

## **I priedas**

**Veterinarinio vaisto pavadinimų, vaistų formų, stiprumo, gyvūnų rūšių, naudojimo būdo, pareiškėjų / rinkodaros teisės turėtojų valstybėse narėse sąrašas**

| <b>Valstybė<br/>narė ES /<br/>EEE</b> | <b>Pareiškėjas /<br/>rinkodaros teisės<br/>turėtojas</b>                    | <b>Pavadinimas</b>                                                      | <b>Stiprumas</b>                                                                                                                                                                                                             | <b>Vaisto forma</b> | <b>Gyvūnų rūšys</b> | <b>Naudojimo<br/>būdas</b> |
|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|----------------------------|
| Belgija                               | Zoetis Belgium SA<br>Rue Laid Burniat 1<br>1348 Louvain-la-Neuve<br>Belgija | CattleMarker IBR<br>Inactivated<br>emulsion for<br>injection for cattle | Kiekvienoje 2 ml dozėje<br>yra:<br>inaktyvinto gE 1 tipo<br>galvijų herpeso viruso<br>(BoHV-1), Difivac<br>padermės, skirtos<br>sudaryti<br>seroneutralizuojantį<br>titrą, kurio geometrinis<br>vidurkis $s \geq 5,5 \log_2$ | Injekcinė emulsija  | Galvijai            | Leisti po oda              |
| Bulgarija                             | Zoetis Belgium SA<br>Rue Laid Burniat 1<br>1348 Louvain-la-Neuve<br>Belgija | CattleMarker IBR<br>Inactivated<br>emulsion for<br>injection for cattle | Kiekvienoje 2 ml dozėje<br>yra:<br>inaktyvinto gE 1 tipo<br>galvijų herpeso viruso<br>(BoHV-1), Difivac<br>padermės, skirtos<br>sudaryti<br>seroneutralizuojantį<br>titrą, kurio geometrinis<br>vidurkis $s \geq 5,5 \log_2$ | Injekcinė emulsija  | Galvijai            | Leisti po oda              |
| Kroatija                              | Zoetis Belgium SA<br>Rue Laid Burniat 1<br>1348 Louvain-la-Neuve<br>Belgija | CattleMarker IBR<br>Inactivated<br>emulsion for<br>injection for cattle | Kiekvienoje 2 ml dozėje<br>yra:<br>inaktyvinto gE 1 tipo<br>galvijų herpeso viruso<br>(BoHV-1), Difivac<br>padermės, skirtos<br>sudaryti<br>seroneutralizuojantį<br>titrą, kurio geometrinis<br>vidurkis $s \geq 5,5 \log_2$ | Injekcinė emulsija  | Galvijai            | Leisti po oda              |

| <b>Valstybė<br/>narė ES /<br/>EEE</b> | <b>Pareiškėjas /<br/>rinkodaros teisės<br/>turėtojas</b>                    | <b>Pavadinimas</b>                                                      | <b>Stiprumas</b>                                                                                                                                                                                                             | <b>Vaisto forma</b> | <b>Gyvūnų rūšys</b> | <b>Naudojimo<br/>būdas</b> |
|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|----------------------------|
| Prancūzija                            | Zoetis Belgium SA<br>Rue Laid Burniat 1<br>1348 Louvain-la-Neuve<br>Belgija | CattleMarker IBR<br>Inactivated<br>emulsion for<br>injection for cattle | Kiekvienoje 2 ml dozėje<br>yra:<br>inaktyvinto gE 1 tipo<br>galvijų herpeso viruso<br>(BoHV-1), Difivac<br>padermės, skirtos<br>sudaryti<br>seroneutralizuojantį<br>titrą, kurio geometrinis<br>vidurkis $s \geq 5,5 \log_2$ | Injekcinė emulsija  | Galvijai            | Leisti po oda              |
| Vokietija                             | Zoetis Belgium SA<br>Rue Laid Burniat 1<br>1348 Louvain-la-Neuve<br>Belgija | CattleMarker IBR<br>Inactivated<br>emulsion for<br>injection for cattle | Kiekvienoje 2 ml dozėje<br>yra:<br>inaktyvinto gE 1 tipo<br>galvijų herpeso viruso<br>(BoHV-1), Difivac<br>padermės, skirtos<br>sudaryti<br>seroneutralizuojantį<br>titrą, kurio geometrinis<br>vidurkis $s \geq 5,5 \log_2$ | Injekcinė emulsija  | Galvijai            | Leisti po oda              |
| Airija                                | Zoetis Belgium SA<br>Rue Laid Burniat 1<br>1348 Louvain-la-Neuve<br>Belgija | CattleMarker IBR<br>Inactivated<br>emulsion for<br>injection for cattle | Kiekvienoje 2 ml dozėje<br>yra:<br>inaktyvinto gE 1 tipo<br>galvijų herpeso viruso<br>(BoHV-1), Difivac<br>padermės, skirtos<br>sudaryti<br>seroneutralizuojantį<br>titrą, kurio geometrinis<br>vidurkis $s \geq 5,5 \log_2$ | Injekcinė emulsija  | Galvijai            | Leisti po oda              |

