det finns flera typer av systematiska fel som kan ha påverkat resultatet. Stora variationer har förekommit i säkerhetsrapporteringen och det är svårt att bedöma om det handlar om verkliga variationer i BNP-frekvensen eller om det beror på skillnader i den information som samlats in om sjukdomen.

Vid den avsedda användningen av CattleMarker IBR Inactivated beror den potentiella risken för BNP på vaccinets sammansättning och tillverkning och mera specifikt på mängden antigen som inte är relaterade till den aktiva substansen (ANAS), och har också samband med upprepade vaccinationer av hondjur med detta vaccin. CattleMarker IBR Inactivated innehåller samma mycket potenta adjuvans, Procision-A, och framställs från samma bovina njurcellinj (MDBK) som PregSure BVD.

Processen för tillverkning av CattleMarker IBR Inactivated leder dock till att en mindre mängd restprodukt av ANAS (dvs. rester av MDBK-celler) bildas än vid PregSure BVD. Ett filtreringssteg med tre filtrerande membran har integrerats i produktionsprocessen för rening av antigenberedningen. Data har inlämnats för att demonstrera filtreringsstegets effektivitet. Resultaten visar att det totala proteininnehållet per ml är högre i tillverkningssatser med BVDV-1-antigen än i tillverkningssatser med BoHV-1-antigen. I en studie av hyperimmunisering har man visat att dessa rester av ANAS från tillverkningen av CattleMarker IBR Inactivated inte framkallade någon produktion av alloantikroppar av samma omfattning som hos djur som hyperimmuniserats med PregSure BVD.

Innehavaren av godkännande för försäljning har dessutom åtagit sig att efter godkännandet fastställa en maximinivå för totalt protein för frisläppande av en sats, samt att utföra två ytterligare studier där man undersöker eventuella interaktioner av vaccination med CattleMarker IBR Inactivated hos djur som tidigare vaccinerats med PregSure BVD eller andra vacciner. Man har även föreslagit en övervakningsstrategi, vilket tillsammans med de föreslagna studierna bedöms vara tillräckligt och stå i proportion till den identifierade risken. En storskalig prospektiv studie efter marknadsgodkännandet bedöms vara mindre effektiv vad gäller att identifiera om BNP-nivån är godtagbar, än den övervakningsstrategi som föreslagits. Orsaken till detta är att antalet djur som skulle ingå i en sådan studie skulle vara flera tusen (på grund av den förväntade BNP-frekvensen på cirka 0,01 procent) och att den förväntade tidsperioden innan BNP-fall inträffar efter vaccination inte skulle vara kortare. De

föreslagna åtgärderna, som kommer att ingå i en riskhanteringsplan, anses vara välavvägda och det mest effektiva sättet att hantera risken för BNP.

3. Bedömning av nytta-riskförhållandet

Bedömning av nyttan

Vacciner är viktiga hjälpmedel för att bekämpa infektion med bovin herpesvirus typ 1, som är en anmälningspliktig sjukdom i flera medlemsstater, t.ex. Österrike, Danmark och Tyskland. gE-deleterade IBR-vacciner såsom CattleMarker IBR Inactivated är "DIVA-vacciner", dvs. man kan skilja smittade djur från vaccinerade djur. Många levande och inaktiverade IBR-markörvacciner är godkända och används med gott resultat inom hela EU. Tack vare effekten och säkerheten hos de gE-deleterade IBR-vacciner som finns på marknaden idag går arbetet med att utrota IBR framåt och flera europeiska länder är på väg att bli helt fria från BoHV-1.

CattleMarker IBR Inactivated uppfyller kriterierna för ett effektivt IBR-markörvaccin samtidigt som det ger fullständig terapeutisk nytta.

