

## **Приложение I**

**Списък на имената, лекарствена форма, концентрация на ветеринарномедицинския продукт, видове животни, начин на приложение, заявител/притежател на разрешението за употреба в държавите-членки**

<b>Държава членка на ЕС/ЕИП</b>	<b>Заявител/Притежател на разрешението за употреба</b>	<b>Наименование</b>	<b>Концентрация</b>	<b>Фармацевтична форма</b>	<b>Видове животни</b>	<b>Начин на приложение</b>
Белгия	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Белгия	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Всяка доза от 2 ml съдържа: Говежди херпес вирус тип 1 (BHV-1), щам Difivac (gE-отрицателен), за индуциране на среден геометричен серонеутрализиращ титър при говеда най- малко $\geq 5,5_2$	Емулсия за инжектиране	Говеда	За подкожно приложение
България	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Белгия	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Всяка доза от 2 ml съдържа: Говежди херпес вирус тип 1 (BHV-1), щам Difivac (gE-отрицателен), за индуциране на среден геометричен серонеутрализиращ титър при говеда най- малко $\geq 5,5_2$	Емулсия за инжектиране	Говеда	За подкожно приложение
Хърватия	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Белгия	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Всяка доза от 2 ml съдържа: Говежди херпес вирус тип 1 (BHV-1), щам Difivac (gE-отрицателен), за индуциране на среден геометричен серонеутрализиращ титър при говеда най- малко $\geq 5,5_2$	Емулсия за инжектиране	Говеда	За подкожно приложение

<b>Държава членка на ЕС/ЕИП</b>	<b>Заявител/Притежател на разрешението за употреба</b>	<b>Наименование</b>	<b>Концентрация</b>	<b>Фармацевтична форма</b>	<b>Видове животни</b>	<b>Начин на приложение</b>
Франция	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Белгия	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Всяка доза от 2 ml съдържа: Говежди херпес вирус тип 1 (BHV-1), щам Difivac (gE-отрицателен), за индуциране на среден геометричен серонеутрализиращ титър при говеда най- малко $\geq 5,5_2$	Емулсия за инжектиране	Говеда	За подкожно приложение
Германия	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Белгия	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Всяка доза от 2 ml съдържа: Говежди херпес вирус тип 1 (BHV-1), щам Difivac (gE-отрицателен), за индуциране на среден геометричен серонеутрализиращ титър при говеда най- малко $\geq 5,5_2$	Емулсия за инжектиране	Говеда	За подкожно приложение
Ирландия	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Белгия	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Всяка доза от 2 ml съдържа: Говежди херпес вирус тип 1 (BHV-1), щам Difivac (gE-отрицателен), за индуциране на среден геометричен серонеутрализиращ титър при говеда най- малко $\geq 5,5_2$	Емулсия за инжектиране	Говеда	За подкожно приложение

<b>Държава членка на ЕС/ЕИП</b>	<b>Заявител/Притежател на разрешението за употреба</b>	<b>Наименование</b>	<b>Концентрация</b>	<b>Фармацевтична форма</b>	<b>Видове животни</b>	<b>Начин на приложение</b>
Италия	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Белгия	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Всяка доза от 2 ml съдържа: Говежди херпес вирус тип 1 (BHV-1), щам Difivac (gE-отрицателен), за индуциране на среден геометричен серонеутрализиращ титър при говеда най- малко $\geq 5,5_2$	Емулсия за инжектиране	Говеда	За подкожно приложение
Нидерландия	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Белгия	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Всяка доза от 2 ml съдържа: Говежди херпес вирус тип 1 (BHV-1), щам Difivac (gE-отрицателен), за индуциране на среден геометричен серонеутрализиращ титър при говеда най- малко $\geq 5,5_2$	Емулсия за инжектиране	Говеда	За подкожно приложение
Полша	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Белгия	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Всяка доза от 2 ml съдържа: Говежди херпес вирус тип 1 (BHV-1), щам Difivac (gE-отрицателен), за индуциране на среден геометричен серонеутрализиращ титър при говеда най- малко $\geq 5,5_2$	Емулсия за инжектиране	Говеда	За подкожно приложение

