

Dodatek I

Seznam imen, farmacevtska oblika, jakost zdravila za uporabo v veterinarski medicini, živalske vrste, način uporabe, vlagatelj / imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v državah članicah

Država članica EU/EGP	Vlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Način uporabe
Belgija	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgija	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	En 2-mililitrski odmerek vsebuje: Inaktiviran gE goveji herpes virus tipa 1 (BoHV-1), sev Difivac, za induciranje geometričnega srednjega titra za seronevtralizacijo $\geq 5,5 \log_2$	Emulzija za injiciranje	Govedo	Subkutana uporaba
Bolgarija	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgija	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	En 2-mililitrski odmerek vsebuje: Inaktiviran gE goveji herpes virus tipa 1 (BoHV-1), sev Difivac, za induciranje geometričnega srednjega titra za seronevtralizacijo $\geq 5,5 \log_2$	Emulzija za injiciranje	Govedo	Subkutana uporaba
Hrvaška	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgija	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	En 2-mililitrski odmerek vsebuje: Inaktiviran gE goveji herpes virus tipa 1 (BoHV-1), sev Difivac, za induciranje geometričnega srednjega titra za seronevtralizacijo $\geq 5,5 \log_2$	Emulzija za injiciranje	Govedo	Subkutana uporaba

Država članica EU/EGP	Vlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Način uporabe
Francija	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgija	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	En 2-mililitrski odmerek vsebuje: Inaktiviran gE goveji herpes virus tipa 1 (BoHV-1), sev Difivac, za induciranje geometričnega srednjega titra za seronevtralizacijo $\geq 5,5 \log_2$	Emulzija za injiciranje	Govedo	Subkutana uporaba
Nemčija	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgija	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	En 2-mililitrski odmerek vsebuje: Inaktiviran gE goveji herpes virus tipa 1 (BoHV-1), sev Difivac, za induciranje geometričnega srednjega titra za seronevtralizacijo $\geq 5,5 \log_2$	Emulzija za injiciranje	Govedo	Subkutana uporaba
Irska	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgija	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	En 2-mililitrski odmerek vsebuje: Inaktiviran gE goveji herpes virus tipa 1 (BoHV-1), sev Difivac, za induciranje geometričnega srednjega titra za seronevtralizacijo $\geq 5,5 \log_2$	Emulzija za injiciranje	Govedo	Subkutana uporaba

Država članica EU/EGP	Vlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Način uporabe
Italija	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgija	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	En 2-mililitrski odmerek vsebuje: Inaktiviran gE goveji herpes virus tipa 1 (BoHV-1), sev Difivac, za induciranje geometričnega srednjega titra za seronevtralizacijo $\geq 5,5 \log_2$	Emulzija za injiciranje	Govedo	Subkutana uporaba
Nizozemska	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgija	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	En 2-mililitrski odmerek vsebuje: Inaktiviran gE goveji herpes virus tipa 1 (BoHV-1), sev Difivac, za induciranje geometričnega srednjega titra za seronevtralizacijo $\geq 5,5 \log_2$	Emulzija za injiciranje	Govedo	Subkutana uporaba
Poljska	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgija	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	En 2-mililitrski odmerek vsebuje: Inaktiviran gE goveji herpes virus tipa 1 (BoHV-1), sev Difivac, za induciranje geometričnega srednjega titra za seronevtralizacijo $\geq 5,5 \log_2$	Emulzija za injiciranje	Govedo	Subkutana uporaba

Država članica EU/EGP	Vlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Način uporabe
Portugalska	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgija	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	En 2-mililitrski odmerek vsebuje: Inaktiviran gE goveji herpes virus tipa 1 (BoHV-1), sev Difivac, za induciranje geometričnega srednjega titra za seronevtralizacijo $\geq 5,5 \log_2$	Emulzija za injiciranje	Govedo	Subkutana uporaba
Romunija	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgija	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	En 2-mililitrski odmerek vsebuje: Inaktiviran gE goveji herpes virus tipa 1 (BoHV-1), sev Difivac, za induciranje geometričnega srednjega titra za seronevtralizacijo $\geq 5,5 \log_2$	Emulzija za injiciranje	Govedo	Subkutana uporaba
Slovenija	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgija	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	En 2-mililitrski odmerek vsebuje: Inaktiviran gE goveji herpes virus tipa 1 (BoHV-1), sev Difivac, za induciranje geometričnega srednjega titra za seronevtralizacijo $\geq 5,5 \log_2$	Emulzija za injiciranje	Govedo	Subkutana uporaba