| <b>Valstybė<br/>narė ES /<br/>EEE</b> | <b>Pareiškėjas /<br/>rinkodaros teisės<br/>turėtojas</b>                    | <b>Pavadinimas</b>                                                      | <b>Stiprumas</b>                                                                                                                                                                                                             | <b>Vaisto forma</b> | <b>Gyvūnų rūšys</b> | <b>Naudojimo<br/>būdas</b> |
|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|----------------------------|
| Italija                               | Zoetis Belgium SA<br>Rue Laid Burniat 1<br>1348 Louvain-la-Neuve<br>Belgija | CattleMarker IBR<br>Inactivated<br>emulsion for<br>injection for cattle | Kiekvienoje 2 ml dozėje<br>yra:<br>inaktyvinto gE 1 tipo<br>galvijų herpeso viruso<br>(BoHV-1), Difivac<br>padermės, skirtos<br>sudaryti<br>seroneutralizuojantį<br>titrą, kurio geometrinis<br>vidurkis $s \geq 5,5 \log_2$ | Injekcinė emulsija  | Galvijai            | Leisti po oda              |
| Nyderlandai                           | Zoetis Belgium SA<br>Rue Laid Burniat 1<br>1348 Louvain-la-Neuve<br>Belgija | CattleMarker IBR<br>Inactivated<br>emulsion for<br>injection for cattle | Kiekvienoje 2 ml dozėje<br>yra:<br>inaktyvinto gE 1 tipo<br>galvijų herpeso viruso<br>(BoHV-1), Difivac<br>padermės, skirtos<br>sudaryti<br>seroneutralizuojantį<br>titrą, kurio geometrinis<br>vidurkis $s \geq 5,5 \log_2$ | Injekcinė emulsija  | Galvijai            | Leisti po oda              |
| Lenkija                               | Zoetis Belgium SA<br>Rue Laid Burniat 1<br>1348 Louvain-la-Neuve<br>Belgija | CattleMarker IBR<br>Inactivated<br>emulsion for<br>injection for cattle | Kiekvienoje 2 ml dozėje<br>yra:<br>inaktyvinto gE 1 tipo<br>galvijų herpeso viruso<br>(BoHV-1), Difivac<br>padermės, skirtos<br>sudaryti<br>seroneutralizuojantį<br>titrą, kurio geometrinis<br>vidurkis $s \geq 5,5 \log_2$ | Injekcinė emulsija  | Galvijai            | Leisti po oda              |

| <b>Valstybė<br/>narė ES /<br/>EEE</b> | <b>Pareiškėjas /<br/>rinkodaros teisės<br/>turėtojas</b>                    | <b>Pavadinimas</b>                                                      | <b>Stiprumas</b>                                                                                                                                                                                                             | <b>Vaisto forma</b> | <b>Gyvūnų rūšys</b> | <b>Naudojimo<br/>būdas</b> |
|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|----------------------------|
| Portugalija                           | Zoetis Belgium SA<br>Rue Laid Burniat 1<br>1348 Louvain-la-Neuve<br>Belgija | CattleMarker IBR<br>Inactivated<br>emulsion for<br>injection for cattle | Kiekvienoje 2 ml dozėje<br>yra:<br>inaktyvinto gE 1 tipo<br>galvijų herpeso viruso<br>(BoHV-1), Difivac<br>padermės, skirtos<br>sudaryti<br>seroneutralizuojantį<br>titrą, kurio geometrinis<br>vidurkis $s \geq 5,5 \log_2$ | Injekcinė emulsija  | Galvijai            | Leisti po oda              |
| Rumunija                              | Zoetis Belgium SA<br>Rue Laid Burniat 1<br>1348 Louvain-la-Neuve<br>Belgija | CattleMarker IBR<br>Inactivated<br>emulsion for<br>injection for cattle | Kiekvienoje 2 ml dozėje<br>yra:<br>inaktyvinto gE 1 tipo<br>galvijų herpeso viruso<br>(BoHV-1), Difivac<br>padermės, skirtos<br>sudaryti<br>seroneutralizuojantį<br>titrą, kurio geometrinis<br>vidurkis $s \geq 5,5 \log_2$ | Injekcinė emulsija  | Galvijai            | Leisti po oda              |
| Slovėnija                             | Zoetis Belgium SA<br>Rue Laid Burniat 1<br>1348 Louvain-la-Neuve<br>Belgija | CattleMarker IBR<br>Inactivated<br>emulsion for<br>injection for cattle | Kiekvienoje 2 ml dozėje<br>yra:<br>inaktyvinto gE 1 tipo<br>galvijų herpeso viruso<br>(BoHV-1), Difivac<br>padermės, skirtos<br>sudaryti<br>seroneutralizuojantį<br>titrą, kurio geometrinis<br>vidurkis $s \geq 5,5 \log_2$ | Injekcinė emulsija  | Galvijai            | Leisti po oda              |

