

Lisa I

**Veterinaarravimite nimetuste, ravimvormide, tugevuste,
loomaliikide, manustamisviiside ja müügiloa
taotlejate / hoidjate loetelu liikmesriikides**

ELi / EMP liikmesriik	Taotleja / müügiloo hoidja	Nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Belgia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgia	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Üks 2 ml annus sisaldab: inaktiveeritud gE veiste 1. tüüpi herpesviirus (BoHV-1), tüvi Difivac, seroneutraliseeriva tiitri geomeetrilise keskmise $\geq 5,5 \log_2$ esilekutsumiseks	Süsteemulsioon	Veised	Subkutaanne
Bulgaaria	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgia	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Üks 2 ml annus sisaldab: inaktiveeritud gE veiste 1. tüüpi herpesviirus (BoHV-1), tüvi Difivac, seroneutraliseeriva tiitri geomeetrilise keskmise $\geq 5,5 \log_2$ esilekutsumiseks	Süsteemulsioon	Veised	Subkutaanne
Horvaatia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgia	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Üks 2 ml annus sisaldab: inaktiveeritud gE veiste 1. tüüpi herpesviirus (BoHV-1), tüvi Difivac, seroneutraliseeriva tiitri geomeetrilise keskmise $\geq 5,5 \log_2$ esilekutsumiseks	Süsteemulsioon	Veised	Subkutaanne

ELi / EMP liikmesriik	Taotleja / müügiloo hoidja	Nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Prantsusmaa	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgia	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Üks 2 ml annus sisaldab: inaktiveeritud gE veiste 1. tüüpi herpesviirus (BoHV-1), tüvi Difivac, seroneutraliseeriva tiitri geomeetrilise keskmise $\geq 5,5 \log_2$ esilekutsumiseks	Süsteemulsioon	Veised	Subkutaanne
Saksamaa	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgia	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Üks 2 ml annus sisaldab: inaktiveeritud gE veiste 1. tüüpi herpesviirus (BoHV-1), tüvi Difivac, seroneutraliseeriva tiitri geomeetrilise keskmise $\geq 5,5 \log_2$ esilekutsumiseks	Süsteemulsioon	Veised	Subkutaanne
Iirimaa	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgia	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Üks 2 ml annus sisaldab: inaktiveeritud gE veiste 1. tüüpi herpesviirus (BoHV-1), tüvi Difivac, seroneutraliseeriva tiitri geomeetrilise keskmise $\geq 5,5 \log_2$ esilekutsumiseks	Süsteemulsioon	Veised	Subkutaanne

ELi / EMP liikmesriik	Taotleja / müügiloo hoidja	Nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Itaalia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgia	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Üks 2 ml annus sisaldab: inaktiveeritud gE veiste 1. tüüpi herpesviirus (BoHV-1), tüvi Difivac, seroneutraliseeriva tiitri geomeetrilise keskmise $\geq 5,5 \log_2$ esilekutsumiseks	Süsteemulsioon	Veised	Subkutaanne
Madalmaad	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgia	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Üks 2 ml annus sisaldab: inaktiveeritud gE veiste 1. tüüpi herpesviirus (BoHV-1), tüvi Difivac, seroneutraliseeriva tiitri geomeetrilise keskmise $\geq 5,5 \log_2$ esilekutsumiseks	Süsteemulsioon	Veised	Subkutaanne
Poola	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgia	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Üks 2 ml annus sisaldab: inaktiveeritud gE veiste 1. tüüpi herpesviirus (BoHV-1), tüvi Difivac, seroneutraliseeriva tiitri geomeetrilise keskmise $\geq 5,5 \log_2$ esilekutsumiseks	Süsteemulsioon	Veised	Subkutaanne

