Anexo I

Lista de nombres, forma farmacéutica, concentración del producto médico veterinario, especie animal, vía de administración, solicitante/titular de la autorización de comercialización en los Estados miembros

Estado miembro UE/EEE	Solicitante/titular de la autorización de comercialización	Nombre	Concentración	Forma farmacéutica	Especie animal	Vía de administración
Bélgica	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Bélgica	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Cada dosis de 2 ml contiene: Virus inactivado del herpes bovino gE de tipo 1 (BoHV-1), cepa Difivac, para inducir una media geométrica del título seroneutralizante $\geq 5,5 \log_2$.	Emulsión para inyección	Ganado	Uso subcutáneo
Bulgaria	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Bélgica	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Cada dosis de 2 ml contiene: Virus inactivado del herpes bovino gE de tipo 1 (BoHV-1), cepa Difivac, para inducir una media geométrica del título seroneutralizante $\geq 5,5 \log_2$.	Emulsión para inyección	Ganado	Uso subcutáneo
Croacia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Bélgica	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Cada dosis de 2 ml contiene: Virus inactivado del herpes bovino gE de tipo 1 (BoHV-1), cepa Difivac, para inducir una media geométrica del título seroneutralizante $\geq 5,5 \log_2$.	Emulsión para inyección	Ganado	Uso subcutáneo

Estado miembro UE/EEE	Solicitante/titular de la autorización de comercialización	Nombre	Concentración	Forma farmacéutica	Especie animal	Vía de administración
Francia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Bélgica	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Cada dosis de 2 ml contiene: Virus inactivado del herpes bovino gE de tipo 1 (BoHV-1), cepa Difivac, para inducir una media geométrica del título seroneutralizante $\geq 5,5 \log_2$.	Emulsión para inyección	Ganado	Uso subcutáneo
Alemania	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Bélgica	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Cada dosis de 2 ml contiene: Virus inactivado del herpes bovino gE de tipo 1 (BoHV-1), cepa Difivac, para inducir una media geométrica del título seroneutralizante $\geq 5,5 \log_2$.	Emulsión para inyección	Ganado	Uso subcutáneo
Irlanda	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Bélgica	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Cada dosis de 2 ml contiene: Virus inactivado del herpes bovino gE de tipo 1 (BoHV-1), cepa Difivac, para inducir una media geométrica del título seroneutralizante $\geq 5,5 \log_2$.	Emulsión para inyección	Ganado	Uso subcutáneo

Estado miembro UE/EEE	Solicitante/titular de la autorización de comercialización	Nombre	Concentración	Forma farmacéutica	Especie animal	Vía de administración
Italia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Bélgica	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Cada dosis de 2 ml contiene: Virus inactivado del herpes bovino gE de tipo 1 (BoHV-1), cepa Difivac, para inducir una media geométrica del título seroneutralizante $\geq 5,5 \log_2$.	Emulsión para inyección	Ganado	Uso subcutáneo
Países Bajos	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Bélgica	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Cada dosis de 2 ml contiene: Virus inactivado del herpes bovino gE de tipo 1 (BoHV-1), cepa Difivac, para inducir una media geométrica del título seroneutralizante $\geq 5,5 \log_2$.	Emulsión para inyección	Ganado	Uso subcutáneo
Polonia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Bélgica	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Cada dosis de 2 ml contiene: Virus inactivado del herpes bovino gE de tipo 1 (BoHV-1), cepa Difivac, para inducir una media geométrica del título seroneutralizante $\geq 5,5 \log_2$.	Emulsión para inyección	Ganado	Uso subcutáneo