| <b>Valstybė<br/>narė ES /<br/>EEE</b> | <b>Pareiškėjas /<br/>rinkodaros teisės<br/>turėtojas</b>                    | <b>Pavadinimas</b>                                                      | <b>Stiprumas</b>                                                                                                                                                                                                             | <b>Vaisto forma</b> | <b>Gyvūnų rūšys</b> | <b>Naudojimo<br/>būdas</b> |
|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|----------------------------|
| Ispanija                              | Zoetis Belgium SA<br>Rue Laid Burniat 1<br>1348 Louvain-la-Neuve<br>Belgija | CattleMarker IBR<br>Inactivated<br>emulsion for<br>injection for cattle | Kiekvienoje 2 ml dozėje<br>yra:<br>inaktyvinto gE 1 tipo<br>galvijų herpeso viruso<br>(BoHV-1), Difivac<br>padermės, skirtos<br>sudaryti<br>seroneutralizuojantį<br>titrą, kurio geometrinis<br>vidurkis $s \geq 5,5 \log_2$ | Injekcinė emulsija  | Galvijai            | Leisti po oda              |
| Jungtinė<br>Karalystė                 | Zoetis Belgium SA<br>Rue Laid Burniat 1<br>1348 Louvain-la-Neuve<br>Belgija | CattleMarker IBR<br>Inactivated<br>emulsion for<br>injection for cattle | Kiekvienoje 2 ml dozėje<br>yra:<br>inaktyvinto gE 1 tipo<br>galvijų herpeso viruso<br>(BoHV-1), Difivac<br>padermės, skirtos<br>sudaryti<br>seroneutralizuojantį<br>titrą, kurio geometrinis<br>vidurkis $s \geq 5,5 \log_2$ | Injekcinė emulsija  | Galvijai            | Leisti po oda              |

## **II priedas**

### **Mokslinės išvados ir pagrindas suteikti rinkodaros leidimus**

# CattleMarker IBR Inactivated (žr. I priedą) mokslinio vertinimo bendroji santrauka

## 1. Įžanga

CattleMarker IBR Inactivated injekcinė emulsija galvijams (toliau vadinama CattleMarker IBR Inactivated) – tai inaktyvinta vakcina nuo infekcinio galvijų rinotracheito (IGR), kurio sudėtyje yra Difivac padermės I tipo galvijų herpes virusų (GHV-1) be glikoproteino E (gE). Šis vaistas skirtas aktyviai vyresnių kaip 2 savaičių seroneigiamų galvijų imunizacijai, siekiant sumažinti IGR klinikinius požymius (pireksiją ir kvėpavimo slopinimą) ir sutrumpinti GHV-1 infekcijos sukkelto aktyvaus viruso plitimo į aplinką trukmę. Vaistą taip pat galima naudoti aktyviai vyresnių kaip 6 mėnesių galvijų patelių imunizacijai, siekiant:

- sumažinti infekcinio galvijų rinotracheito (IGR) klinikinius požymius (pireksiją ir dispnejos trukmę) ir GHV-1 infekcijos sukeltą aktyvų viruso plitimą į aplinką;
- sumažinti su GHV-1 infekcijomis susijusių abortų atvejų skaičių (toks poveikis įrodytas atlikus provokacinius tyrimus su karvėmis antrame gestacijos laikotarpio trimestre).

Vyresnių kaip 2 savaičių seroneigiamų galvijų apsauga susiformuoja praėjus 2 savaitėms ir išlieka 6 mėnesius po pirminės vakcinacijos.