ELi / EMP liikmesriik	Taotleja / müügiloo hoidja	Nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Portugal	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgia	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Üks 2 ml annus sisaldab: inaktiveeritud gE veiste 1. tüüpi herpesviirus (BoHV-1), tüvi Difivac, seroneutraliseeriva tiitri geomeetrilise keskmise $\geq 5,5 \log_2$ esilekutsumiseks	Süsteemulsioon	Veised	Subkutaanne
Rumeenia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgia	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Üks 2 ml annus sisaldab: inaktiveeritud gE veiste 1. tüüpi herpesviirus (BoHV-1), tüvi Difivac, seroneutraliseeriva tiitri geomeetrilise keskmise $\geq 5,5 \log_2$ esilekutsumiseks	Süsteemulsioon	Veised	Subkutaanne
Sloveenia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgia	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Üks 2 ml annus sisaldab: inaktiveeritud gE veiste 1. tüüpi herpesviirus (BoHV-1), tüvi Difivac, seroneutraliseeriva tiitri geomeetrilise keskmise $\geq 5,5 \log_2$ esilekutsumiseks	Süsteemulsioon	Veised	Subkutaanne

ELi / EMP liikmesriik	Taotleja / müügiloa hoidja	Nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Hispaania	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgia	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Üks 2 ml annus sisaldab: inaktiveeritud gE veiste 1. tüüpi herpesviirus (BoHV-1), tüvi Difivac, seroneutraliseeriva tiitri geomeetrilise keskmise $\geq 5,5 \log_2$ esilekutsumiseks	Süsteemulsioon	Veised	Subkutaanne
Ühendkuningriik	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgia	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Üks 2 ml annus sisaldab: inaktiveeritud gE veiste 1. tüüpi herpesviirus (BoHV-1), tüvi Difivac, seroneutraliseeriva tiitri geomeetrilise keskmise $\geq 5,5 \log_2$ esilekutsumiseks	Süsteemulsioon	Veised	Subkutaanne

II lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade andmise alused

Vaktsiini CattleMarker IBR Inactivated teadusliku hindamise üldkokkuvõte (vt I lisa)

1. Sissejuhatus

CattleMarker IBR Inactivated süsteemulsioon veistele (edaspidi CattleMarker IBR Inactivated) on infektsioosse veiste rinotrahheiidi (IBR) vastane inaktiveeritud vaktsiin, mis sisaldab glükoproteiin E (gE)-negatiivset veiste herpesviirus 1 (BoHV-1), mille tüvi on Difivac. Ravim on näidustatud seronegatiivsete vähemalt 2-nädalaste veiste aktiivseks immuniseerimiseks, et vähendada IBR-i kliinilisi nähte (pürektsia ja depressioon) ja BoHV-1 infektsiooni eritumise kestust. Samuti on näidustatud vähemalt 6-kuuste emasveiste aktiivne immuniseerimine, et

- vähendada infektsioosse veiste rinotrahheiidi (IBR) kliinilisi nähte (pürektsia ja düspnoe kestus) ning BoHV-1 infektsiooni põhjustatud viiruse eritumist;
- vähendada BoHV-1 infektsiooniga seotud tiinuse katkemise juhtusid, mille esinemist on näidatud tiinuse teisel trimestril pärast viirusega kokkupuudet.

Kaitse seronegatiivsetel veistel algab 2-nädalastel veistel 2 nädalat pärast esmase vaktsineerimise lõpetamist ja kestab 6 kuud.

Emasveistel algab kaitse 2 nädala järel või 19 päeva enne paaritamist või seemendamist ja kestab 12 kuud pärast esmast vaktsineerimist.

Müügiloo hoidja Zoetis Belgium SA esitas Belgia poolt direktiivi 2001/82/EÜ artikli 32 kohaselt antud müügiloo vastastikuse tunnustamise taotluse. Vastastikuse tunnustamise menetluses oli Belgia viiteliikmesriik ning asjaomased liikmesriigid olid Bulgaaria, Hispaania, Horvaatia, Iirimaa, Itaalia, Madalmaad, Poola, Portugal, Prantsusmaa, Rumeenia, Saksamaa, Sloveenia ja Ühendkuningriik.