Estado miembro UE/EEE	Solicitante/titular de la autorización de comercialización	Nombre	Concentración	Forma farmacéutica	Especie animal	Vía de administración
Portugal	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Bélgica	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Cada dosis de 2 ml contiene: Virus inactivado del herpes bovino gE de tipo 1 (BoHV-1), cepa Difivac, para inducir una media geométrica del título seroneutralizante $\geq 5,5 \log_2$.	Emulsión para inyección	Ganado	Uso subcutáneo
Rumanía	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Bélgica	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Cada dosis de 2 ml contiene: Virus inactivado del herpes bovino gE de tipo 1 (BoHV-1), cepa Difivac, para inducir una media geométrica del título seroneutralizante $\geq 5,5 \log_2$.	Emulsión para inyección	Ganado	Uso subcutáneo
Eslovenia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Bélgica	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Cada dosis de 2 ml contiene: Virus inactivado del herpes bovino gE de tipo 1 (BoHV-1), cepa Difivac, para inducir una media geométrica del título seroneutralizante $\geq 5,5 \log_2$.	Emulsión para inyección	Ganado	Uso subcutáneo

Estado miembro UE/EEE	Solicitante/titular de la autorización de comercialización	Nombre	Concentración	Forma farmacéutica	Especie animal	Vía de administración
España	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Bélgica	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Cada dosis de 2 ml contiene: Virus inactivado del herpes bovino gE de tipo 1 (BoHV-1), cepa Difivac, para inducir una media geométrica del título seroneutralizante $\geq 5,5 \log_2$.	Emulsión para inyección	Ganado	Uso subcutáneo
Reino Unido	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Bélgica	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Cada dosis de 2 ml contiene: Virus inactivado del herpes bovino gE de tipo 1 (BoHV-1), cepa Difivac, para inducir una media geométrica del título seroneutralizante $\geq 5,5 \log_2$.	Emulsión para inyección	Ganado	Uso subcutáneo

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos para la concesión de las autorizaciones de comercialización

Resumen general de la evaluación científica de CattleMarker IBR Inactivated (ver el Anexo I)

1. Introducción

CattleMarker IBR Inactivated emulsión para inyección para ganado (de aquí en adelante CattleMarker IBR Inactivated) es una vacuna inactivada contra la rinotraqueítis infecciosa bovina (RIB) que contiene virus del herpes bovino tipo 1 (VHB-1) glicoproteína E (gE) negativo, de la cepa Difivac. El producto está indicado para la inmunización activa de ganado seronegativo a partir de 2 semanas de edad, para reducir los signos clínicos (pirexia y depresión) de RIB y la duración de la propagación del virus causada por la infección por VHB-1. También está indicada la inmunización activa de las hembras a partir de los 6 meses de edad:

- para reducir los signos clínicos (pirexia y duración de la disnea) de la rinotraqueítis infecciosa bovina (RIB) y la propagación del virus causada por la infección por VHB-1.
- para reducir la incidencia de abortos asociados a las infecciones por VHB-1, como se ha demostrado durante el segundo trimestre de gestación después de la exposición.

El inicio y la duración de la protección para el ganado seronegativo a partir de 2 semanas de edad son de 2 semanas y de 6 meses respectivamente después de finalizar la vacunación primaria.

El inicio de la protección para las hembras es de 2 semanas o 19 días antes de la cría o de la inseminación y la duración es de 12 meses después de la vacunación primaria.

El titular de la autorización de comercialización (TAC), Zoetis Belgium SA, presentó una solicitud de reconocimiento mutuo de la autorización de comercialización concedida por Bélgica, conforme al artículo 32 de la Directiva 2001/82/CE. En el procedimiento de reconocimiento mutuo (PRM), Bélgica fue el Estado miembro de referencia y Alemania, Bulgaria, Croacia, Eslovenia, España, Francia, Irlanda, Italia, Países Bajos, Polonia, Portugal, Reino Unido y Rumanía fueron los Estados miembros interesados.

Durante el PRM, Alemania mostró su preocupación por la seguridad inmunológica de CattleMarker IBR Inactivated, ya que la composición de este producto es similar a la de PregSure BVD, una vacuna que según se ha demostrado produce una respuesta duradera de aloanticuerpos que se ha asociado a la pancitopenia neonatal bovina (PNB), una enfermedad aloimmune neonatal en la descendencia de madres vacunadas. CattleMarker IBR Inactivated se produce con la misma línea celular bovina y se complementa con el mismo complemento muy potente que PregSure BVD, Procision-A.