Galvijų patelių apsauga susiformuoja per 2 savaites (arba likus 19 dienų iki sukerimo arba apsėklinimo) ir išlieka 12 mėnesių po pirminės vakcinacijos.

Rinkodaros leidimo turėtojas, bendrovė „Zoetis Belgium SA“, vadovaudamasis Direktyvos 2001/82/EB 32 straipsniu, pateikė paraišką dėl Belgijoje suteikto rinkodaros leidimo savitarpio pripažinimo. Savitarpio pripažinimo procedūroje (SPP) Belgija dalyvavo kaip referencinė valstybė narė, o Bulgarija, Kroatija, Prancūzija, Vokietija, Airija, Italija, Nyderlandai, Lenkija, Portugalija, Rumunija, Slovėnija, Ispanija ir Jungtinė Karalystė – kaip susijusios valstybės narės.

SPP metu Vokietija išreiškė abejones dėl imunologinio CattleMarker IBR Inactivated saugumo, nes šio vaisto sudėtis panaši į vakcinos PregSure BVD: nustatyta, kad ši vakcina sukelia ilgalaikį alogeninį antikūnų atsaką (angl. *allogeneic antibody response*), kuris siejamas su naujagimių galvijų pancitopenija (NGP) – paskiepytų veislinių patelių atvestų naujagimių aloimunine liga. CattleMarker IBR Inactivated gaminamas naudojant tą pačią galvijų ląstelių eilę ir tokį pat stiprų adjuvantą Procision-A, kurie naudojami gaminant PregSure BVD.

Rinkodaros leidimo turėtojas aptarė galimą NGP pasikartojimo riziką, siejamą su šios vakcinos naudojimu veršingoms karvėms, tačiau Vokietija laikėsi nuomonės, kad pasiūlytos rizikos valdymo priemonės netinkamos ir kad rinkodaros leidimo turėtojas turėtų atlikti didelį poregistracinį šios vakcinos tyrimą. Šių probleminių klausimų nepavyko išspręsti, todėl, vadovaujantis Direktyvos 2001/82/EB 33 straipsnio 1 dalimi, buvo kreiptasi į Veterinarinių vaistų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupę (CMD(v)). Vokietijos iškelti probleminiai klausimai nebuvo išspręsti, ir susijusioms valstybėms narėms nepavyko pasiekti susitarimo dėl CattleMarker IBR Inactivated rinkodaros leidimo suteikimo, todėl 2015 m. rugsėjo 29 d., vadovaujantis Direktyvos 2001/82/EB 33 straipsnio 4 dalimi, šis klausimas buvo perduotas Veterinarinių vaistų komitetui (CVMP).

CVMP buvo paprašyta apsvarstyti Vokietijos iškeltus klausimus ir pateikti išvadą dėl galimybės suteikti CattleMarker IBR Inactivated rinkodaros leidimus.

## 2. Pateiktų duomenų įvertinimas

Pagal NGP apibrėžtį veršeliui šią ligą galima diagnozuoti, jeigu jis atitinka šiuos tris kriterijus: 1) veršelis turi būti jaunesnis nei 1 mėn.; 2) veršeliui turi būti nustatyta pancitopenija, pasireiškusį po kaulų čiulpų aplazijos; 3) turi būti atmesta kitų neimuninių ligų (būklių) (pvz., galvijų virusinės diarėjos (GVD), vaistas nitrofuranas), kurios pasireiškia panašiais, į diferencinės diagnostikos sąrašą įtrauktais klinikiniais požymiais, galimybė. Praeityje, iš pradžių – epidemiologinė informacija, vėliau – sparčiai gausėję farmakologinio budrumo duomenys, patvirtino padidėjusį šios aloimuninės veislinių patelių organizmo reakcijos į vaisių dažnį, ir galiausiai buvo nustatytas glaudus NGP atvejų ryšys su pakartotine veislinių patelių vakcinacija PregSure BVD. Dėl šių nerimą keliančių klausimų 2010 m. buvo pradėta Direktyvos 2001/82/EB 78 straipsnyje numatyta procedūra, kurią užbaigus CVMP priėjo prie išvados, kad nors NGP etiologija dar nenustatyta, esama įrodymų, kurie leidžia manyti, kad PregSure BVD gali būti susijusi su NGP ir kad šio vaisto naudos ir rizikos santykis yra nepalankus. Remiantis Komisijos 2010 m. rugpjūčio 10 d. sprendimu Nr. 5694 ir 2010 m. spalio 7 d. sprendimu Nr. 7077, PregSure BVD rinkodaros leidimų galiojimas buvo sustabdytas. Vėliau rinkodaros leidimo turėtojas, bendrovė „Pfizer“ (dabar – „Zoetis“), atšaukė PregSure BVD rinkodaros leidimus visose ES šalyse, o 2011 m., paviešinus pranešimus apie NGP atvejus PregSure BVD paskiepytose bandose Naujojoje Zelandijoje, rinkodaros leidimai buvo atšaukti ir ES nepriklausančiose šalyse.