Država članica EU/EGP	Vlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Način uporabe
Španija	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgija	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	En 2-mililitrski odmerek vsebuje: Inaktiviran gE goveji herpes virus tipa 1 (BoHV-1), sev Difivac, za induciranje geometričnega srednjega titra za seronevtralizacijo $\geq 5,5 \log_2$	Emulzija za injiciranje	Govedo	Subkutana uporaba
Združeno kraljestvo	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgija	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	En 2-mililitrski odmerek vsebuje: Inaktiviran gE goveji herpes virus tipa 1 (BoHV-1), sev Difivac, za induciranje geometričnega srednjega titra za seronevtralizacijo $\geq 5,5 \log_2$	Emulzija za injiciranje	Govedo	Subkutana uporaba

Priloga II

Znanstveni zaključki in podlaga za izdajo dovoljenj za promet

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja cepiva CattleMarker IBR Inactivated (glejte Prilogo I)

1. Uvod

Emulzija za injiciranje za govedo CattleMarker IBR Inactivated (v nadaljnjem besedilu: CattleMarker IBR Inactivated) je inaktivirano cepivo proti infekcioznemu bovinemu rinotraheitisu (IBR), ki vsebuje glikoprotein E (gE)-negativen goveji herpesvirus tipa 1 (BoHV-1), sev Difivac. Cepivo je indicirano za aktivno imunizacijo seronegativnega goveda, starega dva tedna ali več, za zmanjšanje kliničnih znakov (pireksije in depresije) infekcioznega bovinega rinotraheitisa in skrajšanje trajanja izločanja virusa, ki ga povzroča okužba z virusom BoHV-1. Indicirano je tudi za aktivno imunizacijo goveda ženskega spola, starega šest mesecev ali več, zaradi:

- zmanjšanja kliničnih znakov (pireksije in trajanja dispneje) infekcioznega bovinega rinotraheitisa (IBR) in skrajšanja trajanja izločanja virusa, ki ga povzroča okužba z virusom BoHV-1;
- zmanjšanja pojavov zvrgavanja, povezanih z okužbami z virusom BoHV-1, kot je bilo dokazano v drugem trimesečju brejosti po provokaciji.

Pri seronegativnem govedu, starem dva tedna ali več, se zaščita razvije dva tedna po zaključku osnovnega cepljenja in traja šest mesecev po osnovnem cepljenju.

Pri govedu ženskega spola se zaščita razvije dva tedna ali 19 dni pred parjenjem ali osemenitvijo in traja 12 mesecev po osnovnem cepljenju.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, družba Zoetis Belgium SA, je predložil vlogo za medsebojno priznavanje dovoljenja za promet z zdravilom, ki je bilo izdano v Belgiji skladno s členom 32 Direktive 2001/82/ES. Pri postopku z medsebojnim priznavanjem je bila Belgija referenčna država članica, Bolgarija, Hrvaška, Francija, Nemčija, Irska, Italija, Nizozemska, Poljska, Portugalska, Romunija, Slovenija, Španija in Združeno kraljestvo pa so bile zadevne države članice.

Nemčija je med postopkom z medsebojnim priznavanjem izrazila zaskrbljenost glede imunološke varnosti cepiva CattleMarker IBR Inactivated, ker je sestava tega cepiva podobna sestavi cepiva PregSure BVD, za katerega je bilo dokazano, da pri potomcih cepljenih samic sproža dolgotrajen alogenski odziv protiteles, povezan s pancitopenijo novorojenega goveda (BNP), ki je aloimunska bolezen novorojenega goveda. Cepivo CattleMarker IBR Inactivated se proizvaja na enaki celični liniji goveda kot cepivo PregSure BVD in dodan mu je enak zelo močan adjuvans, Procision-A.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je obravnaval možno tveganje za ponovitev pancitopenije novorojenega goveda v povezavi z uporabo tega cepiva pri brejih kravah, vendar pa je bilo po mnenju Nemčije predlagano obvladovanje tveganja neustrezno in bi moral imetnik dovoljenja za promet z zdravilom začeti obsežno študijo o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet. Ta vprašanja so ostala nerazrešena, zato je bil sprožen napotitveni postopek v skladu s členom 33(1) Direktive 2001/82/ES, ki je bil predložen Usklajevalni skupini za postopek z medsebojnim priznavanjem in decentralizirani postopek – zdravila za uporabo v veterinarski medicini (CMD(v)). Ker pa so ostala vprašanja, ki jih je izpostavila Nemčija, nerazrešena, zadevne države članice niso dosegle soglasja v zvezi z dovoljenjem za promet s cepivom CattleMarker IBR Inactivated, zato je bila zadeva 29. septembra 2015 v skladu s členom 33(4) Direktive 2001/82/ES predložena odboru CVMP.