El TAC ha abordado el posible riesgo de recurrencia de la PNB relacionada con el uso de esta vacuna en vacas preñadas; sin embargo Alemania consideró que la propuesta para manejar estos riesgos era insuficiente y que el TAC debería poner en marcha un estudio a gran escala posterior a la autorización. Estos problemas no se han solucionado y, por tanto, el Grupo de Coordinación de los Procedimientos de Reconocimiento Mutuo y Descentralizados - Medicamentos Veterinarios (CMD(v)) inició un procedimiento de arbitraje conforme al artículo 33, apartado 1, de la Directiva 2001/82/CE. Puesto que los problemas planteados por Alemania no se han solucionado, los Estados miembros interesados no llegaron a un acuerdo sobre la autorización de comercialización para CattleMarker IBR Inactivated y, en consecuencia, el asunto se remitió al CVMP el 29 de septiembre de 2015, conforme al artículo 33(4) de la Directiva 2001/82/CE.

Se pidió al CVMP que considerase los problemas planteados por Alemania y llegase a una conclusión sobre si se debería conceder la autorización de comercialización para CattleMarker IBR Inactivated.

2. Evaluación de la información presentada

De acuerdo con la definición de PNB, para que a un ternero se le diagnostique esta enfermedad se tienen que cumplir los tres criterios siguientes: 1.) El ternero deberá tener menos de 1 mes de edad, 2.) el ternero deberá tener pancitopenia como consecuencia de una aplasia medular, 3.) se deberán excluir otras enfermedades/patologías no inmunitarias con signos clínicos similares incluidos en el diagnóstico diferencial (como DVB, tratamiento con nitrofurano). En el pasado, la información epidemiológica inicial y los posteriores datos de farmacovigilancia cada vez más numerosos documentaron un aumento en la frecuencia de esta reacción aloinmune entre la madre y el feto y por último se demostró una relación estrecha entre la incidencia de PNB y la vacunación reiterada de madres con PregSure BVD. En 2010, debido a estas preocupaciones, se puso en marcha un procedimiento bajo el Artículo 78 de la Directiva 2001/82/CE en el que el CVMP concluyó que aunque todavía había que determinar la etiología de la PNB, había pruebas que sugerían que PregSure BVD puede estar relacionado con la PNB y que la relación riesgo-beneficio del producto era desfavorable. Con las Decisiones de la Comisión 5694 de 10/08/2010 y 7077 de 07/10/2010 se suspendieron las autorizaciones de comercialización de PregSure BVD. Posteriormente, el TAC Pfizer (actualmente Zoetis) retiró las autorizaciones de comercialización de PregSure BVD en toda la UE, y en 2011 incluso en países fuera de la UE, después de que se hiciesen públicos unos informes de casos de PNB en rebaños vacunados con PregSure BVD en Nueva Zelanda.

Sin embargo, en la evaluación en el marco de este procedimiento bajo el Artículo 78 de la Directiva 2001/82/CE, el CVMP calculó que la frecuencia de la PNB causada por PregSure BVD era de alrededor del 0,01%. Es difícil describir la epidemiología de la enfermedad, ya que varios sesgos posibles pueden haber influido en los resultados. Ha habido grandes variaciones en los informes de farmacovigilancia y es difícil concluir si estas están relacionadas con variaciones auténticas en la frecuencia de la aparición de PNB o si se deben a diferencias en la información recopilada sobre la patología.

El riesgo potencial que surge del uso previsto de CattleMarker IBR Inactivated para desencadenar PNB está relacionado con la composición y la fabricación de la vacuna, y más específicamente con la cantidad de antígenos no relacionados con el principio activo (ANRPA), y también está vinculado con el uso de la vacuna en hembras sujetas a vacunaciones reiteradas. CattleMarker IBR Inactivated tiene el mismo complemento muy potente, Procision-A, y se cultiva en la misma línea celular de riñón de origen bovino (MDBK) que PregSure BVD.

