

LISA I

**VETERINAARRAVIMI NIMETUSTE, RAVIMVORMIDE,
TUGEVUSTE, LOOMALIIKIDE, MANUSTAMISVIISIDE,
KEELUAJA, MÜÜGILOA HOIDJATE LOETELU
LIIKMESRIIKDES**

Liikmesriik/EEA	Müügiloa hoidja	Nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Näidustused	Keeluaeg
Austria	Intervet GmbH Siemensstrasse 107 1210 Wien Austria	PORCILIS M HYO	<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> tüve 11 inaktiveeritud koguraku kontsentraat: $\geq 7,0 \log_2$ Ab tiiter	Süstesuspensioon	Siga(nuumsiga)	Sigade aktiivseks immuniseerimise ks, et vähendada <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> põhjustatud kopsukahjustusi.	0 päeva
Belgia	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	PORCILIS M HYO	<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> tüve 11 inaktiveeritud koguraku kontsentraat: $\geq 7,0 \log_2$ Ab tiiter	Süstesuspensioon	Siga(nuumsiga)	Sigade aktiivseks immuniseerimise ks, et vähendada <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> põhjustatud kopsukahjustusi.	0 päeva
Küpros	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	PORCILIS M. HYO	<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> tüve 11 inaktiveeritud koguraku kontsentraat: $\geq 7,0 \log_2$ Ab tiiter	Süstesuspensioon	Siga(nuumsiga)	Sigade aktiivseks immuniseerimise ks, et vähendada <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> põhjustatud kopsukahjustusi.	0 päeva
Tšehhi	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	Porcilis M HYO	<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> tüve 11 inaktiveeritud koguraku kontsentraat: $\geq 7,0 \log_2$ Ab tiiter	Süstesuspensioon	Siga(nuumsiga)	Sigade aktiivseks immuniseerimise ks, et vähendada <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> põhjustatud kopsukahjustusi.	0 päeva

Taani	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	Porcilis M Hyo	<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> tüve 11 inaktiveeritud koguraku kontsentraat: $\geq 7,0 \log_2$ Ab tiiter	Süstesuspensioon	Siga(nuumsiga)	Sigade aktiivseks immuniseerimiseks, et vähendada <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> põhjustatud kopsukahjustusi.	0 päeva
Eesti Vabariik	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	Porcilis M Hyo	<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> tüve 11 inaktiveeritud koguraku kontsentraat: $\geq 7,0 \log_2$ Ab tiiter	Süstesuspensioon	Siga(nuumsiga)	Sigade aktiivseks immuniseerimiseks, et vähendada <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> põhjustatud kopsukahjustusi.	0 päeva
Soome	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	Porcilis M Hyo	<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> tüve 11 inaktiveeritud koguraku kontsentraat: $\geq 7,0 \log_2$ Ab tiiter	Süstesuspensioon	Siga(nuumsiga)	Sigade aktiivseks immuniseerimiseks, et vähendada <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> põhjustatud kopsukahjustusi.	0 päeva
Prantsusmaa	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	PORCILIS Mhyo	<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> tüve 11 inaktiveeritud koguraku kontsentraat: $\geq 7,0 \log_2$ Ab tiiter	Süstesuspensioon	Siga(nuumsiga)	Sigade aktiivseks immuniseerimiseks, et vähendada <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> põhjustatud kopsukahjustusi.	0 päeva

Saksamaa	Intervet Deutschland GmbH Postfach 1130 85701 Unterschleißheim Saksamaa	Porcilis M Hyo	<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> tüve 11 inaktiveeritud koguraku kontsentraat: $\geq 7,0 \log_2$ Ab tiiter	Süstesuspensioon	Siga(nuumsiga)	Sigade aktiivseks immuniseerimiseks, et vähendada <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> põhjustatud kopsukahjustusi.	0 päeva
Kreeka	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	PORCILIS M.Hyo	<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> tüve 11 inaktiveeritud koguraku kontsentraat: $\geq 7,0 \log_2$ Ab tiiter	Süstesuspensioon	Siga(nuumsiga)	Sigade aktiivseks immuniseerimiseks, et vähendada <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> põhjustatud kopsukahjustusi.	0 päeva
Ungari	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	Porcilis M Hyo	<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> tüve 11 inaktiveeritud koguraku kontsentraat: $\geq 7,0 \log_2$ Ab tiiter	Süstesuspensioon	Siga(nuumsiga)	Sigade aktiivseks immuniseerimiseks, et vähendada <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> põhjustatud kopsukahjustusi.	0 päeva
Iirimaa	Intervet Ireland Limited, Magna Drive Magna Business Park Citywest Road Dublin 24 Iirimaa	Porcilis M Hyo, suspensioon for injection	<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> tüve 11 inaktiveeritud koguraku kontsentraat: $\geq 7,0 \log_2$ Ab tiiter	Süstesuspensioon	Siga(nuumsiga)	Sigade aktiivseks immuniseerimiseks, et vähendada <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> põhjustatud kopsukahjustusi.	0 päeva