Vastastikuse tunnustamise menetluses tõstatas Saksamaa küsimuse vaktsiini CattleMarker IBR Inactivated immunoloogilise ohutuse kohta, sest selle koostis sarnaneb vaktsiiniga PregSure BVD, mille puhul on näidatud, et see tekitab pikaajalise allogeense antikehade vastuse, mida on seostatud vaktsineeritud emasloomade järglastel vastsündinute alloimmuunhaiguse veiste neonataalse pantsütopeeniaga. Vaktsiini CattleMarker IBR Inactivated toodetakse samal veiste rakuliinil ja adjuveeritakse samasuguse väga tugeva adjuvandi Procision-A-ga nagu vaktsiini PregSure BVD.

Müügiloo hoidja on tegelenud selle vaktsiini kasutamisega seotud veiste neonataalse pantsütopeenia retsidiivi potentsiaalse riskiga tiinetel lehmadel; siiski leidis Saksamaa, et väljapakutud riskijuhtimine ei olnud piisav ja müügiloo hoidja peab algatama müügiloo andmise järgse suure uuringu. Need küsimused jäid lahendamata, mistõttu otsustati algatada veterinaarravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühmas direktiivi 2001/82/EÜ artikli 33 lõike 1 kohane esildismenetlus. Et Saksamaa tõstatatud küsimused jäid lahendamata, ei jõudnud asjaomased liikmesriigid vaktsiini CattleMarker IBR Inactivated müügiloo suhtes kokkuleppele ja seetõttu tehti 29. septembril 2015 veterinaarravimite komiteele direktiivi 2001/82/EÜ artikli 33 lõike 4 kohane esildis.

Veterinaarravimite komiteel paluti kaaluda Saksamaa tõstatatud küsimusi ja otsustada, kas anda vaktsiinile CattleMarker IBR Inactivated müügiloa.

2. Esitatud andmete hindamine

Veiste neonataalse pantsütopeenia määratluse kohaselt peab haiguse diagnoosimiseks vastama vasikas järgmisele kolmele kriteeriumile: 1.) vasikas peab olema alla 1-kuune, 2.) vasikal peab olema luuüdi aplaasia tõttu tekkinud pantsütopeenia, 3) diferentsiaaldiagnoosi kuuluvad sarnaste kliiniliste

nähtudega muud mitte-immunhaigused/seisundid (nagu BVD, nitrofuraanravi) peavad olema välistatud. Varasemas algsest epidemioloogilises teabes ja seejärel kiiresti täienevates ravimiohutuse järelevalve andmetes on dokumenteeritud emasloomade ja loote vahelise alloimmuunreaktsiooni suurenenud sagedus ja lõpuks tehti kindlaks tihe seos veiste neonataalse pantsütopeenias esinemise ja vaktsiiniga PregSure BVD emasloomade korduva vaktsineerimise vahel. Nende probleemide tõttu algatati 2010. aastal direktiivi 2001/82/EÜ artikli 78 kohane menetlus, milles veterinaararvimate komitee leidis, et kuigi veiste neonataalse pantsütopeenias etioloogia ei olnud veel kindlaks tehtud, olid olemas tõendid, mis viitasid, et PregSure BVD võib olla veiste neonataalse pantsütopeeniaga seotud ning et ravimi kasulikkuse ja riski tasakaal oli ebasoodne. Komisjoni 10. augusti 2010 otsusega nr 5694 ja 7 oktoobri 2010 otsusega nr 7077 peatati PregSure BVD müügiload. Hiljem võttis müügiloa hoidja Pfizer (praegu Zoetis) PregSure BVD müügiload tagasi kõigis ELi riikides ja 2011. aastal isegi Euroopa Liidu välistes riikides, kui teated veiste neonataalse pantsütopeenias juhtudest vaktsiiniga PregSure BVD vaktsineeritud karjades Uus-Meremaal avalikustati.

Direktiivi 2001/82/EÜ artikli 78 kohase menetluse raames toimunud hindamises oli veterinaararvimate komitee hinnangul PregSure BVD põhjustatud veiste neonataalse pantsütopeenias esinemissagedus ligikaudu 0,01%. Haiguse epidemioloogiat on raske kirjeldada, kuna tulemusi võivad olla mõjutanud mitmed võimalikud kõrvalekalded. Ravimiohutuse järelevalve teadetes on olnud suuri erinevusi ja on raske kindlaks teha, kas need on seotud veiste neonataalse pantsütopeenias esinemissageduse tõeliste erinevustega või hoopis erinevustega seisundi kohta kogutud teabes.