Vis dėlto, atliekant vertinimą šios Direktyvos 2001/82/EB 78 straipsnyje numatytos procedūros metu, CVMP patikslino, kad PregSure BVD sukeltos NGP dažnis buvo maždaug 0,01 proc. Šios ligos epidemiologiją sunku apibūdinti, nes įtakos rezultatams galėjo turėti keletas galimų nukrypimų. Farmakologinio budrumo duomenys labai skiriasi ir sunku nuspręsti, ar tie skirtumai susiję su tikraisiais GNP dažnio skirtumais, ar tie duomenys skiriasi dėl to, kad apie ligą buvo renkama skirtinga informacija.

Galima GNP rizika, kurią gali kelti pagal numatytą indikaciją naudojamas CattleMarker IBR Inactivated, siejama su šios vakcinos sudėtimi ir gamyba, o tiksliau – su antigenų, nesusijusių su veikliąja medžiaga (ANVM), kiekiu, ir taip pat siejama su vakcinos naudojimu galvijų patelėms, kurios skiepijamos pakartotinai. CattleMarker IBR Inactivated sudėtyje yra to paties labai stipraus adjuvanto Procision-A ir jo sudėtyje esantys virusai auginami toje pačioje galvijų inkstų ląstelių linijoje (MDBK), kaip PregSure BVD.

Tačiau gaminant CattleMarker IBR Inactivate, susidarantis ANVM likutis (pvz., MDBK ląstelių nuosėdos) yra mažesnis, nei gaminant PregSure BVD. Siekiant išvalyti antigeno preparatus, į gamybos procesą buvo įtrauktas filtravimo etapas, kuriame naudojamos trys filtravimo membranos. Siekiant įrodyti filtravimo etapo veiksmingumą, buvo pateikti atitinkami duomenys. Iš šių rezultatų matyti, kad bendras baltymų kiekis viename mililitre I tipo galvijų virusinės diarėjos viruso (GVDV-1) antigeno serijose yra didesnis nei GHV-1 antigeno serijose. Atlikus hiperimunizacijos tyrimą, įrodyta, kad šie CattleMarker IBR Inactivated gamybos procese susidarę ANVM likučiai nepaskatino aloantikūnų gamybos taip stipriai, kaip įvykus hiperimunizacijai dėl vakcinos PregSure BVD.

Be to, rinkodaros leidimo turėtojas įsipareigojo poregistraciniu laikotarpiu nustatyti didžiausią galimą bendrą baltymų kiekį išleidžiamose serijose ir atlikti du papildomus tyrimus siekiant ištirti galimas CattleMarker IBR Inactivated sąveikos reakcijas gyvūnų, kurie anksčiau buvo skiepyti PregSure BVD arba kitomis vakcinomis, organizme. Be to, buvo pasiūlyta priežiūros ir stebėsenos strategija, kuri, kartu su pasiūlytais tyrimais, laikoma tinkama ir proporcinga nustatytos rizikos mažinimo priemone. Manoma, kad, siekiant nustatyti, ar GNP lygis yra priimtinas, po rinkodaros leidimo suteikimo atliekamas didelis perspektyvinis tyrimas būtų ne toks veiksmingas, kaip priežiūros ir stebėsenos strategija, nes į tokį tyrimą reikėtų įtraukti daugiau kaip kelis tūkstančius gyvūnų (dėl apytikriai apskaičiuoto nedidelio (maždaug 0,01 proc.) GNP dažnio), be to, po vakcinacijos pasireiškusiems GNP atvejams nustatyti reikėtų ne mažiau laiko. Laikomasi nuomonės, kad pasiūlytos priemonės, kurios bus

įtrauktos į rizikos valdymo planą, yra proporcingos ir kad tai yra veiksmingiausias būdas išspręsti GNP rizikos klausimą.