<b>Държава членка на ЕС/ЕИП</b>	<b>Заявител/Притежател на разрешението за употреба</b>	<b>Наименование</b>	<b>Концентрация</b>	<b>Фармацевтична форма</b>	<b>Видове животни</b>	<b>Начин на приложение</b>
Португалия	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Белгия	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Всяка доза от 2 ml съдържа: Говежди херпес вирус тип 1 (BHV-1), щам Difivac (gE-отрицателен), за индуциране на среден геометричен серонеутрализиращ титър при говеда най- малко $\geq 5,5_2$	Емулсия за инжектиране	Говеда	За подкожно приложение
Румъния	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Белгия	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Всяка доза от 2 ml съдържа: Говежди херпес вирус тип 1 (BHV-1), щам Difivac (gE-отрицателен), за индуциране на среден геометричен серонеутрализиращ титър при говеда най- малко $\geq 5,5_2$	Емулсия за инжектиране	Говеда	За подкожно приложение
Словения	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Белгия	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Всяка доза от 2 ml съдържа: Говежди херпес вирус тип 1 (BHV-1), щам Difivac (gE-отрицателен), за индуциране на среден геометричен серонеутрализиращ титър при говеда най- малко $\geq 5,5_2$	Емулсия за инжектиране	Говеда	За подкожно приложение

<b>Държава членка на ЕС/ЕИП</b>	<b>Заявител/Притежател на разрешението за употреба</b>	<b>Наименование</b>	<b>Концентрация</b>	<b>Фармацевтична форма</b>	<b>Видове животни</b>	<b>Начин на приложение</b>
Испания	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Белгия	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Всяка доза от 2 ml съдържа: Говежди херпес вирус тип 1 (BHV-1), щам Difivac (gE-отрицателен), за индуциране на среден геометричен серонеутрализиращ титър при говеда най- малко $\geq 5,5_2$	Емулсия за инжектиране	Говеда	За подкожно приложение
Обединено кралство	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Белгия	CattleMarker IBR Inactivated emulsion for injection for cattle	Всяка доза от 2 ml съдържа: Говежди херпес вирус тип 1 (BHV-1), щам Difivac (gE-отрицателен), за индуциране на среден геометричен серонеутрализиращ титър при говеда най- малко $\geq 5,5_2$	Емулсия за инжектиране	Говеда	За подкожно приложение

## **Приложение II**

**Научни заключения и основания за издаване на лиценз за употреба на Общността**

# Цялостно обобщение на научната оценка за CattleMarker IBR Inactivated (вж. Приложение I)

## 1. Въведение

CattleMarker IBR Inactivated емулсия за инжектиране на говеда (наричана по-долу CattleMarker IBR Inactivated) е инактивирана ваксина срещу инфекциозния говежди ринотрахеит (IBR), която съдържа щам Difivas на говеждия херпес вирус 1 (BoHV-1), който е гликопротеин Е (gE) отрицателен. Продуктът е посочен за активна имунизация на серонегативни говеда на възраст над 2 седмици, за да се понижат клиничните симптоми (пирексия и депресия) на IBR и продължителността на отделяне на вируса, причинени от инфекцията с BoHV-1. Посочена е също и активната имунизация на женските говеда над 6-месечна възраст:

- за да се намалят клиничните симптоми (пирексия и продължителност на диспнеята) при инфекциозния говежди ринотрахеит (IBR) и отделянето на вируса, причинени от инфекцията с BoHV-1;
- за да се понижи честотата на абортите, свързани с инфекциите с BoHV-1, демонстрирани по време на втория гестационен триместър, след обременяване.

Настъпването и продължителността на защитата при серонегативните говеда на възраст над 2 седмици е 2 седмици и 6 месеца, съответно след завършването на първичната ваксинация

Настъпването на защитата при женските говеда е 2 седмици или 19 дни преди размножаване или оплождане и продължителността е 12 месеца след първичната ваксинация.

Притежателят на лиценза за употреба, Zoetis Belgium SA, подава заявление за взаимно признаване на лиценза за употреба, издаден от Белгия съгласно член 32 от Директива 2001/82/ЕО. За целите на процедурата по взаимно признаване, Белгия действа в качеството на референтна държава членка, а България, Хърватия, Франция, Германия, Ирландия, Италия, Нидерландия, Полша, Португалия, Румъния, Словения, Испания и Обединеното кралство са заинтересовани държави членки.