Odbor CVMP je bil naprošen, da preuči vprašanja, ki jih je izpostavila Nemčija, in ugotovi, ali je treba izdati dovoljenja za promet s cepivom CattleMarker IBR Inactivated.

2. Ocena predloženih podatkov

V skladu z opredelitvijo pancitopenije novorojenega goveda morajo teleta z diagnozo bolezni izpolnjevati naslednje tri pogoje: 1.) tele mora biti mlajše od enega meseca; 2.) tele mora imeti pancitopenijo, ki je posledica aplazije kostnega mozga; 3.) izključiti je treba druge neimunske bolezni/stanja s podobnimi kliničnimi znaki, ki so vključena v diferencialno diagnozo (kot sta bovina virusna diareja (BVD), zdravljenje z nitrofuranom). V preteklosti so beležili povečanje pogostnosti te aloimunske reakcije med materjo in plodom, najprej na podlagi epidemioloških informacij in pozneje hitro naraščajočih farmakovigilancijskih podatkov, kar je vodilo do ugotovitve o tesni povezavi med pojavi BNP in ponavljajočim cepljenjem samic s cepivom PregSure BVD. V zvezi s ti zadržki je bil leta 2010 sprožen postopek v skladu s členom 78 Direktive 2001/82/ES, v katerem je odbor CVMP ugotovil, da so kljub še neugotovljeni etiologiji BNP obstajali dokazi, da je cepivo PregSure BVD lahko povezano z BNP in da je razmerje med tveganji in koristmi cepiva neugodno. Z odločbama Komisije 5694 z dne 10. avgusta 2010 in 7077 z dne 7. oktobra 2010 so bila dovoljenja za promet s cepivom PregSure BVD začasno preklicana. Po objavi poročil o primerih BNP v čredah živali, cepljenih s cepivom PregSure BVD na Novi Zelandiji, je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, družba Pfizer (zdaj Zoetis), umaknil dovoljenja za promet s cepivom PregSure BVD iz vseh držav EU in leta 2011 tudi iz držav, ki niso članice EU.

Ne glede na to je odbor CVMP v okviru tega postopka v skladu s členom 78 Direktive 2001/82/ES ocenil, da je pogostnost BNP, ki jo povzroči cepivo PregSure BVD, približno 0,01 %. Epidemiologijo bolezni je težko opisati, ker so lahko rezultati iz številnih razlogov pristranski. Poročila o farmakovigilanci se med seboj močno razlikujejo, zato je težko ugotoviti, ali so te razlike povezane z dejanskimi razlikami v pogostnosti pojava BNP ali z razlikami med zbranimi informacijami o bolezenskem stanju.

Možno tveganje pojava BNP zaradi predvidene uporabe cepiva CattleMarker IBR Inactivated je povezano s sestavo in izdelavo cepiva ter zlasti s količino antigenov, ki niso povezani z zdravilno učinkovino (ANAS), in z uporabo cepiva pri govedu ženskega spola, pri katerih se izvajajo ponavljajoča cepljenja. Cepivo CattleMarker IBR Inactivated ima enak zelo močan adjuvans Procision-A in se goji na enaki ledvični celični liniji, pridobljeni iz goveda (MDBK), kot cepivo PregSure BVD.

Vendar pa je količina ostankov ANAS (npr. ostanki celic MDBK), ki nastanejo pri postopku izdelave cepiva CattleMarker IBR Inactivated, manjša kot pri cepivu PregSure BVD. Zaradi pojasnitve antigenskih pripravkov je bilo v postopek proizvodnje vključeno filtriranje z uporabo treh filtrirnih membran. Posredovani podatki so prikazovali učinkovitost filtriranja. Rezultati kažejo, da je celokupna vsebnost beljakovin na mililiter v serijah antigena BVDV-1 višja kot v serijah antigena BoHV-1. S študijo hiperimunizacije je bilo dokazano, da ti ostanki ANAS, ki nastanejo v postopku izdelave cepiva CattleMarker IBR Inactivated, ne povzročijo nastanka enakih količin aloprotiteles kot pri živalih, hiperimuniziranih s cepivom PregSure BVD.