Vaktsiini CattleMarker IBR Inactivated ettenähtud kasutamisest tulenev potentsiaalne veiste neonataalse pantsütopeenias vallandumise risk on seotud vaktsiini koostise ja tootmisega ning spetsiifilisemalt toimeainega mitteseotud antigeenide (ANAS) kogusega, samuti vaktsiini kasutamisega emasveistel, keda vaktsineeritakse korduvalt. Vaktsiinil CattleMarker IBR Inactivated on sama väga tugev adjuvant Procision-A ja seda kasvatatakse samal veise neerurakkude liinil (MDBK) kui vaktsiini PregSure BVD.

Siiski tekib vaktsiini CattleMarker IBR Inactivated tootmisprotsessis toimeainega mitteseotud antigeenide jääke (nt MDBK rakkude jääke) vähem kui PregSure BVD tootmisel. Antigeenipreparaatide puhastamiseks on tootmisprotsessi integreeritud filtreerimisetapp, milles kasutatakse kolme filtratsioonimembraani. Esitatud on andmed, mis näitavad filtreerimisetapi efektiivsust. Need tulemused näitavad, et üldine valgusisaldus ühes milliliitris on BVDV-1 antigeenipartiidest suurem kui BoHV-1 antigeenipartiidest. Hüperimmuniseerimisuuringus on näidatud, et need vaktsiini CattleMarker IBR Inactivated tootmisprotsessis tekkinud toimeainega mitteseotud antigeenide jäägid ei vallandanud alloantikehade tekkimist samal tasemel kui vaktsiiniga PregSure BVD hüperimmuniseeritud loomadel.

Lisaks on müügiloa hoidja võtnud endale müügiloajärgse kohustuse kehtestada partii kasutamiseks vabastamisele proteiinide maksimaalne tase ja teha kaks täiendavat uuringut, et uurida vaktsiiniga CattleMarker IBR Inactivated vaktsineerimiste võimalikke koostoimeid loomadel, keda on eelnevalt vaktsineeritud PregSure BVD või muude vaktsiinidega. Lisaks on välja pakutud seire- ja järelevalvestrateegia, mida koos soovitatud uuringutega peetakse tuvastatud riski suhtes piisavaks ja proportsionaalseks. Ulatuslikku turustamisjärgset prospektiivset ülevaadet peetakse veiste neonataalse pantsütopeenias esinemissageduse väljaselgitamisel võrreldes väljapakutud järelevalve- ja seirestrateegiaga vähem efektiivseks, sest sellisesse uuringusse kaasatavate loomade arv ületaks mitut tuhandet (sest veiste neonataalse pantsütopeenias eeldatav esinemissagedus on ligikaudu 0,01%) ja veiste neonataalse pantsütopeenias juhtude vaktsineerimisjärgse esinemise eeldatav ajavahemik ei oleks lühem. Esitatud meetmeid, mis lisatakse riskijuhtimiskavasse, peetakse proportsionaalseks ja veiste neonataalse pantsütopeenias seotud riski vältimisel kõige efektiivsemaks viisiks.

3. Kasulikkuse ja riski hindamine

Kasulikkuse hindamine

Veiste 1. tüüpi herpesviiruse infektsioon on märkimisväärne haigus mitmes liikmesriigis, nt Austrias, Taanis ja Saksamaal ning vaktsiinid on selle vastu võitlemisel tähtsad. gE-negatiivsed IBR-i vaktsiinid, nagu CattleMarker IBR Inactivated, on „DIVA vaktsiinid“, mis diferentseerivad nakatunud loomad vaktsineeritute. Mitmel elus- ja inaktiveeritud IBR-i markervaktsiinil on müügiluba ja neid kasutatakse edukalt kogu ELis. Praegu turustatavate gE-negatiivsete IBR-i vaktsiinide efektiivsuse ja ohutuse tõttu edeneb IBR-ist vabanemine hästi ja mitmed Euroopa riigid on veiste 1. tüüpi herpesviiruse infektsioonist jagu saamas.

