

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

**ΛΙΣΤΑ ΟΝΟΜΑΤΩΝ, ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ,
ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ
ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ, ΕΙΔΗ ΖΩΩΝ, ΟΔΟΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ, ΧΡΟΝΟΣ
ΑΝΑΜΟΝΗΣ, ΚΑΤΟΧΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΑ ΚΡΑΤΗ-
ΜΕΛΗ**

Κράτος Μέλος/ΕΟΚ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία προϊόντος	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Είδος ζώου	Ενδείξεις	Χρόνος αναμονής
Αυστρία	Intervet GmbH Siemensstrasse 107 1210 Wien Austria	Porcilis PRRS	Ζωντανός ελαττωμένης λοιμογόνου δύναμης ιός PRRS, στέλεχος DV: $10^{4,0}$ έως $10^{6,3}$ TCID ₅₀ ανά δόση	Λυοφιλοποιημένη σκόνη και διαλύτης για ενέσιμο εναιώρημα	Χοίροι	Για την ενεργητική ανοσοποίηση κλινικά υγιών χοίρων που διαβιούν σε περιβάλλον μολυσμένο από τον ιό PRRS, προκειμένου να μειωθεί η ιαιμία που προκαλείται από λοίμωξη με Ευρωπαϊκά στελέχη του ιού PRRS	Μηδέν ημέρες
Βέλγιο	Intervet International BV Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederland	PORCILIS PRRS	Ζωντανός ελαττωμένης λοιμογόνου δύναμης ιός PRRS, στέλεχος DV: $10^{4,0}$ έως $10^{6,3}$ TCID ₅₀ ανά δόση	Λυοφιλοποιημένη σκόνη και διαλύτης για ενέσιμο εναιώρημα	Χοίροι	Για την ενεργητική ανοσοποίηση κλινικά υγιών χοίρων που διαβιούν σε περιβάλλον μολυσμένο από τον ιό PRRS, προκειμένου να μειωθεί η ιαιμία που προκαλείται από λοίμωξη με Ευρωπαϊκά στελέχη του ιού PRRS	Μηδέν ημέρες
Γαλλία	INTERVET RUE OLIVIER DE SERRES ANGERS TECHNOPOLE 49071 BEAUCOUZE France	PORCILIS PRRS IM	Ζωντανός ελαττωμένης λοιμογόνου δύναμης ιός PRRS, στέλεχος DV: $10^{4,0}$ έως $10^{6,3}$ TCID ₅₀ ανά δόση	Λυοφιλοποιημένη σκόνη και διαλύτης για ενέσιμο εναιώρημα	Χοίροι	Για την ενεργητική ανοσοποίηση κλινικά υγιών χοίρων που διαβιούν σε περιβάλλον μολυσμένο από τον ιό PRRS, προκειμένου να μειωθεί η ιαιμία που προκαλείται από λοίμωξη με Ευρωπαϊκά στελέχη του ιού PRRS	Μηδέν ημέρες
Γερμανία	Intervet Deutschland GmbH Postfach 1130 85701 Unterschleißheim Germany	Porcilis PRRS	Ζωντανός ελαττωμένης λοιμογόνου δύναμης ιός PRRS, στέλεχος DV: $10^{4,0}$ έως $10^{6,3}$ TCID ₅₀ ανά δόση	Λυοφιλοποιημένη σκόνη και διαλύτης για ενέσιμο εναιώρημα	Χοίροι	Για την ενεργητική ανοσοποίηση κλινικά υγιών χοίρων που διαβιούν σε περιβάλλον μολυσμένο από τον ιό PRRS, προκειμένου να μειωθεί η ιαιμία που προκαλείται από λοίμωξη με Ευρωπαϊκά στελέχη του ιού PRRS	Μηδέν ημέρες

Ελλάδα	Intervet International BV Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederland	PORCILIS PRRS	Ζωντανός ελαττωμένης λοιμογόνου δύναμης ιός PRRS, στέλεχος DV: $10^{4,0}$ έως $10^{6,3}$ TCID ₅₀ ανά δόση	Λυοφιλοποιημένη σκόνη και διαλύτης για ενέσιμο εναιώρημα	Χοίροι	Για την ενεργητική ανοσοποίηση κλινικά υγιών χοίρων που διαβιούν σε περιβάλλον μολυσμένο από τον ιό PRRS, προκειμένου να μειωθεί η ιαιμία που προκαλείται από λοίμωξη με Ευρωπαϊκά στελέχη του ιού PRRS	Μηδέν ημέρες
Ιρλανδία	Intervet Ireland Limited Magna Drive Magna Business Park Citywest Road Dublin 24 Ireland	Porcilis PRRS IM	Ζωντανός ελαττωμένης λοιμογόνου δύναμης ιός PRRS, στέλεχος DV: $10^{4,0}$ έως $10^{6,3}$ TCID ₅₀ ανά δόση	Λυοφιλοποιημένη σκόνη και διαλύτης για ενέσιμο εναιώρημα	Χοίροι	Για την ενεργητική ανοσοποίηση κλινικά υγιών χοίρων που διαβιούν σε περιβάλλον μολυσμένο από τον ιό PRRS, προκειμένου να μειωθεί η ιαιμία που προκαλείται από λοίμωξη με Ευρωπαϊκά στελέχη του ιού PRRS	Μηδέν ημέρες
Ιρλανδία	Intervet Ireland Limited Magna Drive Magna Business Park Citywest Road Dublin 24 Ireland	Porcilis PRRS IDAL	Ζωντανός ελαττωμένης λοιμογόνου δύναμης ιός PRRS, στέλεχος DV: $10^{4,0}$ έως $10^{6,3}$ TCID ₅₀ ανά δόση	Λυοφιλοποιημένη σκόνη και διαλύτης για ενέσιμο εναιώρημα	Χοίροι	Για την ενεργητική ανοσοποίηση κλινικά υγιών χοίρων που διαβιούν σε περιβάλλον μολυσμένο από τον ιό PRRS, προκειμένου να μειωθεί η ιαιμία που προκαλείται από λοίμωξη με Ευρωπαϊκά στελέχη του ιού PRRS	Μηδέν ημέρες
Ιταλία	Intervet International BV Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederland	Porsilis PRRS	Ζωντανός ελαττωμένης λοιμογόνου δύναμης ιός PRRS, στέλεχος DV: $10^{4,0}$ έως $10^{6,3}$ TCID ₅₀ ανά δόση	Λυοφιλοποιημένη σκόνη και διαλύτης για ενέσιμο εναιώρημα	Χοίροι	Για την ενεργητική ανοσοποίηση κλινικά υγιών χοίρων που διαβιούν σε περιβάλλον μολυσμένο από τον ιό PRRS, προκειμένου να μειωθεί η ιαιμία που προκαλείται από λοίμωξη με Ευρωπαϊκά στελέχη του ιού PRRS	Μηδέν ημέρες