Sin embargo, el proceso de fabricación de CattleMarker IBR Inactivated da lugar a una cantidad de residuo de ANRPA (p. ej. restos celulares de MDBK) inferior al de PregSure BVD. Se ha incorporado una fase de filtración al proceso de producción, con tres membranas de filtración, para aclarar las preparaciones de antígeno. Se han proporcionado datos que demuestran la eficacia de la fase de filtración. Estos resultados muestran que el contenido proteico por ml es mayor en lotes con antígenos de VDVB-1 que en lotes con antígenos de VHB-1. En un estudio de hiperinmunización se demostró que estos ANRPA que permanecen después del proceso de fabricación de CattleMarker IBR Inactivated no desencadenaron la producción de aloanticuerpos en un nivel similar al de los animales hiperinmunizados con PregSure BVD.

Además, el TAC se ha comprometido a establecer después de la autorización un nivel máximo de proteínas totales en la liberación del lote y a realizar dos estudios adicionales con el fin de investigar posibles interacciones de las vacunaciones con CattleMarker IBR Inactivated en animales vacunados anteriormente con PregSure BVD y otras vacunas. Así mismo, se ha propuesto una estrategia de vigilancia y monitorización que junto con los estudios sugeridos se considera suficiente y proporcionada para el riesgo identificado. Se considera que un estudio prospectivo a gran escala posterior a la comercialización es menos eficaz para identificar si el nivel de PNB es aceptable en comparación con la estrategia de vigilancia y monitorización propuesta, ya que el número de animales que habría que

incorporar a un estudio así estaría por encima de varios miles de animales (debido a la frecuencia estimada de PNB de alrededor del 0,01%) y el período de tiempo que se prevé para que aparezcan los casos de PNB después de la vacunación no sería más corto. Se considera que las medidas propuestas, que se incluirán en un plan de gestión de riesgos, son proporcionadas y son la forma más eficaz de abordar el riesgo de PNB.

3. Evaluación de riesgos y beneficios

Evaluación del beneficio

Las vacunas son una herramienta importante para combatir la infección por el virus del herpes bovino tipo 1, que es una enfermedad de declaración obligatoria en varios Estados miembros, p. ej. Alemania, Austria, Dinamarca. Las vacunas contra la RIB sin gE como CattleMarker IBR Inactivated son "vacunas DIVA", es decir, vacunas que diferencian entre animales infectados y vacunados. En toda la UE hay autorizadas y se usan con éxito varias vacunas marcadoras vivas e inactivadas contra la RIB. Debido a la eficacia y seguridad de las vacunas contra la RIB sin gE que hay actualmente en el mercado, la erradicación de la RIB está haciendo grandes avances y varios países de la UE van camino de hacer desaparecer el VHB-1.

CattleMarker IBR Inactivated cumple los criterios de una vacuna marcadora eficaz contra la RIB y proporciona un beneficio terapéutico completo.

Evaluación de riesgos

La PNB es una enfermedad que puede ser mortal en terneros recién nacidos y que se ha reproducido experimentalmente mediante la ingesta de calostro de madres que tienen aloanticuerpos. La frecuencia de esta patología empeoró drásticamente por la vacunación con PregSure BVD en la década de 2000, lo que dio lugar a la caracterización de una fuerte relación entre la aparición de PNB y el uso de PregSure BVD; sin embargo la frecuencia de la PNB causada por la vacunación con PregSure BVD no se ha determinado con claridad y oscila entre el 5% y el 0,004% según la fuente; el CVMP ha calculado que esta frecuencia es de alrededor del 0,01% durante el procedimiento bajo el Artículo 78. CattleMarker IBR Inactivated contiene el mismo complemento, Procision-A, que PregSure BVD y la producción del virus utiliza también una línea celular de riñón de origen bovino (MDBK). Se acepta generalmente una asociación entre la PNB y la reacción aloinmune a antígenos no relacionados con el principio activo (ANRPA) (p. ej. antígenos procedentes de las líneas celulares de riñón de origen bovino y todas las sustancias antigénicas que permanecen después del proceso de fabricación). Se han proporcionado datos para demostrar que en el producto final, CattleMarker IBR Inactivated, a diferencia de PregSure BVD, tiene una cantidad reducida de ANRPA inmunológicamente significativos que permanecen después del proceso de fabricación a partir de la línea celular de riñón de origen bovino. En un estudio de hiperinmunización, las inyecciones reiteradas de CattleMarker IBR Inactivated no desencadenaron la producción de aloanticuerpos en un nivel similar al de los animales hiperinmunizados con PregSure BVD. Sin embargo, sigue habiendo preocupación y el TAC se ha comprometido a investigar más este resultado en otros dos estudios similares. Por último, al comparar con datos publicados sobre la respuesta de aloanticuerpos desencadenada por otras vacunas comercializadas, el riesgo de PNB con CattleMarker IBR Inactivated parece significativamente inferior al de PregSure BVD.