Poleg tega se je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom po pridobitvi dovoljenja za promet zavezal, da bo določil najvišjo vsebnost skupnih beljakovin za sproščanje serij in da bo opravil dve dodatni študiji, s katerima bo raziskal možno medsebojno delovanje cepljenja s cepivom CattleMarker IBR Inactivated pri živalih, ki so bile že cepljene s cepivom PregSure BVD ali drugimi cepivi. Poleg tega je bila predlagana strategija nadzora in spremljanja, ki se skupaj s predlaganima študijama šteje za ustrezno in sorazmerno ugotovljenim tveganjem. Obsežna prospektivna študija v obdobju trženja bi bila manj učinkovita pri ugotavljanju, ali je stopnja BNP sprejemljiva v primerjavi s predlagano strategijo nadzora in spremljanja, ker bi število živali, vključenih v tako študijo, preseglo nekaj tisoč (zaradi ocenjene pogostnosti BNP okrog 0,01 %), časovni razpon, predviden za pojav primerov BNP po cepljenju, pa ne bi bil krajši. Predlagani ukrepi, ki bodo vključeni v načrt za obvladovanje tveganj, veljajo za sorazmerne in so najučinkovitejši način za odpravo tveganja za BNP.

3. Ocena razmerja med tveganji in koristmi

Ocena koristi

Cepiva so pomembno sredstvo za boj proti okužbi z bovinim herpesvirusom tipa 1, pri kateri gre za bolezen, ki jo je treba prijaviti v številnih državah članicah, kot so Avstrija, Danska in Nemčija. Cepiva IBR, ki imajo delecijo specifičnega gena (gE), kot je CattleMarker IBR Inactivated, so „cepiva DIVA“, pri katerih gre za razlikovanje med okuženimi in cepljenimi živalmi. V EU je odobrenih več živih in inaktiviranih markiranih cepiv proti infekcioznemu bovinemu rinotraheitisu, ki se uspešno uporabljajo. Zaradi učinkovitosti in varnosti cepiv proti tej bolezni, ki imajo delecijo specifičnega gena (gE) in so trenutno na tržišču, njeno izkoreninjenje dobro napreduje, več evropskih držav pa je na poti k odpravi BoHV-1.

Cepivo CattleMarker IBR Inactivated izpolnjuje merila za učinkovito markirano cepivo proti infekcioznemu bovinemu rinotraheitisu in zagotavlja popolno terapevtsko korist.

Ocena tveganja

BNP je bolezen, ki je lahko smrtna za novorojena teleta in ki so jo poskusno ponovili z vnosom kolostruma iz samic z aloprotitelesi. Pogostnost tega stanja je močno povečalo cepljenje s cepivom PregSure BVD v prvem desetletju 21. stoletja, zaradi česar je bila določena močna povezava med pojavom BNP in uporabo cepiva PregSure BVD; pogostnost bolezni BNP, povzročene s cepljenjem s cepivom PregSure BVD, pa ni bila trdno dokazana, saj se je v različnih virih gibala od 5 % do 0,004 %; odbor CVMP je med postopkom v skladu s členom 78 to pogostnost približno ocenil na 0,01 %. Cepivo CattleMarker IBR Inactivated vsebuje enak adjuvans Procision-A kot cepivo PregSure BVD, za proizvodnjo virusa pa se prav tako uporablja ledvična celična linija, pridobljena iz goveda (MDBK). Povezava med BNP in aloimunsko reakcijo na antigene, ki niso povezani z zdravilno učinkovino (ANAS) (npr. antigeni, pridobljeni iz ledvične celične linije, pridobljene iz goveda, in vse antigenske snovi, ki so ostale po postopku izdelave), je splošno sprejeta. Na podlagi posredovanih podatkov je bilo dokazano, da ima cepivo CattleMarker IBR Inactivated v nasprotju s cepivom PregSure BVD v končnem zdravilu manj imunološko značilnih ANAS, ki so ostali po postopku izdelave na ledvični celični liniji, pridobljeni iz goveda. Med študijo hiperimunizacije ponovljena injiciranja cepiva CattleMarker IBR Inactivated niso povzročila nastanka podobnih količin aloprotiteles kot pri živalih, hiperimuniziranih s cepivom PregSure BVD. Vendar pa zaskrbljenost ostaja, zato se je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom zavezal, da bo ta rezultat podrobneje raziskal v dveh dodatnih podobnih študijah. V primerjavi z objavljenimi podatki o odzivu aloprotiteles, ki so ga sprožila druga cepiva na trgu, je tveganje za BNP pri cepljenju s cepivom CattleMarker IBR Inactivated očitno znatno nižje kot pri uporabi cepiva PregSure BVD.