Λουξεμβούργο	Intervet International BV Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederland	PORCILIS PRRS	Ζωντανός ελαττωμένης λοιμογόνου δύναμης ιός PRRS, στέλεχος DV: $10^{4,0}$ έως $10^{6,3}$ TCID ₅₀ ανά δόση	Λυοφιλοποιημένη σκόνη και διαλύτης για ενέσιμο εναιώρημα	Χοίροι	Για την ενεργητική ανοσοποίηση κλινικά υγιών χοίρων που διαβιούν σε περιβάλλον μολυσμένο από τον ιό PRRS, προκειμένου να μειωθεί η ιαιμία που προκαλείται από λοίμωξη με Ευρωπαϊκά στελέχη του ιού PRRS	Μηδέν ημέρες
Πορτογαλία	Intervet Portugal – Saúde Animal, Lda Rua Agualva dos Açores, n.º 16, 2735 – 557 Agualva-Cacém Portugal	PORCILIS PRSS	Ζωντανός ελαττωμένης λοιμογόνου δύναμης ιός PRRS, στέλεχος DV: $10^{4,0}$ έως $10^{6,3}$ TCID ₅₀ ανά δόση	Λυοφιλοποιημένη σκόνη και διαλύτης για ενέσιμο εναιώρημα	Χοίροι	Για την ενεργητική ανοσοποίηση κλινικά υγιών χοίρων που διαβιούν σε περιβάλλον μολυσμένο από τον ιό PRRS, προκειμένου να μειωθεί η ιαιμία που προκαλείται από λοίμωξη με Ευρωπαϊκά στελέχη του ιού PRRS	Μηδέν ημέρες
Ισπανία	Intervet International BV Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederland	PORCILIS PRSS	Ζωντανός ελαττωμένης λοιμογόνου δύναμης ιός PRRS, στέλεχος DV: $10^{4,0}$ έως $10^{6,3}$ TCID ₅₀ ανά δόση	Λυοφιλοποιημένη σκόνη και διαλύτης για ενέσιμο εναιώρημα	Χοίροι	Για την ενεργητική ανοσοποίηση κλινικά υγιών χοίρων που διαβιούν σε περιβάλλον μολυσμένο από τον ιό PRRS, προκειμένου να μειωθεί η ιαιμία που προκαλείται από λοίμωξη με Ευρωπαϊκά στελέχη του ιού PRRS	Μηδέν ημέρες
Ολλανδία	Intervet International BV Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederland	Porcilis PRRS	Ζωντανός ελαττωμένης λοιμογόνου δύναμης ιός PRRS, στέλεχος DV: $10^{4,0}$ έως $10^{6,3}$ TCID ₅₀ ανά δόση	Λυοφιλοποιημένη σκόνη και διαλύτης για ενέσιμο εναιώρημα	Χοίροι	Για την ενεργητική ανοσοποίηση κλινικά υγιών χοίρων που διαβιούν σε περιβάλλον μολυσμένο από τον ιό PRRS, προκειμένου να μειωθεί η ιαιμία που προκαλείται από λοίμωξη με Ευρωπαϊκά στελέχη του ιού PRRS	Μηδέν ημέρες

Ηνωμένο Βασίλειο	Intervet UK Ltd. Walton Manor, Walton Milton Keynes, Bucks MK7 7AJ United Kingdom	Porcilis PRRS	Ζωντανός ελαττωμένης λοιμογόνου δύναμης ιός PRRS, στέλεχος DV: $10^{4,0}$ έως $10^{6,3}$ TCID ₅₀ ανά δόση	Λυοφιλοποιημένη σκόνη και διαλύτης για ενέσιμο εναιώρημα	Χοίροι	Για την ενεργητική ανοσοποίηση κλινικά υγιών χοίρων που διαβιούν σε περιβάλλον μολυσμένο από τον ιό PRRS, προκειμένου να μειωθεί η ιαιμία που προκαλείται από λοίμωξη με Ευρωπαϊκά στελέχη του ιού PRRS	Μηδέν ημέρες
------------------	---	------------------	--	---	--------	--	-----------------