### 3. Naudos ir rizikos įvertinimas

#### Naudos įvertinimas

Vakcinos yra svarbios priemonės kovojant su I tipo galvijų *herpes* viruso (GHV-1) infekcija, apie kurią būtina pranešti keliose valstybėse narėse, pvz., Austrijoje, Danijoje, Vokietijoje. Vakcinos nuo IGR be gE, kaip antai CattleMarker IBR Inactivated, yra vadinamosios DIVA vakcinos, naudojamos taikant užkrėstų ir paskiepytų gyvūnų diferencijavimo (angl. *Differentiating Infected from Vaccinated Animals*) strategiją. Visoje Europos Sąjungoje įregistruotos ir sėkmingai naudojamos kelios gyvos ir inaktyvintos žymėtosios vakcinos nuo IGR. Dėl šiuo metu rinkoje esančių vakcinų nuo IGR be gE veiksmingumo ir saugumo IGR veiksmingai likviduojama, o keliose Europos šalyse 1-GHV infekcijų jau beveik nebeužregistruojama.

CattleMarker IBR Inactivated atitinka veiksmingos žymėtosios vakcinos nuo IGR kriterijus ir teikia visišką terapinę naudą.

#### Rizikos įvertinimas

GNP – tai liga, kuri naujagimiams veršeliams gali būti mirtina ir kuri bandymų tikslais buvo atkurta, veršeliams sugirdžius veislinių patelių, kurių organizme buvo aloantikūnų, priešpieno. Šios ligos atvejų dažnis labai smarkiai padidėjo praėjusiame dešimtmetyje, pradėjus skiepyti PregSure BVD, dėl to GNP atvejai buvo glaudžiai susieti su PregSure BVD naudojimu; tačiau, skiepijimo PregSure BVD sukeltos GNP dažnis nebuvo patikimai nustatytas ir įvairiuose šaltiniuose svyravo nuo 5 iki 0,004 proc.; 78 straipsnyje numatytos procedūros metu CVMP patikslino, kad šios ligos dažnis buvo maždaug 0,01 proc. CattleMarker IBR Inactivated sudėtyje yra to paties adjuvanto Procision-A, kaip ir vakcinoje PregSure BVD, o joje naudojami virusai taip pat auginami galvijų inkstų ląstelių linijoje (MDBK). Sąsaja tarp GNP ir aloimuninės reakcijos į antigenus, nesusijusius su veikliąja medžiaga (ANVM) (pvz., galvijų inkstų ląstelių linijoje gautus antigenus ir visas antigenines medžiagas, kurių lieka po gamybos proceso), plačiai pripažįstama. Buvo pateikti duomenis, kuriais įrodyta, kad po galvijų inkstų ląstelių linijoje atliekamo CattleMarker IBR Inactivated gamybos proceso etapo galutiniame produkte lieka mažiau imunologiškai reikšmingo ANVM, nei PregSure BVD. Hiperimunizacijos tyrimo metu galvijus pakartotinai paskiepėjęs CattleMarker IBR Inactivated, ši vakcina nepaskatino aloantikūnų gamybos taip stipriai, kaip įvykus hiperimunizacijai dėl vakcinos PregSure BVD. Vis dėlto ne visos abejonės buvo išsklaidytos ir rinkodaros leidimo turėtojas įsipareigojo išsamiau ištirti šiuos duomenis, atlikdamas dar du panašius tyrimus. Galiausiai, turimus duomenis palyginus su publikuotais duomenimis apie kitų rinkai pateiktų vakcinų sukiamą aloantikūnų atsaką, atrodo, kad GNP rizika naudojant CattleMarker IBR Inactivated yra reikšmingai mažesnė, nei naudojant PregSure BVD.

Daugiau nerimą keliančių klausimų referencinė valstybė narė nepateikė.

#### Rizikos valdymo priemonės

Rinkodaros leidimo turėtojas pasiūlė po vakcinos pateikimo rinkai įgyvendinti farmakologinės priežiūros programą, naudojant įprastinę CattleMarker IBR Inactivated paskiepytų gyvūnų stebėsenos farmakologinio budrumo sistemą. Rinkodaros leidimo turėtojas įsipareigojo išsamiai ištirti po dokumentais patvirtinto vakcinų panaudojimo užregistruotus paskiepytų gyvūnų palikuonių nugaišimo dėl neaiškios priežasties atvejus. Šios priemonės yra proporcingos GNP rizikai ir apima visas šiuo metu turimas žinias apie GNP, surinktas tiriant su PregSure BVD susijusius įvykius. Atsižvelgiant į tai, kad GNP atvejų dažnis turėtų būti daug mažesnis nei 0,01 proc. (t. y. PregSure BVD sukeltos GNP dažnis),

šios priemonės, kurios bus įtrauktos į rizikos valdymo planą, laikomos veiksmingiausiu būdu šiai rizikai sumažinti.