CattleMarker IBR Inactivated täidab efektiivse IBR-i markervaktsiini kriteeriumid ja pakub täielikku terapeutilist kasu.

Riski hindamine

Veiste neonataalne pantsütopeenia on haigus, mis võib vastsündinud vasikate jaoks olla surmav ja mida on eksperimentaalselt reprodutseeritud vasikatele alloantikehadega emasloomade ternespiima söötmisega. Selle seisundi sagedus suurenes dramaatiliselt vaktsiini PregSure BVD kasutamisega 2000. aastatel, mille tagajärjel hakati kirjeldama tugevat seost veiste neonataalse pantsütopeenia esinemise ja PegSure BVD kasutamise vahel. Siiski ei ole vaktsiiniga PregSure BVD vaktsineerimisest põhjustatud veiste neonataalse pantsütopeenia esinemissagedust täpselt kindlaks tehtud ja see varieerub allikast sõltuvalt 5 %-st 0,004 %-ni; veterinaarravimite komitee hinnangul on see sagedus artikkel 78 kohase menetluse puhul olnud ligikaudu 0,01%. CattleMarker IBR Inactivated sisaldab sama adjuvanti Procision-A kui PregSure BVD ja viiruse tootmisel kasutatakse samuti veistelt saadud neerurakkude liini (MDBK). Veiste neonataalse pantsütopeenia ja toimeainega mitteseotud antigeenide (ANAS) (nt veise neerurakkude liinist pärinevad antigeenid ja kõik tootmisprotsessi käigus säilinud antigeensed ained) tagajärjel tekkiva alloimmuunreaktsiooni vahelise seose olemasolu on laialdaselt mõõndud. On esitatud andmeid, mille järgi erinevalt vaktsiinist PregSure BVD on vaktsiini CattleMarker IBR Inactivated lõpptootes väiksem kogus immunoloogiliselt olulisi toimeainega mitteseotud antigeene, mis säilivad veistelt saadud neerurakkude liinil tootmisprotsessis. Hüperimmuniseerimisuuringus ei vallandanud vaktsiini CattleMarker IBR Inactivated korduvad süstid alloantikehade tekkimist samal tasemel kui vaktsiiniga PregSure BVD hüperimmuniseeritud loomadel. Probleem siiski jääb ja müügiloo hoidja kohustus seda tulemust kahes täiendavas sarnases uuringus edasi uurima. Lõpuks tundub teiste turustatavate vaktsiinide poolt vallandatud alloantikehade vastust puudutavate avaldatud andmete võrdlemisel, et veiste neonataalse pantsütopeenia risk on vaktsiini CattleMarker IBR Inactivated korral oluliselt väiksem kui PregSure BVD korral.

Viiteliikmesriik ei teatanud muudest probleemidest.

Riskijuhtimismeetmed

Müügiloo hoidja pakkus välja turustamisjärgse ravimiohutuse järelevalve seireprogrammi, milles kasutatakse vaktsiiniga CattleMarker IBR Inactivateda vaktsineeritud loomade jälgimiseks tavapärast ravimiohutuse järelevalve süsteemi. Müügiloo hoidja kohustus vaktsiinide dokumenteeritud kasutamise järel läbi viima vaktsineeritud loomade järeltulijate selgitamatu suremuse põhjalikud uuringud. Need meetmed on proportsionaalsed veiste neonataalse pantsütopeenia riskiga ja sisaldavad kõiki praegusi teadmisi veiste neonataalse pantsütopeenia kohta, mis on saadud PregSure BVD juhtudest. Arvestades seda, et veiste neonataalse pantsütopeenia sagedus eeldatakse olevat palju väiksem kui 0,01% (vaktsiiniga PregSure BDV kaasnev veiste neonataalse pantsütopeenia sagedus), peetakse neid riskijuhtimiskavas sisalduvaid meetmeid selle riskiga tegelemise kõige efektiivsemaks viisiks.