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΓΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΩΝ ΑΔΕΙΩΝ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΟΥ PORCILIS PRRS (ΒΛ. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι)

1. Εισαγωγή

Το Porcilis PRRS είναι ανοσολογικό κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν που περιέχει τον ιό του Αναπνευστικού και Αναπαραγωγικού Συνδρόμου των Χοίρων (PRRS). Το εμβόλιο ζωντανού ιού αποτελείται από λυοφιλοποιημένο κλάσμα που περιέχει αντιγόνο, και από διαλύτη για ενέσιμο εναιώρημα. Ο διαλύτης περιέχει dl-α-οξική τοκοφερόλη ως ανοσοενισχυτική ουσία. Ενδείκνυται για χοίρους αναπαραγωγής και παχυνόμενους από την ηλικία των 2 εβδομάδων και μετά. Για τους παχυνόμενους χοίρους χορηγείται μονή δόση ενδοδερμικά ή ενδομυϊκά.

Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας, Intervet International BV, υπέβαλε αίτηση τροποποίησης τύπου II στο πλαίσιο της διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης για τις άδειες κυκλοφορίας του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος Porcilis PRRS δυνάμει του άρθρου 6 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1084/2003 της Επιτροπής.

Η τροποποίηση που εγείρει ανησυχία αφορά τη δυνατότητα ανάμειξης δύο εμβολίων, του Porcilis PRRS και του Porcilis M Hγo, πριν από τη χορήγηση. Το λυοφιλοποιημένο κλάσμα του Porcilis PRRS (που περιέχει το αντιγόνο ζωντανού ιού) θα πρέπει να ανασυστάται στο αδραντοποιημένο εμβόλιο Porcilis M Hγo. Το προτεινόμενο πρόγραμμα εμβολιασμού με το αναμειγμένο προϊόν για παχυνόμενους χοίρους είναι το ακόλουθο: αρχικά χορηγείται το Porcilis M Hγo από την ηλικία της μίας εβδομάδας και, στη συνέχεια, χορηγείται το Porcilis PRRS αναμειγμένο με Porcilis M Hγo από την ηλικία των 4 εβδομάδων.

Λόγω μη επίτευξης συμφωνίας μεταξύ του κράτους μέλους αναφοράς (το Ηνωμένο Βασίλειο) και ενός από τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη (Ισπανία) την ημέρα 90 της διαδικασίας της συντονιστικής ομάδας για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία – κτηνιατρικά φάρμακα (CMDv), το ζήτημα παραπέμφθηκε στην CVMP στις 2 Οκτωβρίου 2009. Η αρμόδια εθνική αρχή της Ισπανίας εξέφρασε την ανησυχία ότι ορισμένα ζητήματα σχετικά με την ποιότητα και την αποτελεσματικότητα μετά την ανάμειξη των δύο προϊόντων (Porcilis PRRS και Porcilis M Hγo) δεν έχουν τεκμηριωθεί επαρκώς.

2. Συζήτηση

2.1 Προτεινόμενη διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα του περιέκτη μείγματος (Porcilis PRRS και Porcilis M Hγo)

Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας υπέβαλε δεδομένα σχετικά με την τιτλοποίηση του ιού του αναπαραγωγικού και αναπνευστικού συνδρόμου των χοίρων (PRRS) μετά από την ανάμειξη του Porcilis PRRS με το Porcilis M Hγo στα χρονικά διαστήματα 0, 1, 2 και 3 ωρών. Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι μετά την ανάμειξη με Porcilis M Hγo παρατηρείται περιορισμένη μείωση του τίτλου του ιού PRRS (η μέση μείωση μετά από το αιτούμενο χρονικό διάστημα 1 ώρας για τη διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα του περιέκτη είναι 0,05 log). Το γεγονός αυτό υποστηρίζει τη διάρκεια ζωής μιας ώρας μετά το πρώτο άνοιγμα του περιέκτη, με εξαίρεση το ότι οι πληροφορίες που απαιτούνται για την κατάλληλη αξιολόγηση των αποτελεσμάτων είναι ελλιπείς αφού τα πρωτόκολλα αποδέσμευσης των παρτίδων που χρησιμοποιήθηκαν και τα πρωτόκολλα με τους όρους της ανάλυσης δεν υποβλήθηκαν. Για να εξακριβωθεί ότι δεν υπάρχει σημαντική μείωση του τίτλου αμέσως μετά από την ανάμειξη (ήτοι σε $t=0$), κρίθηκε σημαντικό να γίνει γνωστός ο τίτλος κατά την αποδέσμευση (ή μετά την ανασύσταση του κλάσματος του Porcilis PRRS στον διαλύτη). Επιπλέον, δεν είναι γνωστό

εάν οι μελέτες διενεργήθηκαν με παρτίδες εμβολίων των οποίων η διάρκεια ζωής πλησίαζε στη λήξη της.