Bedömning av risken

Bovin neonatal pancytopeni (BNP) kan vara dödligt för nyfödda kalvar och som man framkallat på experimentell väg genom att ge kolostrum från moderdjur som har alloantikroppar. Sjukdomsfrekvensen ökade dramatiskt av PregSure BVD-vaccinationen under 2000-talet, vilket ledde till att man kunde beskriva ett starkt samband mellan BNP-frekvens och användning av PregSure BVD. Frekvensen av BNP orsakad av PregSure BVD-vaccination har inte fastställts slutgiltigt och varierar mellan 5 och 0,004 procent enligt källan. CVMP uppskattade frekvensen till cirka 0,01 procent under artikel 78-förfarandet. CattleMarker IBR Inactivated innehåller samma adjuvans, Procision-A, som PregSure BVD och vid virusproduktionen använder man en bovin njurcellinje (MDBK). Att det finns ett samband mellan BNP och en alloimmun reaktion mot antigener som inte är relaterade till den aktiva substansen (ANAS) (t.ex. antigener från bovina njurcellinjer och alla antigena substanser som återstår efter tillverkningsprocessen) är allmänt accepterat. Data har inlämnats som visar att CattleMarker IBR Inactivated, till skillnad från PregSure BVD, har minskad mängd immunologiskt betydelsefull ANAS kvar efter tillverkningsprocessen på de bovina njurcellinjerna i det slutliga läkemedlet. I en hyperimmuniseringsstudie orsakade upprepade injektioner av CattleMarker IBR Inactivated inte någon produktion av alloantikroppar i samma omfattning som hos djur som hyperimmuniserats med PregSure BVD. Farhågorna kvarstår dock och innehavaren av godkännande för försäljning ska undersöka detta resultat vidare i ytterligare två studier av samma slag. Slutligen, vid jämförelse med offentliggjorda data om alloantikroppssvar som framkallats av andra vacciner på marknaden synes risken för BNP vid användning av CattleMarker IBR Inactivated vara betydligt lägre än med PregSure BVD.

Inga andra farhågor inlämnades av referensmedlemsstaten.

Riskhanteringsåtgärder

Innehavaren av godkännande för försäljning föreslog ett säkerhetsövervakningsprogram efter godkännandet, där man använde sitt vanliga säkerhetssystem för att övervaka djur som vaccinerats med CattleMarker IBR Inactivated. Innehavaren av godkännande för försäljning åtog sig att genomföra noggranna undersökningar vid oförklarliga dödsfall hos avkomman till vaccinerade djur efter dokumenterad användning av vacciner. Åtgärderna står i proportion till risken för BNP och täcker alla nu kända fakta om BNP som inhämtats från användningen av PregSure BVD. Med tanke på att frekvensen för BNP förväntas vara mycket lägre än 0,01 procent (BNP-frekvens för PregSure BVD) bedöms dessa åtgärder, som kommer att ingå i riskhanteringsplanen, som det effektivaste sättet att motverka denna risk.

Bedömning av övergripande nytta-riskförhållande

Det övergripande nytta-riskförhållandet för CattleMarker IBR Inactivated, injektionsvätska, emulsion, bedöms som gynnsamt under förutsättning att fler studier genomförs och de tilläggsåtgärder som anges i riskhanteringsplanen genomförs.

Skäl till beviljande av godkännande för försäljning

CVMP rekommenderade att godkännande beviljas för försäljning av CattleMarker IBR Inactivated, injektionsvätska, emulsion, för nötkreatur, under förutsättning att de villkor som rör godkännandena för försäljning och beskrivs i bilaga IV är uppfyllda, och av följande skäl:

- Innehavaren av godkännande för försäljning har inlämnat data som visar att risken för att upprepade injektioner med vaccinet CattleMarker IBR Inactivated skulle inducera bovin neonatal pancytopeni är betydligt lägre än vid användning av PregSure BVD.
- Flera kvalitetsåtgärder och åtgärder för riskminskning och övervakning har föreslagits av innehavaren av godkännande för försäljning. Dessa kommer att inkluderas i riskhanteringsplanen och bedöms vara tillräckliga och stå i proportion till den identifierade risken för att utveckla BNP.

Bilaga III

Sammanfattning av produktresumé, märkning och bipacksedel

Giltiga versioner av produktresumé, märkning och bipacksedel är de slutliga versioner som fastställdes under förfarandet i samordningsgruppen.

Bilaga IV

Villkor för godkännande för försäljning

De nationella behöriga myndigheterna ska, under samordning av referensmedlemsstaten, se till att följande villkor uppfylls av innehavaren av godkännandet för försäljning:

- Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra en kontrollerad laboratoriestudie för att bekräfta att hyperimmunisering av nötkreatur med CattleMarker IBR Inactivated inte inducerar någon signifikant alloantikropsrespons på MHC-I- och MDBK-celler, och även analysera om vaccination med andra vacciner avsedda för nötkreatur, producerade i bovina cellinjer och innehållande en stor mängd ANAS efter en boosterdos av CattleMarker IBR Inactivated, leder till någon signifikant ökning av alloantikropstitrarna mot MHC-I- och MDBK-celler. Eftersom avsaknad av alloantikropsvar skulle förväntas leda till negativa resultat ska de jämföras med tillgängliga data om PregSure BVD och med lämplig intern positiv kontroll. För att åtgärda farhågorna kring alloantikropsvar ska innehavaren av godkännande för försäljning tillförsäkra en tillförlitlig tolkning av studieresultaten. Innan CattleMarker IBR Inactivated släpps ut på EU-marknaden ska resultaten lämnas in till behöriga nationella myndigheter och godkännas av dessa.
- Innehavaren av godkännande för försäljning ska genomföra en studie för att analysera eventuell boosterdos av CattleMarker IBR Inactivated på MHC-I eller opsoniserande alloantikropsvar hos nötkreatur som tidigare vaccinerats med PregSure BVD. Innan CattleMarker IBR Inactivated släpps ut på EU-marknaden ska resultaten lämnas in till behöriga nationella myndigheter och godkännas av dessa.
- Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lägga till en ny specifikation för det färdiga läkemedlet avseende högsta totala proteininnehåll. För att fastställa detta värde ska innehavaren av godkännande för försäljning:
 - Kliniskt validera det övre gränsvärdet för totalt proteininnehåll. Gränsvärdet ska vara högst den kvantitet av totalt protein i CattleMarker IBR-vaccinet som användes i hyperimmuniseringsstudie 9134R-08-11-457.
 - Visa att skärpningen (med tanke på värsta tänkbara scenario, dvs. maximal kommersiell tillverkningsförmåga), inte påverkar effekten av att konsekvent sänka det totala proteininnehållet.
 - Innehavaren av godkännandet för försäljning ska överväga att ta fram en metod för analys av proteininnehållet i det färdiga läkemedlet.
- Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra en riskhanteringsplan som gäller följande åtgärder för riskminskning och övervakning:
 - Innan vaccinet lanseras på marknaden och därefter en gång årligen ska en specifik utbildning erbjudas säljare och tekniska team om säkerhetsprofilen för CattleMarker IBR Inactivated, bovin neonatal pancytopeni (BNP) samt kraven vad gäller säkerhetsövervakning.
 - Brev med ytterligare information ska skickas till alla kunder som erhåller CattleMarker IBR Inactivated första gången för att öka medvetenheten om möjliga orsaker till BNP.
 - Förutom det vanliga systemet för säkerhetsövervakning av djur som vaccineras med CattleMarker IBR Inactivated ska en grundlig utredning göras vid alla fall av oförklarad mortalitet hos avkomman till vaccinerade djur efter dokumenterad användning av CattleMarker IBR Inactivated. Alla kalvar med bekräftad BNP kommer också att testas avseende alloantikroppar mot MHC-I.

Denna grundliga utredning omfattar:

1. Uteslutande av infektiösa, toxiska eller andra orsaker hos levande djur, vilka ska beskrivas närmare i riskhanteringsplanen.
 2. Hos döda djur visar histologisk undersökning av benmärgen trillinjär hypoplasi.
 3. Hos levande djur, svår trombocytopeni (med eller utan neutropeni, lymfopeni och icke-regenerativ anemi).
- Periodiska säkerhetsrapporter ska inlämnas var sjätte månad under de fem första försäljningsåren.
 - En plan för oförutsedda händelser ska inlämnas för det osannolika fall att rapporter om BNP framkommer som gäller moderdjur vaccinerade med CattleMarker IBR Inactivated.
 - Använda befintliga förfaranden för god tillverkningssed för återkallande av läkemedel/tillverkningssatser. Om förslag till alternativa immuniseringsscheman, indikationer eller kontraindikationer skulle krävas ska dessa regulatoriska åtgärder också behandlas på samma sätt som sedvanliga åtgärder vid biverkningsrapportering och ändringar av veterinärmedicinska läkemedel.
 - Använda befintlig praxis för kolostrum vid fall av BNP samt ta fram ytterligare riskminskande åtgärder för kolostrum.

Uppdateringar av riskhanteringsplanen ska föreslås efter behov så snart ett problem uppstår. I annat fall ska riskhanteringsplanen ses över minst en gång per år, i samband med inlämnandet av den periodiska säkerhetsrapporten.

Ovan nämnda studieresultat ska inlämnas till behörig nationell myndighet för bedömning innan CattleMarker IBR Inactivated börjar säljas på EU:s marknader och inom 24 månader efter kommissionens beslut. Riskhanteringsplanen ska skickas till nationell behörig myndighet inom sex månader efter kommissionens beslut och gälla fram tills dess berörda och behöriga nationella myndigheter bedömer att läkemedlets riskprofil har beskrivits i tillräcklig grad och alla lämpliga riskminsknings- och övervakningsåtgärder har genomförts.