Üldise kasulikkuse ja riski tasakaalu hindamine

Üldiselt peetakse CattleMarker IBR Inactivated süsteemulsiooni kasulikkuse ja riski tasakaalu positiivseks, kui viiakse läbi täiendavad uuringud ja võetakse riskijuhtimiskavas toodud edasised meetmed.

Müügilubade andmise alused

Arvestades, et

- müügiloa hoidja on esitanud andmed, mille kohaselt on risk, et korduvad vaktsiini CattleMarker IBR Inactivated süstid võivad indutseerida veiste neonataalset pantsütopeeniat, oluliselt väiksem kui PregSure BVD korral;
- müügiloa hoidja on välja pakkunud mitu riski vähendamise ja seire meetet, mis lisatakse riskijuhtimiskavasse ning mida peetakse tuvastatud veiste neonataalse pantsütopeeniat tuvastatud riski suhtes piisavateks ja proportsionaalseteks;

veterinaaravimite komitee soovitas anda veistele ettenähtud CattleMarker IBR Inactivated süsteemulsioonile müügiloa lisas IV toodud müügilubade tingimustel.

III lisa

Ravimi omaduste kokkuvõte, märgistus ja pakendi infoleht

Kehtiv ravimi omaduste kokkuvõte, märgistus ja pakendi infoleht on kooskõlastusrühma menetluse tulemusena kokku lepitud lõplikud versioonid.

IV lisa

Müügilubade tingimused

Riikide pädevad asutused, keda koordineerib viiteliikmesriik, tagavad, et müügiloo hoidja täidab järgmised tingimused.

- Müügiloo hoidja viib läbi kontrollitud laboratoorse uuringu veendumaks, et veiste hüperimmuniseerimine vaktsiiniga CattleMarker IBR Inactivated ei tekita olulist alloantikehade reaktsiooni MHC-I ja MDBK rakkude suhtes, ja samuti hindamaks, kas vaktsineerimine teiste veiste vaktsiinidega, mis on toodetud veiste rakuliinidel ja sisaldavad suures koguses toimeainega mitteseotud antigene, millele järgneb vaktsiini CattleMarker IBR Inactivated võimendusannus, viib MHC-I ja MDBK rakkude vastaste antikehade tiitrite olulise suurenemiseni. Et eeldatavasti alloantikehade vastus puudub, mille tõttu tulemused on negatiivsed, tuleb neid võrrelda olemasolevate andmetega PregSure BVD kohta ja sobivate sisemiste positiivsete kontrollidega. Alloantikehade vastuse probleemiga tegelemiseks peab müügiloo hoidja tagama uuringu tulemuste usaldusväärse tõlgendatavuse. Enne vaktsiini CattleMarker IBR Inactivated ELi turule toomist tuleb tulemused esitada riiklikele pädevatele asutustele nende hindamiseks vastavalt asutuste soovile.
- Müügiloo hoidja viib läbi uuringu hindamaks vaktsiini CattleMarker IBR Inactivated potentsiaalse võimendusannuse mõju kõigile MHC-I või opsoniseerivate alloantikehade vastustele veistel, keda on varem vaktsineeritud vaktsiiniga PregSure BVD. Enne vaktsiini CattleMarker IBR Inactivated ELi turule toomist tuleb tulemused esitada riiklikele pädevatele asutustele nende hindamiseks vastavalt asutuste soovile.
- Müügiloo hoidja lisab lõpptootele uue spetsifikatsiooni: maksimaalse üldvalgusisalduse. Selle spetsifikatsiooni määramiseks teeb müügiloo hoidja järgmist.
 - Ta valideerib kliiniliselt üldvalgusisalduse ülemise piiri. Piir peab olema võrdne või väiksem kui üldvalgusisaldus CattleMarker IBR vaktsiinis, mida kasutati hüperimmuniseerimise uuringus 9134R-08-11-457.
 - Ta näitab, et tootmismahu suurendamisel puudub mõju (arvestades halvimat stsenaariumi, st maksimaalset kaubanduslikku partiid) üldvalgusisalduse järjepidevale vähendamisele.
 - Müügiloo hoidja peab kaaluma meetodi väljatöötamist lõpptootte valgusisalduse analüüsimiseks.
- Müügiloo hoidja rakendab ühtset riskijuhtimiskava, mis hõlmab järgmisi riski vähendamise ja seire meetmeid.
 - Enne vaktsiini turuletoomist ja seejärel kord aastas viib läbi spetsiifilise väljaõppe veiste ravimite müügi- ja tehnilistele meeskondadele vaktsiini CattleMarker IBR Inactivated ohutusprofiili, veiste neonataalse pantsütopeenია ja ravimiohutuse järelevalve kohustuste kohta.
 - Saadab kõigile klientidele, kes saavad vaktsiini CattleMarker IBR Inactivated esmakordselt, kirja täiendava teabega teadlikkuse tõstmiseks veiste neonataalse pantsütopeenია võimalike juhtude kohta.
 - Lisaks tavapärasele ravimiohutuse järelevalve süsteemile vaktsiiniga CattleMarker IBR Inactivated vaktsineeritud loomade jälgimiseks korraldab vaktsineeritud loomade järglaste igasuguse selgitamata suremuse põhjaliku uurimise pärast vaktsiini CattleMarker IBR Inactivated dokumenteeritud kasutamist. Samuti hinnatakse kõigil kinnitatud veiste neonataalse pantsütopeeniaga vasikatel MHC-I alloantikehade esinemist.