Σε ό,τι αφορά το Porcilis M Hgo, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας υπέβαλε δεδομένα σχετικά με την ανοσοενισχυτική ουσία (dl-α-οξική τοκοφερόλη), το pH και τη στεριότητα του μείγματος μετά την ανασύσταση 2 παρτίδων Porcilis PRRS σε 2 παρτίδες Porcilis M Hgo, αφού πρώτα το μείγμα φυλάχθηκε για 3 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Επιπλέον, κρίνεται ότι η δραστηριότητα του Porcilis M Hgo πρέπει να αναλύεται μετά την ανάμειξη ώστε να αποκλείεται η παρεμβολή στην ποιότητα αμέσως μετά την ανάμειξη (σε $t=0$), καθώς και μετά το πέρας της προτεινόμενης διάρκειας ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα του περιέκτη.

Για τις μελέτες σταθερότητας μετά το πρώτο άνοιγμα των εμβολίων Porcilis PRRS και Porcilis M Hgo υποβλήθηκαν τα πρωτόκολλα αποδέσμευσης των παρτίδων. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας υπέβαλε δεδομένα για τους τίτλους του ιού PRRS δύο παρτίδων Porcilis PRRS που ανασυστάθηκαν με κάθε μία από τις δέκα παρτίδες Porcilis M Hgo μετά από 0, 1, 2 και 3 ώρες φύλαξης σε θερμοκρασία δωματίου.

Σε ό,τι αφορά τον λόγο για τον οποίο οι μελέτες σταθερότητας δεν διενεργήθηκαν με παρτίδες η διάρκεια ζωής των οποίων πλησίαζε στη λήξη της, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας σχολίασε ότι δεν υπάρχει καμία επίδραση στον υφιστάμενο ελάχιστο τίτλο του οποίου η αποτελεσματικότητα είναι αποδεδειγμένη:

- 1) η αιτούμενη διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα του περιέκτη του «αναμεμιγμένου» προϊόντος είναι μία ώρα
- 2) η φαινομενική μείωση του τίτλου στη 1 ώρα σε σύγκριση με το επίπεδό του κατά την αποδέσμευση (6,4/6,2 TCID₅₀) είναι 0,12/-0,02 (μέση τιμή 0,05), μείωση η οποία εμπίπτει στη μεταβλητότητα της ανάλυσης
- 3) ο ελάχιστος αποτελεσματικός τίτλος είναι 4,0 TCID₅₀
- 4) αυτό σημαίνει ότι στο χειρίστο πιθανό σενάριο, ήτοι στην ανάμειξη μιας παρτίδας η διάρκεια ζωής της οποίας πλησιάζει στη λήξη της, δεν θα υπάρξει στατιστικά σημαντική μείωση κάτω από τον ελάχιστο τίτλο κατά τη διάρκεια της μίας ώρας, η οποία αποτελεί την αιτούμενη διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα του περιέκτη.

Σε ό,τι αφορά τους λόγους της μη διενέργειας δοκιμής δραστηριότητας για το Porcilis M Hgo στο αναμεμιγμένο εμβόλιο τόσο αμέσως μετά την ανάμειξη όσο και μετά την προτεινόμενη διάρκεια ζωής, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας αιτιολόγησε την επιλογή του να μην διενεργήσει δοκιμή δραστηριότητας για το Porcilis M Hgo στο αναμεμιγμένο εμβόλιο υποστηρίζοντας ότι οι μελέτες ασφάλειας και αποτελεσματικότητας για το αναμεμιγμένο προϊόν έδειξαν ότι δεν υπάρχουν αλληλεπιδράσεις στο μείγμα που να επηρεάζουν τη δραστηριότητα του αναμεμιγμένου προϊόντος. Η κατευθυντήρια γραμμή σχετικά με τις απαιτήσεις δεδομένων για τη στήριξη των ισχυρισμών περί σταθερότητας μετά το πρώτο άνοιγμα του περιέκτη των κτηνιατρικών εμβολίων¹, αναφέρει ότι *σε ό,τι αφορά τα αδρανοποιημένα εμβόλια, εάν η προτεινόμενη διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα του*

¹ Κατευθυντήρια γραμμή της CVMP σχετικά με τις απαιτήσεις δεδομένων για τη στήριξη των ισχυρισμών σταθερότητας μετά το πρώτο άνοιγμα του περιέκτη κτηνιατρικών εμβολίων (EMA/CVMP/IWP/250147/2008-CONSULTATION) - <http://www.ema.europa.eu/pdfs/vet/iwp/25014708en.pdf>

περιέκτη επιπίπτει στο χρονικό διάστημα μιας εργάσιμης ημέρας (10 ώρες το μέγιστο), τότε η παράλειψη διενέργειας δοκιμής δραστηριότητας στη μελέτη σταθερότητας της διάρκειας ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα του περιέκτη κρίνεται αποδεκτή.

2.2 Αιτιολόγηση του παρόντος ισχυρισμού για το Porcilis PRRS όσον αφορά τη σημαντική βελτίωση των αποτελεσμάτων εκτροφής (μειωμένη θνητότητα εξαιτίας λοίμωξης με PRRS, και καλύτερη ανάπτυξη και αξιοποίηση ζωοτροφής σε ημερήσια βάση) έως το τέλος της περιόδου πάχυνσης, όταν γίνεται ανάμειξη με Porcilis M Hyo.

Οι ισχυρισμοί για το Porcilis PRRS, στο τμήμα ενδείξεων της ΠΧΠ (τμήμα 4.2) είναι οι εξής:

“Για την ενεργητική ανοσοποίηση κλινικά υγιών χοίρων σε περιβάλλον μολυσμένο με ιό PRRS, για τη μείωση της ιαιμίας που προκαλείται από λοίμωξη με τα ευρωπαϊκά στελέχη του ιού PRRS.