El Estado miembro de referencia no notificó ninguna otra preocupación.

Medidas de gestión del riesgo

El TAC propuso un programa de farmacovigilancia posterior a la comercialización utilizando su sistema habitual de farmacovigilancia para la monitorización de animales vacunados con CattleMarker IBR

Inactivated. El TAC se ha comprometido a investigar minuciosamente la mortalidad inexplicada en la descendencia de animales vacunados después del uso documentado de vacunas. Estas medidas son proporcionadas al riesgo de PNB e incluyen todos los conocimientos actuales sobre la PNB recopilados a partir del incidente con PregSure BVD. Si tenemos en cuenta que la frecuencia prevista de PNB es muy inferior al 0,01% (frecuencia de PNB con PregSure BVD), se considera que estas medidas, que se incluirán en un plan de gestión de riesgos, son la forma más eficaz de hacer frente a este riesgo.

Evaluación de la relación riesgo-beneficio global

Globalmente, se considera que la relación riesgo-beneficio de CattleMarker IBR Inactivated emulsión para inyección es positiva, sujeta a la realización de más estudios y a la aplicación de medidas adicionales especificadas en un plan de gestión de riesgos.

Motivos para conceder la autorización de comercialización

Considerando que:

- El TAC ha proporcionado datos que demuestran que el riesgo de que las inyecciones reiteradas con la vacuna CattleMarker IBR Inactivated puedan provocar PNB es significativamente inferior al riesgo de PregSure BVD;
- el TAC ha propuesto varias medidas de calidad y de reducción del riesgo, que se incluirán en un plan de gestión de riesgos y que se consideran suficientes y proporcionadas para el riesgo identificado de desarrollar PNB;

el CVMP ha recomendado la concesión de la autorización de comercialización a CattleMarker IBR Inactivated emulsión para inyección para ganado, sujeta a las condiciones que afectan a las autorizaciones de comercialización que se establecen en el Anexo IV.

Anexo III

Resumen de las Características del Producto, etiquetado y prospecto

El resumen de características del producto, el etiquetado y el prospecto válidos son las versiones finales acordadas durante el procedimiento con el grupo de Coordinación.

Anexo IV

Condiciones de las autorizaciones de comercialización

Las autoridades nacionales competentes, coordinadas por el Estado miembro de referencia, deberán asegurarse de que el titular de la autorización de comercialización cumpla las siguientes condiciones:

- El titular de la autorización de comercialización llevará a cabo un estudio controlado de laboratorio para confirmar que la hiperinmunización de ganado con CattleMarker IBR Inactivated no provoca una respuesta significativa de aloanticuerpos frente a CMH-I y células MDBK y también para evaluar si la vacunación con otras vacunas para ganado producidas en líneas celulares de origen bovino y con una cantidad elevada de ANRPA seguida de un refuerzo con CattleMarker IBR Inactivated da lugar a un aumento significativo de los títulos de aloanticuerpos frente a CMH-I y células MDBK. Puesto que se prevé que la falta de una respuesta de aloanticuerpos dé lugar a resultados negativos, la comparación se deberá realizar con los datos disponibles sobre PregSure BVD y con un control positivo interno que sea adecuado. Para abordar las preocupaciones por la respuesta de aloanticuerpos, el titular de la autorización de comercialización deberá garantizar que los resultados del estudio se puedan interpretar de manera fiable. Antes de introducir CattleMarker IBR Inactivated en el mercado de la UE, habrá que presentar los resultados a las autoridades nacionales competentes para que los evalúen como deseen.
- El titular de la autorización de comercialización llevará a cabo un estudio para evaluar la posible relación del refuerzo con CattleMarker IBR Inactivated y cualquier respuesta de aloanticuerpos opsonizantes o CMH-1 en ganado vacunado anteriormente con PregSure BVD. Antes de introducir CattleMarker IBR Inactivated en el mercado de la UE, habrá que presentar los resultados a las autoridades nacionales competentes para que los evalúen como deseen.
- El titular de la autorización de comercialización deberá incluir una nueva especificación en el producto acabado, sobre el máximo contenido proteico total. Para establecer esta especificación, el titular de la autorización de comercialización deberá:
 - Validar clínicamente el límite superior del contenido proteico total. El límite deberá ser igual o estar por debajo del contenido proteico total de la vacuna CattleMarker IBR utilizada en el estudio de hiperinmunización 9134R-08-11-457.
 - Mostrar que no hay un impacto del escalado (considerando el peor escenario, es decir, el máximo lote comercial) sobre la eficacia de reducir sistemáticamente el contenido proteico total.
 - El titular de la autorización de comercialización deberá considerar el desarrollo de un método para valorar el contenido proteico del producto acabado.
- El titular de la autorización de comercialización deberá aplicar un plan de gestión de riesgos individual que aborde las siguientes medidas de reducción del riesgo y de vigilancia:
 - Antes del lanzamiento de la vacuna al mercado, y posteriormente cada año, proporcionar formación específica a los equipos técnicos y de ventas de productos bovinos sobre el perfil de seguridad de CattleMarker IBR Inactivated y las obligaciones en cuanto a la PNB y la farmacovigilancia.
 - Enviar una carta a todos los clientes que reciban por primera vez CattleMarker IBR Inactivated con información adicional para concienciar sobre los posibles casos de PNB.

- Además del sistema de farmacovigilancia habitual para la monitorización de animales vacunados con CattleMarker IBR Inactivated, investigar minuciosamente cualquier caso de mortalidad inexplicada en la descendencia de animales vacunados, después del uso documentado de CattleMarker IBR Inactivated. En cualquier ternero con PNB confirmada se evaluarán aloanticuerpos MHC-I.

Estas investigaciones minuciosas incluyen:

1. Exclusión de una causa infecciosa, tóxica o de cualquier otro tipo en animales vivos, lo que habrá que detallar más en el plan de gestión de riesgos.
 2. Si el animal ha muerto, la histopatología de médula ósea muestra hipoplasia trilineal.
 3. Si el animal está vivo, tiene trombocitopenia profunda (con o sin neutropenia, linfopenia y anemia no regenerativa).
- Se deberán proporcionar IPS cada 6 meses durante los 5 primeros años de comercialización.
 - Proporcionar un plan de contingencia, en la circunstancia poco probable de que aparezcan informes de PNB que afecten a madres vacunadas con CattleMarker IBR Inactivated.
 - Utilizar los procedimientos actuales de BPF, retirada de producto/lotés. Si hiciesen falta propuestas de calendarios de vacunación, indicaciones o contraindicaciones alternativas, estas medidas reguladoras se deberán manejar también de forma coherente con las prácticas operativas normales, para informes de acontecimientos adversos y modificaciones en medicamentos de uso veterinario.
 - Utilizar las prácticas actuales para el calostro si hay casos de PNB y desarrollar más medidas de atenuación para el calostro.

Se deberán proponer actualizaciones al plan de gestión de riesgos si es necesario y en cuanto surja cualquier cuestión, y si no, el plan de gestión de riesgos se deberá revisar al menos anualmente, junto con la presentación del IPS.

Se deberán facilitar los resultados del estudio antes mencionado a las correspondientes autoridades nacionales competentes para su evaluación antes de introducir CattleMarker IBR Inactivated en el mercado de la UE y en un plazo de 24 meses desde la Decisión de la Comisión. Se deberá presentar el plan de gestión de riesgos a las autoridades nacionales competentes en un plazo de 6 meses desde la Decisión de la Comisión y mantenerlo durante el tiempo que las autoridades nacionales competentes interesadas consideren que el perfil de riesgo del producto se ha caracterizado suficientemente y todas las medidas de reducción del riesgo y vigilancia se han aplicado.