See põhjalik uurimine sisaldab järgmist.

1. Infektsioossete, toksiliste või muude põhjuste välistamine elusloomadel, mille kord on detailselt kirjas riskijuhtimiskavas.
 2. Surnud loomadel näitab luuüdi histopatoloogia kolme vererakkude liini hüpoplaasiat.
 3. Elusloomadel esineb väljendunud trombotsütopeeniat (koos neutropeeniat, lümfopeeniat ja mitteregeneratiivset aneemiaga või ilma nendeta).
- Perioodilised ohutusaruanded tuleb esitada iga 6 kuu järel esimese 5 aasta jooksul turule toomisest.
 - Müügiloo hoidja esitab hädaolukorralikku ebatõenäolise olukorra jaoks, kui teatatakse veiste neonataalse pantsütopeeniat esinemist vaktsiiniga CattleMarker IBR Inactivated vaktsineeritud emasloomadel.
 - Ta kasutab olemasolevaid hea tootmistava toote/partii tagasivõtmise protseduure. Kui peaks tekkima vajadus ettepanekute järel alternatiivsete immuniseerimisskeemide, näidustuste või vastunäidustuste kohta, tuleb neid reguleerivaid meetmeid samuti käsitleda vastavalt kõrvaltoimete aruannete ja veterinaarravimitega seotud muudatuste tavalisele tööpraktikale.
 - Müügiloo hoidja rakendab olemasolevaid ternespiima tavaid veiste neonataalse pantsütopeeniat juhtude korral ja arendab edasi riski vähendamise meetmeid ternespiima jaoks.

Probleemide tekkimisel tuleb nõuetekohaselt esitada riskijuhtimiskava ajakohastused või tuleb riskijuhtimiskava läbi vaadata vähemalt kord aastas koos perioodilise ohutusaruande esitamisega.

Üldmainitud uuringutulemused tuleb esitada asjaomastele riiklikele pädevatele asutustele hindamiseks enne vaktsiini CattleMarker IBR Inactivated ELi turule toomist ja 24 kuu jooksul pärast Euroopa komisjoni otsust. Riskijuhtimiskava tuleb esitada liikmesriikide pädevatele asutustele 6 kuu jooksul alates komisjoni otsusest ning seda tuleb järgida seni, kuni asjaomased riiklikud pädevad asutused leiavad, et ravimi riskiprofiil on piisavalt iseloomustatud ning on rakendatud kõiki asjakohaseid riskivähendus- ja järelevalvemeetmeid.