Ειδικότεροι ισχυρισμοί

Για παχυνόμενους χοίρους, η επίδραση του ιού στο αναπνευστικό σύστημα είναι περισσότερο συναφής. Έχει παρατηρηθεί σημαντική βελτίωση των αποτελεσμάτων εκτροφής (μειωμένη θνητότητα εξαιτίας λοίμωξης με PRRS, και καλύτερη ανάπτυξη και αξιοποίηση ζωοτροφής σε ημερήσια βάση), έως το τέλος της περιόδου πάχυνσης σε εμβολιασμένους χοίρους κατά τη διάρκεια δοκιμών σε πραγματικές συνθήκες, ιδίως σε χοιρίδια εμβολιασμένα σε ηλικία 6 εβδομάδων.

Για χοίρους αναπαραγωγής...”

Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας θεωρεί ότι η μείωση των κλινικών ενδείξεων είναι το άμεσο αποτέλεσμα της μείωσης της ιαιμίας. Η μείωση της ιαιμίας αποδείχθηκε σε δύο εργαστηριακές μελέτες αποτελεσματικότητας και αυτό κρίθηκε από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας ως επαρκές στοιχείο για την αξιολόγηση της κλινικής αποτελεσματικότητας.

Ωστόσο, εκτιμήθηκε ότι έπρεπε να υπάρξει ανάλογη απόδειξη για όλους τους ισχυρισμούς που περιέχονται στην ΠΧΠ. Εκτός από τις προαναφερόμενες εργαστηριακές μελέτες, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας παρείχε στοιχεία αποτελεσματικότητας για τα αναμεμιγμένα προϊόντα από δύο μελέτες υπό πραγματικές συνθήκες. Σε αμφότερες τις μελέτες, δεν υπήρξε αύξηση στο μέσο ημερήσιο βάρος των εμβολιασμένων ζώων, ακόμη και στην περίπτωση που υπήρχαν ενδείξεις για μόλυνση από τον PRRS. Επομένως, δεν καταδείχθηκε ο συγκεκριμένος ισχυρισμός για τους παχυνόμενους χοίρους σχετικά με «τη σημαντική βελτίωση των αποτελεσμάτων εκτροφής (μειωμένη θνητότητα εξαιτίας λοίμωξης με PRRS, και καλύτερη ανάπτυξη και αξιοποίηση ζωοτροφής σε ημερήσια βάση) έως το τέλος της περιόδου πάχυνσης» και δεν αποδείχθηκε η αποτελεσματικότητα του αναμεμιγμένου προϊόντος.

Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας αιτιολόγησε την απουσία δεδομένων επικαλούμενος όλους τους ισχυρισμούς περί αποτελεσματικότητας για το αναμεμιγμένο προϊόν. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας υποστήριξε, αναφερόμενος στα διαθέσιμα στοιχεία, ότι οι τρέχοντες ισχυρισμοί περί αποτελεσματικότητας του Porcilis PRRS εξακολουθούν να ισχύουν όταν τα δύο προϊόντα αναμειγνύονται. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας κατέδειξε βάσει αρκετών εργαστηριακών μελετών πρόκλησης και μελετών υπό πραγματικές συνθήκες ότι ο βαθμός προστασίας που παρέχουν τα προϊόντα ξεχωριστά δεν μεταβάλλεται με την ανάμειξή τους. Οι μελέτες αυτές μπορούν να θεωρηθούν ως μελέτες κατάδειξης της ισοδυναμίας της ανοσολογικής απόκρισης και δεν αναμένεται να παρατηρηθεί κάποια διαφοροποίηση στη διάρκεια αυτής της απόκρισης εφόσον η ανοσολογική απόκριση δεν μεταβάλλεται σε κανένα χρονικό σημείο.

2.3 Δυνητική επίδραση στην αποτελεσματικότητα της διάρκειας ανοσίας λόγω παρεμβολής που προκαλείται από την ανάμειξη των δύο προϊόντων.

Τα δεδομένα από δύο εργαστηριακές μελέτες αποτελεσματικότητας που υποβλήθηκαν δείχνουν ότι η μείωση της ιαιμίας PRRS σε χοίρους που εμβολιάστηκαν με το αναμεμειγμένο προϊόν είναι παρόμοια με τη μείωση της ιαιμίας PRRS σε χοίρους εμβολιασμένους μόνο με Porcilis PRRS. Η ορολογική απόκριση του εμβολιασμού με PRRS διαπιστώθηκε ότι ήταν παρόμοια σε αμφότερες τις ομάδες των χοίρων.

Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας έκρινε ότι, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές για τις απαιτήσεις ταυτόχρονης χορήγησης ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων¹, τα δεδομένα αποτελεσματικότητας των ξεχωριστών προϊόντων, περιλαμβανομένης της διάρκειας ανοσίας, καλύπτουν και την ταυτόχρονη χρήση των εμβολίων, όταν καταδεικνύεται η έλλειψη ανοσολογικής παρεμβολής. Καθώς η προστατευτική ανοσία που παρατηρείται στην ιαιμία δεν μεταβάλλεται από τη χορήγηση του μείγματος των δύο εμβολίων, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας έκρινε ότι όλες οι υπόλοιπες παράμετροι αποτελεσματικότητας παραμένουν και αυτές αμετάβλητες και, ως εκ τούτου, δεν απαιτούνται περαιτέρω δεδομένα προς στήριξη της διάρκειας της ανοσίας στην περίπτωση χορήγησης του μείγματος.

Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας εξήγησε τους λόγους για τους οποίους η ισχύουσα διάρκεια ανοσίας για το Porcilis PRRS εξακολουθεί να υποστηρίζεται και στην περίπτωση ανάμειξης των δύο προϊόντων. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας κατέδειξε βάσει αρκετών εργαστηριακών μελετών πρόκλησης και μελετών υπό πραγματικές συνθήκες ότι ο βαθμός προστασίας που παρέχουν τα προϊόντα ξεχωριστά δεν μεταβάλλεται με την ανάμειξή τους. Οι μελέτες αυτές μπορούν να θεωρηθούν ως μελέτες κατάδειξης της ισοδυναμίας της ανοσολογικής απόκρισης και δεν αναμένεται να παρατηρηθεί κάποια διαφοροποίηση στη διάρκεια αυτής της απόκρισης εφόσον η ανοσολογική απόκριση δεν μεταβάλλεται σε κανένα χρονικό σημείο. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας κατέδειξε ότι δεν υπάρχει καμία ανοσολογική παρεμβολή από την ανάμειξη των εμβολίων, αφού εξετάζοντας μία παράμετρο αποτελεσματικότητας, δηλ. τη μείωση της ιαιμίας (μείωση κατά 70-75% μετά από την ταυτόχρονη χορήγηση και μείωση κατά 72-75% μετά από τη χορήγηση μόνο του Porcilis PRRS), προκύπτει ότι το επίπεδο αποτελεσματικότητας είναι ίδιο. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι το σύνδρομο PRRS αποτελεί πολυπαραγοντική νόσο και, συνεπώς, στις εργαστηριακές μελέτες ενδέχεται να μην παρατηρούνται όλες οι κλινικές ενδείξεις (τα ζώα παραμένουν προστατευμένα από άλλους παράγοντες) που παρατηρούνται στις μελέτες υπό πραγματικές συνθήκες. Δεν υπάρχει κανένας λόγος να θεωρείται ότι άλλες παράμετροι αποτελεσματικότητας επηρεάζονται με διαφορετικό τρόπο υπό πραγματικές συνθήκες. Η CVMP κρίνει, επομένως, ότι η αποτελεσματικότητα του αναμεμειγμένου εμβολίου όσον αφορά το συστατικό PRRS έχει αποδειχθεί επαρκώς.

Ωστόσο, η τεκμηρίωση που υποβλήθηκε μέχρι σήμερα από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας ήγειρε ορισμένες ανησυχίες σχετικά με το ενδεχόμενο η ισχυριζόμενη αποτελεσματικότητα των μονοδύναμων προϊόντων να μην επιτευχθεί μετά την ανάμειξη των προϊόντων. Ζητήθηκε από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας να παράσχει πρόσθετα δεδομένα και αιτιολόγηση σχετικά με τη μη μεταβολή των ισχυρισμών περί της αποτελεσματικότητας και της διάρκειας της ανοσίας του Porcilis PRRS όταν το εμβόλιο

¹ Κατευθυντήρια γραμμή της CVMP σχετικά με τις απαιτήσεις ταυτόχρονης χορήγησης ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων (EMA/CVMP/550/02-FINAL) - <http://www.ema.europa.eu/pdfs/vet/iwp/055002en.pdf>

χορηγείται αναμεμειγμένο με Porcilis M Hyo. Επισημαίνεται ότι ο γενικός ισχυρισμός για τη μείωση της ιαιμίας έχει καταδειχθεί μόνο σε εργαστηριακές μελέτες. Επίσης, δεν έχουν αποδειχθεί οι ειδικοί ισχυρισμοί για παχυνόμενους χοίρους με βελτιωμένα αποτελέσματα εκτροφής. Επίσης, η διάρκεια της ανοσίας του Porcilis PRRS δεν έχει αποδειχθεί στην περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης. Παρά το γεγονός ότι η έλλειψη ανοσολογικής παρεμβολής δεν έχει συναχθεί, τα εργαστηριακά δεδομένα πρόκλησης που υποβλήθηκαν αποδεικνύουν με σαφήνεια ότι δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές στην προστασία μεταξύ ζώων εμβολιασμένων με το αναμεμειγμένο προϊόν και ζώων εμβολιασμένων με μεμονωμένα προϊόντα.

3. Αξιολόγηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου

Υπάρχουν πρακτικοί λόγοι αλλά και κλινικά πλεονεκτήματα από την κοινή χορήγηση αυτών των 2 προϊόντων, με αποτέλεσμα τη συνολική βελτίωση της καλής διαβίωσης των ζώων. Η σταθερότητα των αναμεμειγμένων εμβολίων μετά το πρώτο άνοιγμα του περιέκτη έχει αποδειχθεί επαρκώς κατά τη διάρκεια της μίας ώρας μετά το πρώτο άνοιγμα, χρονικό διάστημα που κρίνεται επαρκές για τον εμβολιασμό ορισμένου αριθμού ζώων που κρίνεται αντιπροσωπευτικός για ένα ρεαλιστικό σενάριο. Η ασφάλεια του δοσολογικού σχήματος για αμφότερα τα μεμονωμένα και αναμεμειγμένα εμβόλια έχει τεκμηριωθεί. Οι μελέτες αποτελεσματικότητας, με τη χρήση κατάλληλων προκλήσεων για το Porcilis PRRS και το Porcilis M Hyo , έχουν δείξει ότι κατά την ταυτόχρονη χορήγηση δεν παρατηρείται καμία επίδραση στις παραμέτρους αποτελεσματικότητας της μείωσης της ιαιμίας και της μείωσης των πνευμονικών βλαβών. Δεδομένου ότι έχει αποδειχθεί η έλλειψη παρεμβολής σε ένα συγκεκριμένο χρονικό σημείο, η διάρκεια της ανοσίας παραμένει η ίδια, όπως αποδείχθηκε αρχικά. Πρέπει να σημειωθεί ότι οι τοπικές και συστημικές ανεπιθύμητες ενέργειες δεν κρίνονται σοβαρές (είναι ήπιες και παρατηρούνται σε μικρό ποσοστό ζώων) και είναι συνεκτικές προς τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται όταν τα εμβόλια χορηγούνται μόνα τους. Συνεπώς, η συνολική σχέση οφέλους/κινδύνου κρίνεται θετική.

ΛΟΓΟΙ ΕΓΚΡΙΣΗΣ ΤΗΣ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΩΝ ΑΔΕΙΩΝ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Εκτιμώντας ότι:

- η CVMP έκρινε ότι η σταθερότητα του αναμεμειγμένου προϊόντος έως και 1 ώρα μετά την ανάμειξη, σύμφωνα με την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, υποστηρίζεται από τα υποβληθέντα δεδομένα,
- η CVMP έκρινε ότι η αποτελεσματικότητα του συστατικού PRRS του αναμεμειγμένου εμβολίου υποστηρίχθηκε επαρκώς από τα υποβληθέντα δεδομένα

η CVMP εισηγήθηκε την έγκριση της τροποποίησης των αδειών κυκλοφορίας για το Porcilis PRRS και τις συναφείς ονομασίες (βλ. παράρτημα I). Οι τροποποιήσεις των σχετικών παραγράφων της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος και του φύλλου οδηγιών χρήσης αναφέρονται στο παράρτημα III.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΣΤΗΝ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΣΤΟ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΠΟΥ ΘΑ ΣΥΜΕΡΙΛΗΦΘΟΥΝ ΣΤΙΣ ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΠΑΡΑΔΡΑΦΟΥΣ ΤΗΣ ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

4.8 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Είναι διαθέσιμα στοιχεία ασφάλειας και αποτελεσματικότητας σε χοίρους από την ηλικία των 4 εβδομάδων και μετά, τα οποία αποδεικνύουν ότι το εμβόλιο αυτό είναι δυνατόν να αναμειχθεί με το Porcilis M Hgo.

Πρέπει επίσης να συμβουλευέστε τις πληροφορίες χρήσης του Porcilis M Hgo πριν από τη χορήγηση του αναμειγμένου προϊόντος.

Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα από την ταυτόχρονη χρήση του εμβολίου αυτού με οποιοδήποτε άλλο κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν, εκτός του προϊόντος που αναφέρεται παραπάνω. Η απόφαση για τη χορήγηση του εμβολίου αυτού πριν ή μετά από τη χορήγηση οποιoδήποτε άλλου κτηνιατρικού φαρμάκου, θα πρέπει να λαμβάνεται κατά περίπτωση. Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα από τη χρήση του Porcilis PRRS όταν χορηγείται αναμειγμένο με το Porcilis M Hgo, σε ζώα αναπαραγωγής ή κατά τη διάρκεια της κύησης.

4.9 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Ανασυστήστε το εμβόλιο με τον αντίστοιχο ανοσενισχυτικό διαλύτη που το συνοδεύει (χρησιμοποιείτε μόνο Diluvac forte):

Αριθμός δόσεων ανά φιαλίδιο	Όγκος (ml) του διαλύτη που απαιτείται για την	
	ενδομυϊκή χορήγηση	ενδοδερμική χορήγηση
10	20	2
25	50	5
50	100	10
100	200	20

Δοσολογία ανά ζώο:

Ενδομυϊκή χορήγηση: 2 ml στον τράχηλο.

Ενδοδερμική χορήγηση: 0,2 ml στην κορυφή ή στην αριστερή ή δεξιά πλευρά του τραχήλου, ή κατά μήκος των μυών της πλάτης χρησιμοποιώντας συσκευή ενδοδερμικής χορήγησης.

Ένα μικρό, παροδικό, ενδοδερμικό οζίδιο που παρατηρείται μετά από την ενδοδερμική χορήγηση είναι ενδεικτικό του σωστού τρόπου εμβολιασμού.

Εμβολιακό σχήμα:

Μία μόνο δόση χορηγείται σε χοίρους ηλικίας από 2 εβδομάδων και πάνω.

Παχυνόμενοι χοίροι σφαγής: ένας εμβολιασμός είναι αρκετός για την προστασία μέχρι τη σφαγή.