Itaalia	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer H	Porcilis M-HYO	<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> tüve 11 inaktiveeritud koguraku kontsentraat: $\geq 7,0 \log_2$ Ab tiiter	Süstesuspensioon	Siga(nuumsiga)	Sigade aktiivseks immuniseerimiseks, et vähendada <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> põhjustatud kopsukahjustusi.	0 päeva
Läti	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	PORCILIS M HYO	<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> tüve 11 inaktiveeritud koguraku kontsentraat: $\geq 7,0 \log_2$ Ab tiiter	Süstesuspensioon	Siga(nuumsiga)	Sigade aktiivseks immuniseerimiseks, et vähendada <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> põhjustatud kopsukahjustusi.	0 päeva
Leedu	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	Porcilis M Hyo	<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> tüve 11 inaktiveeritud koguraku kontsentraat: $\geq 7,0 \log_2$ Ab tiiter	Süstesuspensioon	Siga(nuumsiga)	Sigade aktiivseks immuniseerimiseks, et vähendada <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> põhjustatud kopsukahjustusi.	0 päeva
Luksemburg	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	Porcilis M. Hyo, suspension injectable	<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> tüve 11 inaktiveeritud koguraku kontsentraat: $\geq 7,0 \log_2$ Ab tiiter	Süstesuspensioon	Siga(nuumsiga)	Sigade aktiivseks immuniseerimiseks, et vähendada <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> põhjustatud kopsukahjustusi.	0 päeva

Malta	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	Porcilis M Hyo	<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> tüve 11 inaktiveeritud koguraku kontsentraat: $\geq 7,0 \log_2$ Ab tiiter	Süstesuspensioon	Siga(nuumsiga)	Sigade aktiivseks immuniseerimiseks, et vähendada <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> põhjustatud kopsukahjustusi.	0 päeva
Norra	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	PORCILIS M HYO	<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> tüve 11 inaktiveeritud koguraku kontsentraat: $\geq 7,0 \log_2$ Ab tiiter	Süstesuspensioon	Siga(nuumsiga)	Sigade aktiivseks immuniseerimiseks, et vähendada <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> põhjustatud kopsukahjustusi.	0 päeva
Poola	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	Porcilis M Hyo	<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> tüve 11 inaktiveeritud koguraku kontsentraat: $\geq 7,0 \log_2$ Ab tiiter	Süstesuspensioon	Siga(nuumsiga)	Sigade aktiivseks immuniseerimiseks, et vähendada <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> põhjustatud kopsukahjustusi.	0 päeva
Portugal	Intervet Portugal – Saúde Animal, Lda Rua Agualva dos Açores, n.º 16, 2735 – 557 Agualva-Cacém Portugal	Porcilis M hyo, suspensão para injeção	<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> tüve 11 inaktiveeritud koguraku kontsentraat: $\geq 7,0 \log_2$ Ab tiiter	Süstesuspensioon	Siga(nuumsiga)	Sigade aktiivseks immuniseerimiseks, et vähendada <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> põhjustatud kopsukahjustusi.	0 päeva

Slovakkia	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	Porcillis M.Hyo	<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> tüve 11 inaktiveeritud koguraku kontsentraat: $\geq 7,0 \log_2$ Ab tiiter	Süstesuspensioon	Siga(nuumsiga)	Sigade aktiivseks immuniseerimiseks, et vähendada <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> põhjustatud kopsukahjustusi.	0 päeva
Sloveenia	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	Porcillis M Hyo	<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> tüve 11 inaktiveeritud koguraku kontsentraat: $\geq 7,0 \log_2$ Ab tiiter	Süstesuspensioon	Siga(nuumsiga)	Sigade aktiivseks immuniseerimiseks, et vähendada <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> põhjustatud kopsukahjustusi.	0 päeva
Hispaania	POLIG. INDUSTRIAL EL MONTALVO, PARCELA 39 CARBAJOSA DE LA SAGRADA 37188 SALAMANCA Hispaania	PORCILIS Mhyo	<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> tüve 11 inaktiveeritud koguraku kontsentraat: $\geq 7,0 \log_2$ Ab tiiter	Süstesuspensioon	Siga(nuumsiga)	Sigade aktiivseks immuniseerimiseks, et vähendada <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> põhjustatud kopsukahjustusi.	0 päeva
Rootsi	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	Porcillis M Hyo	<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> tüve 11 inaktiveeritud koguraku kontsentraat: $\geq 7,0 \log_2$ Ab tiiter	Süstesuspensioon	Siga(nuumsiga)	Sigade aktiivseks immuniseerimiseks, et vähendada <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> põhjustatud kopsukahjustusi.	0 päeva