В хода на процедурата по взаимно признаване, Германия повдига въпроса за имунологичната безопасност на CattleMarker IBR Inactivated, като съставът на този продукт е сходен с този на PregSure BVD, ваксина, за която е демонстрирано, че предизвиква дълготраен отговор с алогенни антитела, което се свързва с Неонаталната панцитопения при говедата (BNP), неонатално автоимунно заболяване в потомството на ваксинираните майки. CattleMarker IBR Inactivated е произведена върху същата говежда клетъчна линия и е със същия силно потентен адювант, Procision-A, като PregSure BVD.

Притежателят на лиценза за употреба е отговорил на потенциалния риск от рецидив на BNP, свързан с употребата на тази ваксина при бременни крави; Германия, обаче, счита че предложените мерки за справяне с рисковете не са задоволителни и, че е необходимо да се започне широкомащабно изпитване след получаването на разрешение от притежателя на лиценза за употреба. Изтъкнатите проблеми остават неразрешени и поради това започва сезиране по член 33, параграф 1 от Директива 2001/82/ЕО на Координационната група за процедурата по взаимно признаване и за децентрализираната процедура — ветеринарни продукти (CMD(v)). Тъй като повдигнатите от Германия въпроси остават неразрешени, засегнатите държави членки не успяват да постигнат съгласие относно лиценза за употреба на CattleMarker IBR Inactivated и затова на 29 септември 2015 г. въпросът е отнесен до CVMP съгласно член 33, параграф 4 от Директива 2001/82/ЕО.



CVMP е помолен да разгледа повдигнатите от Германия въпроси и да излезе със заключение дали може да бъде издаден лиценз за употреба на CattleMarker IBR Inactivated.

## 2. Оценка на представените данни

Според дефиницията на BNP, е необходимо да бъдат изпълнени следните три критерия, за да се бъде диагностицирано теле с BNP: 1.) Телето трябва да е на възраст по-малко от 1 месец, 2.) телето трябва да има панцитопения в кръвта, която да е следствие на аплазия на костния мозък, 3.) други неимунни заболявания/състояния със сходни клинични признаци, включени в диференциалната диагноза (като BVD, лечение с нитрофуран) трябва да бъдат изключени. В миналото първоначално епидемиологичната информация, а след това и бързо увеличаващото се количество данни за лекарствената безопасност, документират повишение в честотата на тази алоимунна реакция между майката и плода и в крайна сметка е установена близка връзка между случаите на BNP и многократното ваксиниране на майките с PregSure BVD. През 2010 г., поради тези опасения, е започната процедура по член 78 от директива 2001/82/ЕО, при която CVMP, заключава, че въпреки че предстои да бъде установена етиологията на BNP, има налични доказателства, които предполагат, че PregSure BVD може да е свързана с BNP и че съотношението полза-риск за продукта е неблагоприятно. С решения на Комисията 5694 от 10.8.2010 г. и 7077 от 7.10.2010 г. лиценза за употреба на PregSure BVD е временно преустановен. По-късно, лиценза за употреба за PregSure BVD е оттеглен от притежателя на лиценза за употреба Pfizer (сега Zoetis) от целия Европейски съюз (ЕС), а през 2011 г. дори и от страните извън ЕС, след като стават публични случаи на BNP при стада, ваксинирани с PregSure BVD в Нова Зеландия.

Въпреки това в направената оценка в рамките на тази процедура по член 78 на директива 2001/82/ЕО честотата на BNP, причинена от PregSure BVD, е оценена като приблизително 0,01% от CVMP. Трудно е да се опише епидемиологията на заболяването, тъй като известен брой потенциални неточности, може да са повлияли на резултатите. Има големи вариации в съобщенията по лекарствена безопасност и е трудно да се заключи дали те са свързани с истински вариации на честотата на наблюдаване на BNP или се дължат на разлики в информацията, която е събрана за състоянието.

Потенциалният риск, произтичащ от употребата по предназначение на CattleMarker IBR Inactivated за предизвикване на BNP, е свързан със състава и производството на ваксината, и по-точно с количеството антигени, които не са свързани с активното вещество (ANAS), а също така и с употребата на ваксината при женски говеда, които са обект на многократни ваксинации. CattleMarker IBR Inactivated има същият силно активен адювант Procision-A и е отгледана върху същата бърбечна клетъчна линия от говедо (MDBK), като PregSure BVD.