Χοίροι αναπαραγωγής: Για τις σούιδες συστήνεται ένας (επαν)εμβολιασμός 2-4 εβδομάδες πριν από την οχεία. Για να διατηρηθεί υψηλό και ομοιόμορφο επίπεδο ανοσίας, συστήνεται επανεμβολιασμός σε τακτικά διαστήματα, είτε πριν από κάθε επόμενη εγκυμοσύνη είτε στα τυφλά με μεσοδιάστημα 4 μηνών. Έγκυες σύες πρέπει να

εμβολιάζονται μόνο μετά από προηγούμενη έκθεση στον Ευρωπαϊκό ιό PRRS.

Συστήνεται να εμβολιάζονται όλα τα ζώα της εκτροφής από τη μικρότερη προτεινόμενη ηλικία και μετά. Τα αντισώματα μητρικής προέλευσης είναι δυνατό να αλληλεπιδράσουν με την ανταπόκριση στον εμβολιασμό.

Νέο-εισερχόμενα ζώα καθαρά από τον ιό PRRS (π.χ. συίδες αντικατάστασης προερχόμενες από μονάδες αρνητικές από τον ιό PRRS) πρέπει να εμβολιάζονται πριν από την εγκυμοσύνη.

Το εμβόλιο είναι δυνατόν να ανασυσταθεί με το Porcilis M Hyo λίγο πριν από τον εμβολιασμό, για την ταυτόχρονη χρήση με το εμβόλιο αυτό σε παχυνόμενους χοίρους από την ηλικία των 4 εβδομάδων και πρέπει να ακολουθούνται οι παρακάτω οδηγίες:

Porcilis PRRS		Porcilis M Hyo
---------------	--	----------------

10 δόσεις	+	20 ml
-----------	---	-------

25 δόσεις	+	50 ml
-----------	---	-------

50 δόσεις	+	100 ml
-----------	---	--------

100 δόσεις	+	200 ml
------------	---	--------

Χορηγείται μια μόνο δόση (2 ml) του Porcilis PRRS αναμεμιγμένου με το Porcilis M Hyo ενδομυϊκά στον τράχηλο.

Χρησιμοποιείτε αποστειρωμένες σύριγγες και βελόνες ή καθαρή συσκευή ενδοδερμικής χορήγησης.

6.2 Ασυμβατότητες

Μην αναμειγνύετε με οποιοδήποτε άλλο κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν, εκτός από τον διαλύτη που συνοδεύει το εμβόλιο ή το Porcilis M Hyo.

6.3 Διάρκεια ζωής

Λυοφιλοποιημένο εμβόλιο:

12 μήνες (μετά από αποθήκευση από τον παρασκευαστή σε θερμοκρασία $\leq -20^{\circ}\text{C}$ για διάστημα μέχρι 12 μήνες)

Διαλύτης: σε γυάλινα φιαλίδια: 4 χρόνια, σε PET φιαλίδια: 24 μήνες.

Μετά από την ανασύσταση: 3 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου.

Μετά από την ανάμιξη με το Porcilis M Hyo: 1 ώρα σε θερμοκρασία δωματίου

ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΠΟΥ ΘΑ ΣΥΜΕΡΙΛΗΦΘΟΥΝ ΣΤΙΣ ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΠΑΡΑΔΡΑΦΟΥΣ ΤΟΥ ΦΥΛΛΟΥ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

8. ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΓΙΑ ΚΑΘΕ ΕΙΔΟΣ, ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

.....

Το εμβόλιο είναι δυνατόν να ανασυσταθεί με το Porcilis M Hyo λίγο πριν από τον εμβολιασμό, για την ταυτόχρονη χρήση με το εμβόλιο αυτό σε παχυνόμενους χοίρους από την ηλικία των 4 εβδομάδων και πρέπει να ακολουθούνται οι παρακάτω οδηγίες:

Porcilis PRRS		Porcilis M Hyo
10 δόσεις	+	20 ml
25 δόσεις	+	50 ml
50 δόσεις	+	100 ml
100 δόσεις	+	200 ml

Χορηγείται μια μόνο δόση (2 ml) του Porcilis PRRS αναμεμιγμένου με το Porcilis M Hyo ενδομυϊκά στον τράχηλο.

.....

9. ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΩΣΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ

.....

Είναι διαθέσιμα στοιχεία ασφάλειας και αποτελεσματικότητας σε χοίρους από την ηλικία των 4 εβδομάδων και μετά, τα οποία αποδεικνύουν ότι το εμβόλιο αυτό είναι δυνατόν να αναμειχθεί με το Porcilis M Hyo.

Πρέπει επίσης να συμβουλευέστε τις πληροφορίες χρήσης του Porcilis M Hyo πριν από τη χορήγηση του αναμεμιγμένου προϊόντος.

Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα από την ταυτόχρονη χρήση του εμβολίου αυτού με οποιοδήποτε άλλο κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν, εκτός του προϊόντος που αναφέρεται παραπάνω. Η απόφαση για τη χορήγηση του εμβολίου αυτού πριν ή μετά από τη χορήγηση οποιοδήποτε άλλου κτηνιατρικού φαρμάκου, θα πρέπει να λαμβάνεται κατά περίπτωση. Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα από τη χρήση του Porcilis PRRS όταν χορηγείται αναμεμιγμένο με το Porcilis M Hyo, σε ζώα αναπαραγωγής ή κατά τη διάρκεια της κύησης.

.....

11. SPECIAL STORAGE PRECAUTIONS

.....

Μετά από την ανάμιξη με το Porcilis M Hyo: 1 ώρα (σε θερμοκρασία δωματίου).