### **Bendras naudos ir rizikos santykio įvertinimas**

Apskritai CattleMarker IBR Inactivated injekcinės emulsijos naudos ir rizikos santykis laikomas teigiamu, tačiau turi būti atlikti papildomi tyrimai ir įgyvendintos rizikos valdymo plane nurodytos papildomos priemonės.

## **Pagrindas suteikti rinkodaros leidimus**

Kadangi

- rinkodaros leidimo turėtojas pateikė duomenis, kuriais įrodė, jog pakartotinių vakcinų CattleMarker IBR Inactivated injekcijų keliama GNP rizika yra reikšmingai mažesnė, nei skiepijant PregSure BVD;
- rinkodaros leidimo turėtojas pasiūlė įvairių kokybės užtikrinimo ir rizikos mažinimo bei priežiūros priemonių, kurios bus įtrauktos į rizikos valdymo planą ir kurios laikomos tinkamomis ir proporcingomis nustatytai susirgimo GNP rizikai mažinti;

CHMP rekomendavo suteikti CattleMarker IBR Inactivated injekcinės emulsijos galvijams rinkodaros leidimą, jeigu bus įvykdytos IV priede nustatytos rinkodaros leidimų galiojimo sąlygos.

### **III priedas**

#### **Preparato charakteristikų santrauka, ženklėjimas ir pakuotės lapelis**

Galiojanti preparato charakteristikų santrauka, ženklėjimas ir informacinis lapelis yra tie galutiniai variantai, kurie buvo parengti koordinavimo grupės procedūros metu.

## IV priedas

### Rinkodaros leidimų sąlygos

Referencinės valstybės narės koordinuojamos nacionalinės kompetentingos institucijos užtikrina, kad rinkodaros leidimo turėtojai įvykdytų šias sąlygas:

- rinkodaros leidimo turėtojas privalo atlikti kontroliuojamą laboratorinį tyrimą, kad patvirtintų, jog galvijų hiperimunizacija CattleMarker IBR Inactivated nesukelia reikšmingo aloantikūnų atsako į MHC-I ir MDBK ląsteles; taip pat šio tyrimo metu turi būti įvertinta, ar paskiepijus kitomis, naudojant galvijų ląstelių linijas pagamintomis galvijų vakcinomis, kuriose yra didelis ANVM kiekis, o paskui pakartotinai paskiepijus CattleMarker IBR Inactivated, reikšmingai nepadidėja MHC-I ir MDBK veikiančių aloantikūnų titrai. Kadangi aloantikūnų atsako nebuvimas būtų vertinamas kaip lemiantis neigiamus rezultatus, juos reikėtų palyginti su turimais duomenimis apie PregSure BVD ir su atitinkamos vidinės teigiamos kontrolės duomenimis. Kad būtų galima išsklaidyti abejones dėl aloantikūnų atsako, rinkodaros leidimo turėtojas turėtų užtikrinti, kad tyrimo rezultatai nekeltų abejonių dėl jų aiškinimo. Prieš pateikiant CattleMarker IBR Inactivated ES rinkai, rezultatus reikia pateikti nacionalinėms kompetentingoms institucijoms, kad jos galėtų sau priimtiniu būdu įvertinti šiuos duomenis;
- rinkodaros leidimo turėtojas privalo atlikti tyrimą, kad įvertintų galimą skatinamąjį CattleMarker IBR Inactivated poveikį MHC-I arba opsonizuojančių aloantikūnų atsakui galvijų, anksčiau paskiepytų PregSure BVD, organizme. Prieš pateikiant CattleMarker IBR Inactivated ES rinkai, rezultatus reikia pateikti nacionalinėms kompetentingoms institucijoms, kad jos galėtų sau priimtiniu būdu įvertinti šiuos duomenis;
- rinkodaros leidimo turėtojas privalo parengti naują didžiausio bendro baltymų kiekio galutiniame produkte specifikaciją. Siekdamas nustatyti šią specifikaciją, rinkodaros leidimo turėtojas:
  - privalo klinikiniais tyrimais patikrinti ir patvirtinti viršutinę bendro baltymų kiekio galutiniame produkte ribą. Ši riba turi būti lygi bendram baltymų kiekiui CattleMarker IBR Inactivated vakcinoje, kuri buvo naudojama atliekant hiperimunizacijos tyrimą 9134R-08-11-457, arba mažesnė;
  - privalo įrodyti, kad, didėjant gamybos apimčiai (susiklosčius blogiausio atveju scenarijui, t. y. esant didžiausiai komercinei serijai), nuosekliai mažėjant bendram baltymų kiekiui, tai neturės įtakos vakcinos veiksmingumui;
  - rinkodaros leidimo turėtojas turėtų apsvarstyti galimybę sukurti metodą, kurį taikant būtų galima ištirti baltymų kiekį galutiniame produkte.
- Rinkodaros leidimo turėtojas privalo įgyvendinti bendrą rizikos valdymo planą, į kurį būtų įtrauktos šios rizikos mažinimo ir stebėjimo priemonės:
  - prieš pateikdamas vakciną rinkai, o vėliau – kasmet, rinkodaros leidimo turėtojas privalo galvijų pardavimo ir techninėms grupėms surengti specialius mokymus apie CattleMarker IBR Inactivated saugumo charakteristikas, GNP ir su farmakologiniu budrumu susijusius įsipareigojimus;
  - didindamas informuotumą apie galimus GNP atvejus, rinkodaros leidimo turėtojas privalo visiems pirkėjams, kurie gauna CattleMarker IBR Inactivated pirmą kartą, išsiųsti laišką su papildoma informacija;