Производственият процес на CattleMarker IBR Inactivated, обаче, води до остатъчно количество от ANAS (например останки от клетки от MDBK), което е по-ниско от това при PregSure BVD. В производствения процес е интегриран етап на филтриране, който използва три мембрани за филтрация за пречистване на антигенните продукти. Предоставени са данни за демонстриране на ефикасността на етапа на филтрация. Тези резултати демонстрират, че общото съдържание на протеин на ml е по-високо в партидите BVDV-1 антиген, от това в партидите с BoHV-1 антиген. В проучване за хиперимунизация е демонстрирано, че оставащите ANAS в резултат на производствения процес на CattleMarker IBR Inactivated не предизвикват образуване на ало-антитела при нива сходни с тези на животни, хиперимунизирани с PregSure BVD.

В допълнение притежателят на лиценза за употреба е направил коментари след получаването на лиценз да определи максималните нива на общите протеини при освобождаване на партида и да проведе две допълнителни изпитвания, за да проучи възможните взаимодействия на ваксинациите с CattleMarker IBR Inactivated при животни, които са били ваксинирани преди това с

PregSure BVD или с други ваксини. В допълнение е предложена стратегия за наблюдение и контрол, която, заедно с предложените проучвания, се приема за задоволителна и пропорционална на определения риск. Едно широкомащабно проспективно проучване след пускането на пазара се счита за по-малко ефективно относно разпознаването на това дали нивото на BNP е приемливо в сравнение с предложената стратегия за наблюдение и контрол, тъй като броят на животните, които трябва да бъдат включени в такова проучване, би превишил няколко хиляди животни (поради изчислената честота на BNP от около 0,01%) и времевият период, през който се очаква да се провят случаите на BNP вследствие на ваксинацията, няма да бъде по-кратък. Предложените мерки, които ще бъдат включени в плана за управление на риска, се считат за пропорционални и за най-ефективния начин да се овладее рискът от BNP.

### **3. Оценка полза — риск**

#### **Оценка на ползите**

Ваксините са важно средство за борба с инфекцията с говеждия херпес вирус тип 1, която е заболяване, което се обявява в няколко държави членки, например Австрия, Дания, Германия. IBR ваксините с делетиран gE, например CattleMarker IBR Inactivated, са „DIVA ваксини“, разграничаващи ваксинирани от заразени животни. В ЕС са лицензирани за употреба и успешно използвани няколко живи и инактивирани маркерни IBR ваксини. Поради ефикасността и безопасността на IBR ваксините с делетиран gE, които се предлагат на пазара в момента, елиминирането на IBR напредва добре и няколко европейски страни са на път да станат свободни от BoHV-1.

CattleMarker IBR Inactivated изпълнява критериите за ефективна IBR маркерна ваксина и осигурява пълната терапевтична полза.

#### **Оценка на риска**

BNP е заболяване, което може да бъде фатално при новородените телета и което е възпроизведено експериментално чрез прием на коластра от майки, които имат ало-антитела. Честотата на това състояние е драматично обострена от ваксинацията с PregSure BVD през първото десетилетие на двадесет и първи век, което е довело до описването на силна връзка между появата на на BNP и употребата на PregSure BVD; честотата на заболяване от BNP, причинено от PregSure BVD, не е определена категорично, като варира от 5% до 0,004% в зависимост от източника; CVMP е изчислил с приблизителност тази честота до 0,01% в хода на процедурата по член 78. CattleMarker IBR Inactivated съдържа същия адювант Procision-A като PregSure BVD и производството на вируса също използва клетъчна линия, добита от бъбречни клетки на говедо (MDBK). Широко се приема наличието на връзка между BNP и алоимунната реакция към антигени, които не са свързани с активното вещество (ANAS) (например антигени от клетъчната линия от бъбречни клетки на говедо и всички антигенни вещества, които остават от производствения процес). Предоставени са данни, които демонстрират, че CattleMarker IBR Inactivated, за разлика от PregSure BVD, има понижено количество от имунологично значими ANAS, които остават от производствения и процес върху клетъчната линия от бъбречни клетки на говедо в крайния продукт. В проучване за хиперимунизация, многократните инжекции на CattleMarker IBR Inactivated не предизвикват образуване на ало-антитела при нива сходни с тези на животни, хиперимунизирани с PregSure BVD. Въпреки това остава опасение и притежателят на лиценза за употреба се ангажира да изследва допълнително този резултат в две допълнителни сходни проучвания. Накрая, чрез сравнение с публикуваните данни за отговора с ало-антитела, предизвикана от ваксините, предлагани на пазара, рискът от BNP при CattleMarker IBR Inactivated изглежда значително по-нисък от този при PregSure BVD.