Referenčna država članica ni priglasila nobenega drugega pomisleka.

Ukrepi za obvladovanje tveganja

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predlagal program za nadzor farmakovigilance v obdobju trženja z uporabo običajnega sistema farmakovigilance za spremljanje živali, cepljenih s cepivom CattleMarker IBR Inactivated. Zavezal se je, da bo natančno raziskal vsako nepojasnjeno smrt mladičev cepljenih živali po zabeleženem uporabi cepiv. Ti ukrepi so sorazmerni s tveganjem za BNP in vključujejo celotno poznavanje te bolezni, pridobljeno na podlagi dogodkov, povezanih s cepivom PregSure BVD. Ker je ocena pogostnosti BNP bistveno nižja od 0,01 % (pogostnost BNP ob uporabi cepiva PregSure BVD), so ti ukrepi, ki bodo vključeni v načrt za obvladovanje tveganj, najučinkovitejši način za obvladovanje tega tveganja.

Ocena splošnega razmerja med tveganji in koristmi

Razmerje med tveganji in koristmi za cepivo CattleMarker IBR Inactivated emulzija za injiciranje je na splošno pozitivno, pod pogojem, da bodo opravljene dodatne študije in izvedeni nadaljnji ukrepi, opredeljeni v načrtu za obvladovanje tveganj.

Podlaga za izdajo dovoljenj za promet z zdravilom

Ob upoštevanju naslednjega:

- imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil podatke, ki so dokazovali, da je tveganje, da bi lahko ponavljajoče injiciranje cepiva CattleMarker IBR Inactivated sprožilo pojav BNP, znatno nižje kot pri uporabi cepiva PregSure BVD;
- imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predlagal številne ukrepe za izboljšanje kakovosti ter zmanjševanje tveganja in nadzor, ki bodo vključeni v načrt za obvladovanje tveganj ter se štejejo za ustrezne in sorazmerne ugotovljenim tveganjem za BNP,

je odbor CVMP priporočil, da se izda dovoljenje za promet s cepivom CattleMarker IBR Inactivated emulzija za injiciranje za govedo, pod pogoji, ki vplivajo na dovoljenja za promet, kot je določeno v Prilogi IV.

Priloga III

Povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo

Veljavni povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo so končne različice, dogovorjene med postopkom usklajevalne skupine.

Priloga IV

Pogoji dovoljenj za promet z zdravilom

Pristojni nacionalni organi, ki jih medsebojno usklajuje referenčna država članica, bodo zagotovili, da bo imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izpolnil naslednje pogoje:

- imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo opravil kontrolirano laboratorijsko študijo, s katero bo potrdil, da hiperimunizacija goveda s cepivom CattleMarker IBR Inactivated ne sproži večjega odziva aloprotiteles na celice MHC-I in MDBK, in tudi ocenil, ali cepljenje z drugimi cepivi za govedo, proizvedenimi na celičnih linijah goveda, in z velikimi količinami ANAS, ki se pojavijo po obnovenem cepljenju s cepivom CattleMarker IBR Inactivated, povzroči znatno povečanje titrov aloprotiteles proti celicam MHC-I in MDBK. Ker se v primeru pomanjkanja odziva aloprotiteles pričakujejo negativni rezultati, jih je treba primerjati z razpoložljivimi podatki o cepivu PregSure BVD in z ustrezno notranjo pozitivno kontrolo. Zaradi obravnavanja vprašanja odziva aloprotiteles mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom zagotoviti, da bo mogoče rezultate študije zanesljivo razložiti. Pred dajanjem cepiva CattleMarker IBR Inactivated na trg EU je treba rezultate predložiti pristojnim nacionalnim organom, da jih ocenijo kot zadovoljive;
- imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo opravil študijo, s katero bo ocenil možno obnovenno cepljenje s cepivom CattleMarker IBR Inactivated na celicah MHC-I ali opsonizacijske odzive aloprotiteles pri govedu, ki je bilo že cepljeno s cepivom PregSure BVD. Pred dajanjem cepiva CattleMarker IBR Inactivated na trg EU je treba rezultate predložiti pristojnim nacionalnim organom, da jih ocenijo kot zadovoljive;
- imetnik dovoljenja za promet z zdravilom vključi v končno zdravilo novo specifikacijo najvišje skupne vsebnosti beljakovin. Za oblikovanje te specifikacije imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:
 - klinično ovrednoti zgornjo mejo skupne vsebnosti beljakovin. Meja mora biti enaka ali nižja od količine skupne vsebnosti beljakovin v cepivu CattleMarker IBR, ki se uporablja v študiji hiperimunizacije 9134R-08-11-457;
 - dokaže, da ni vpliva povečanja (ob upoštevanju najslabšega mogočega primera, tj. največje komercialne serije) na učinkovitost dosledno padajoče skupne vsebnosti beljakovin;
 - imetnik dovoljenja za promet z zdravilom preuči razvoj metode za preizkušanje vsebnosti beljakovin v končnem cepivu;
- imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izvaja en načrt za obvladovanje tveganj, ki vsebuje naslednje ukrepe za zmanjševanje tveganja in nadzor:
 - pred dajanjem cepiva na trg in nato enkrat letno zagotovi posebno usposabljanje za skupine, ki se ukvarjajo s prodajo govedine in tehnične skupine, glede varnostnega profila cepiva CattleMarker IBR Inactivated, BNP in obveznosti glede farmakovigilance;
 - vsem kupcem, ki prvič kupijo cepivo CattleMarker IBR Inactivated, pošlje dopis z dodatnimi informacijami, da poveča zavedanje o možnih primerih BNP;
 - poleg običajnega sistema farmakovigilance za spremljanje živali, cepljenih s cepivom CattleMarker IBR Inactivated, izvaja natančne raziskave vsake nepojasnjene smrti mladičev cepljenih živali po zabeleženi uporabi cepiva CattleMarker IBR Inactivated. Vsako tele, pri katerem se potrdi okužba z BNP, se prav tako oceni glede aloprotiteles MHC-I.

Takšna natančna raziskava vključuje:

1. izključitev infekciозnega, toksičnega ali katerega koli drugega vzroka v živih živalih, ki se nadalje podrobno opiše v načrtu za obvladovanje tveganj;
 2. če je žival mrtva, se s histopatologijo kostnega mozga dokaže trilinijska hipoplazija;
 3. če je žival živa, se ugotavlja izražena trombocitopenija (z nevtropenijo, limfopenijo in neregenerativno anemijo ali brez njih);
- poročilo PSUR se pripravi vsakih šest mesecev v prvih petih letih trženja zdravila;
 - zagotovi načrt ukrepov ob nepredvidljivih dogodkih v malo verjetnih okoliščinah, ko se pojavijo poročila o okužbi z BNP pri samicah, ki so bile cepljene s cepivom CattleMarker IBR Inactivated;
 - uporabi obstoječe postopke dobre proizvodne prakse (DPP) za odpoklic cepiva/serije. Če so potrebni predlogi za nadomestni program cepljenja, indikacije ali kontraindikacije, se ti regulativni ukrepi prav tako obravnavajo v skladu z običajnimi praksami ukrepanja v zvezi s poročili o neželenih učinkih in spremembami, povezanimi z zdravili za uporabo v veterinarski medicini;
 - ob pojavu okužb z BNP uporabi obstoječe prakse za kolostrum in pripravi nadaljnji ukrep za zmanjšanje tveganja pri kolostrumu.

V skladu z zahtevami se posodobitve načrta za obvladovanje tveganj predložijo nemudoma ob pojavu morebitnih težav, sicer pa je treba načrt za obvladovanje tveganj pregledati vsaj enkrat letno, in sicer ob predložitvi redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila.

Rezultate zgoraj navedene študije je treba pred dajanjem cepiva CattleMarker IBR Inactivated na trg EU predložiti ustreznim pristojnim nacionalnim organom v oceno in v 24 mesecih po izdaji sklepa Komisije. Načrt za obvladovanje tveganj se predloži pristojnim nacionalnim organom v šestih mesecih od izdaje sklepa Komisije in se izvaja, dokler zadevni pristojni nacionalni organi ne sklenejo, da je bil profil tveganja cepiva zadovoljivo opredeljen, ter dokler se ne izvedejo vsi ustrezni ukrepi za zmanjševanje tveganja in nadzor.