- rinkodaros leidimo turėtojas privalo ne tik laikytis įprastinės CattleMarker IBR Inactivated paskiepytų gyvūnų stebėsenos farmakologinio budrumo sistemos reikalavimų, bet ir išsamiai ištirti po dokumentais patvirtinto CattleMarker IBR Inactivated panaudojimo užregistruotus paskiepytų gyvūnų palikuonių nugaišimo dėl neaiškios priežasties atvejus. Turi būti atlikti visų veršelių, kuriems patvirtinta GNP, MHC-I aloantikūnų tyrimai.

Atliekant išsamius tokių atvejų tyrimus:

1. tiriant gyvus gyvūnus, turi būti atmesta infekcijos, apsinuodijimo ar kita priežastis ir į rizikos valdymo planą turi būti įtraukti išsamesni duomenys.
  2. Jei gyvūnas negyvas: kaulų čiulpų histopatologija rodo trilinijinę hipoplaziją.
  3. Jei gyvūnas gyvas: sunki trombocitopenija (be neutropenijos, limfopenijos ir neregeneracinės anemijos arba su ja).
- pirmus penkerius prekybos metus periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PSUR) turi būti pateikiami kas 6 mėnesius;
  - rinkodaros leidimo turėtojas privalo pateikti nenumatytų atvejų planą, kuriuo būtų vadovaujasi gavus nenumatytą pranešimą apie GNP atvejį, susijusį su CattleMarker IBR Inactivated paskiepytomis veislinėmis patelėmis;
  - rinkodaros leidimo turėtojas privalo laikytis gerosios gamybos praktikos (GGP) gairėse nustatytų produkto ir (arba) serijų atšaukimo procedūrų. Jeigu iškiltų būtinybė pasiūlyti alternatyvias imunizacijos schemas, indikacijas arba kontraindikacijas, šias reguliavimo priemones taip pat reikia įgyvendinti nuosekliai, vadovaujantis įprasta veiklos praktika, kuria vadovaujasi pranešant apie veterinarinių vaistų sukeltus nepageidaujamus reiškinius ir keičiant jų rinkodaros leidimų sąlygas.
  - GNP atveju, rinkodaros leidimo turėtojas privalo vadovautis esama priešpienio tvarkymo praktika ir parengti papildomas priešpienio keliamos rizikos mažinimo priemones.

Jeigu iškiltų problemų, prireikus, reikia nedelsiant pateikti atnaujintą rizikos valdymo planą, o visais kitais atvejais rizikos valdymo planas turi būti peržiūrimas bent kartą per metus, kai pateikiamas PSUR.

Prieš pateikiant CattleMarker IBR Inactivated ES rinkai, bet praėjus ne daugiau kaip 24 mėnesiams po Komisijos sprendimo paskelbimo, pirmiau minėtus tyrimų rezultatus reikia pateikti įvertinti atitinkamoms nacionalinėms kompetentingoms institucijoms. Rizikos valdymo planą reikia pateikti nacionalinėms kompetentingoms institucijoms per 6 mėnesius nuo Komisijos sprendimo priėmimo ir taikyti, kol atitinkamos nacionalinės kompetentingos institucijos laikysis nuomonės, kad preparato keliamas rizika pakankamai išsamiai apibūdinta ir visos atitinkamos rizikos mažinimo ir priežiūros priemonės įgyvendinamos.