Не е съобщено за друго опасение от референтната държава членка.

### **Мерки за управление на риска**

Притежателят на лиценза за употреба предлага програма за контрол на лекарствената безопасност след пускането на пазара, която използва обичайната система за проследяване на лекарствената безопасност за наблюдението на животни, ваксинирани с CattleMarker IBR Inactivated. Притежателят на лиценза за употреба се е ангажирал с провеждането на подробни проучвания за всяка необяснена смъртност в потомството на ваксинираните животни след документирана употреба на ваксини. Тези мерки са пропорционални на риска от BNP и включват цялото настоящо познание за BNP, събрано от инцидента с PregSure BVD. Като се вземе предвид, че се очаква честотата на BNP да бъде много по-ниска от 0,01% (PregSure BVD, честота на BNP) тези мерки, които ще бъдат включени в плана за управление на риска, се считат за най-ефикасния начин за овладяване на този риск.

### **Оценка на общото съотношение полза—риск**

Като цяло, съотношението полза—риск за CattleMarker IBR Inactivated емулсия за инжекция, се счита за положително, при условие че са направени допълнителни проучвания и са въведени допълнителните мерки, посочени в плана за управление на риска.

## **Основания за издаване на лицензи за употреба**

Като се има предвид, че

- Притежателят на лиценза за употреба е предоставил данни, които демонстрират, че рискът от това многократните инжекции с ваксината CattleMarker IBR Inactivated да доведат до BNP, е значимо по-малък от този при PregSure BVD;
- Притежателят на лиценза за употреба е предложил набор от мерки за качество, за намаляване на риска и за контрол, които ще бъдат включени в план за управление на риска, и се считат за задоволителни и пропорционални на разпознатия риск от развитие на BNP;

CVMP препоръчва издаването на лиценз за употреба на CattleMarker IBR Inactivated емулсия за инжекция за говеда при условията, които се отнасят до лицензите за употреба, съгласно посоченото в Приложение IV.

## **Приложение III**

### **Кратка характеристика на продукта, означения върху опаковката и листовката**

Валидната понастоящем кратка характеристика на продукта, данните върху опаковката и листовката са окончателните текстове, постигнати по време на процедура на Координационната група.

## Приложение IV

### Условия на лицензите за употреба

Националните компетентни органи, координирани от референтната държава членка, гарантират, че са изпълнени следните условия от страна на притежателя на лиценза за употреба:

- Притежателят на лиценза за употреба ще проведе контролирано лабораторно изследване, за да потвърди, че хиперимунизацията на говеда с CattleMarker IBR Inactivated не предизвиква значим отговор на ало-антитела към МНС-I и MDBK клетки, както и да оцени дали ваксинирането с други ваксини за говеда, произведени върху клетъчни линии от говеда и с високи количества на ANAS, последвани от подсилваща доза с CattleMarker IBR Inactivated води до значително повишение в титрите на антителата срещу МНС-I и MDBK клетките. Тъй като липсата на отговор с ало-антитела, би се очаквала да доведе до отрицателни резултати, те трябва да се сравнят с наличните данни за PregSure BVD и с подходяща вътрешна позитивна контрола. За да отговори на притесненията за отговора с ало-антитела, притежателят на лиценз за употреба трябва да гарантира, че резултатите от изпитването могат да бъдат интерпретирани по надежден начин. Преди пускането на CattleMarker IBR Inactivated на пазара в ЕС резултатите трябва да бъдат подадени на националните компетентни органи, за да бъдат оценени от властите по задоволителен за тях начин.
- Притежателят на лиценза за употреба ще проведе изпитване, за да оцени потенциалното усилващо действие на CattleMarker IBR Inactivated върху всякакви отговори срещу МНС-I или с отговор с опсонизиращи ало-антитела при говеда, които са ваксинирани преди това с PregSure BVD. Преди пускането на CattleMarker IBR Inactivated на пазара в ЕС резултатите трябва да бъдат подадени на националните компетентни органи, за да бъдат оценени от властите по задоволителен за тях начин.
- Притежателят на лиценза за употреба ще включи нова спецификация за максималното съдържание на протеин в окончателния продукт. За да постави тази спецификация, притежателят на лиценза за употреба ще:
  - Валидира клинично горната граница за общо съдържание на протеин. Границата трябва да бъде равна на или под количеството на общия протеин във ваксината CattleMarker IBR, използвана в изпитването за хиперимунизация 9134R-08-11-457.
  - Демонстрира, че няма въздействие на пропорционалното увеличаване (при допускане на най-лошия сценарий, т.е. максималната търговска партида) върху ефикасността на непрекъснатото понижаване на общото съдържание на протеин.
  - Притежателят на лиценза за употреба трябва да обмисли разработването на метод за изследване на съдържанието на протеин в окончателния продукт.
- Притежателят на лиценза за употреба ще въведе общ план за управление на риска, който да отговаря на следните мерки за намаляване на риска и контрол:
  - Преди пускането на ваксината на пазара и ежегодно след това, ще осигурява специфично обучение на екипите за продажби и на техническите екипи, работещи с продуктите за говеда, относно профила на безопасност на продукта за CattleMarker IBR Inactivated, BNP и задълженията за лекарствена безопасност.
  - Да изпрати писмо до всички клиенти, които ще получат CattleMarker IBR Inactivated за първи път с допълнителна информация, която да повиши информираността за възможни случаи на BNP.

- В допълнение към обичайната система за проследяване на лекарствената безопасност за наблюдаването на животни, ваксинирани с CattleMarker IBR Inactivated, да провежда задълбочени изследвания за всяка необяснима смъртност в потомството на ваксинираните животни след документирана употреба на CattleMarker IBR Inactivated. Всички телета с потвърдена BNP, също ще се оценяват за ало-антитела срещу MHC-I.

Тези задълбочени проучвания включват:

1. Изключване на инфекциозна, токсична или друга причина при живите животни, която ще бъде допълнително уточнена в плана за управление на риска.
  2. Ако животното е мъртво, хистопатологията на костния мозък демонстрира трилинейна хипоплазия.
  3. Ако животното е живо, дълбока тромбоцитопения (с или без неутропения, лимфопения и нерегенерираща анемия).
- През първите 5 години след пускането на пазара, периодичните актуализирани доклади за безопасността ще се предоставят на всеки 6 месеца.
  - Да предостави план за извънредни ситуации при малко вероятното обстоятелство, че настъпят съобщения за BNP, които засягат ваксинирани с CattleMarker IBR Inactivated говеда майки.
  - Да използва съществуващите процедури на добрата медицинска практика по отношение на изтеглянето на продукт/партида. Ако са необходими предложения за алтернативни схеми за имунизация, показания или противопоказания, тези регулаторни мерки също ще бъдат обработени в съответствие с нормалните оперативни практики за съобщаване на нежелани лекарствени реакции и вариации, свързани с лекарствени продукти за ветеринарна употреба.
  - Да използва съществуващите практики с коластра при случаи на BNP и да разработи допълнителни мерки за намаляване на риска от коластрата.

Възможно най-скоро след възникване на някакви проблеми трябва да бъдат предложени актуализации на плана за управление на риска, ако не възникнат такива, планът за управление на риска ще се преразглежда поне веднъж годишно във връзка с представянето на ПДБ.

Резултатите от споменатото по-горе проучване трябва да бъдат предоставени на съответните национални компетентни органи за оценка преди пускането на CattleMarker IBR Inactivated на пазара в ЕС и в рамките на 24 месеца от Решението на Комисията. Планът за управление на риска трябва да бъде представен на националните компетентни органи в срок от 6 месеца след Решението на Комисията и да се води до момента, в който заинтересованите национални компетентни органи решат, че профилът на риска за продукта е описан в достатъчна степен и са изпълнени всички мерки за ограничаване на риска, както и мерките за наблюдение.