Holland	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Holland	Porcilis M Hyo	<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> tüve 11 inaktiveeritud koguraku kontsentraat: $\geq 7,0 \log_2$ Ab tiiter	Süstesuspensioon	Siga(nuumsiga)	Sigade aktiivseks immuniseerimiseks, et vähendada <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> põhjustatud kopsukahjustusi.	0 päeva
Ühendkuningriik	Intervet International B.V. represented by Intervet UK Ltd Walton Manor Walton Milton Keynes Bucks MK7 7AJ	Porcilis M Hyo, suspension for injection	<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> tüve 11 inaktiveeritud koguraku kontsentraat: $\geq 7,0 \log_2$ Ab tiiter	Süstesuspensioon	Siga(nuumsiga)	Sigade aktiivseks immuniseerimiseks, et vähendada <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> põhjustatud kopsukahjustusi.	0 päeva

II LISA

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA ALUSED MÜÜGI LUBADE MUUTMISEKS

RAVIMI PORCILIS M HYO (VT I LISA) TEADUSLIKU HINDAMISE ÜLDKOKKUVÕTE

1. Sissejuhatus

Porcilis M Hyo on immunoloogiline veterinaarravim, mis sisaldab bakterit *Mycoplasma hyopneumoniae* ja adjuvandina DL- α - tokoferoolatsetaati. Inaktiveeritud vaktsiini ravimvorm on süstesuspensioon. See on näidustatud sigadele alates 2. elunädalast. Sigu tuleb vaktsineerida kaks korda 3-nädalaste vahedega. Vaktsiini tuleb manustada lihasesse (2 ml kaela).

Müügiloa hoidja Intervet International BV esitas vastavalt komisjoni määruse (EÜ) nr 1084/2003 artiklile 6 veterinaarravimi Porcilis M Hyo müügiloa II tüüpi muudatuse taotluse, mille suhtes kehtib järgsele vastastikuse tunnustamise menetlus.

Asjaomane muudatus seisneb loas segada enne manustamist kaht vaktsiini: Porcilis PRRS ja Porcilis M Hyo. Vaktsiini Porcilis PRRS lüofiliseeritud fraktsioon (mis sisaldab elusviiruse antigeeni) viiakse ennistatud kujule Porcilis M Hyo inaktiveeritud vaktsiinis. Väljapakutud skeem, kuidas kokkusegatud tootega nuumsigu vaktsineerida, on järgmine: alates teisest elunädalast manustatakse ravimit Porcilis M Hyo, seejärel alates viiendast elunädalast ravimite Porcilis PRRS ja Porcilis M Hyo segu.

Kokkuleppe puudumise tõttu viiteliikmesriigi (Ühendkuningriik) ja ühe asjaomase liikmesriigi (Hispaania) vahel vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluse koordineerimisrühma menetluse 90. päeval suunati küsimus 2. oktoobril 2009. aastal veterinaarravimite komiteesse. Hispaania pädev asutus leidis, et kahe toote (Porcilis PRRS ja Porcilis M Hyo) kokkusegamise järgsed kvaliteedi, ohutuse ja efektiivsuse teatud aspektid ei ole piisavalt adekvaatselt põhjendatud.

2. Arutelu

2.1 Pakutud kasutamistähtaeg pärast kahe toote (Porcilis PRRS ja Porcilis M Hyo) kokkusegamist

Müügiloa hoidja on esitanud andmed PRRS-viiruse tiitrimise kohta 0, 1, 2 ja 3 tundi pärast ravimite Porcilis PRRS ning Porcilis M Hyo kokkusegamist. Tulemused näitasid, et PRRS-viiruse tiitri langus oli pärast kokkusegamist ravimiga Porcilis M Hyo piiratud ulatusega (keskmine langus 0,05 log pärast väidetavat 1-tunnist kasutamistähtaaja möödumist). Need andmed toetasid 1-tunnist kasutamistähtaega, ent puudus tulemuste korrektseks hindamiseks vajalik teave: kasutatud partiide väljastamisprotokollid ja proovi analüüsitingimuste protokoll. Et veenduda tiitri suure languse puudumises kohe pärast kokkusegamist (st hetkel $t = 0$), tuleb teada algitiitrit (või tiitrit pärast ravimi Porcilis PRRS lahustifraktsioonis ennistamist). Lisaks ei olnud teada, kas uuringud viidi läbi vaktsiinipartiidega, mille kasutustähtaeg oli lõppemas.

Porcilis M Hyo kohta esitas müügiloa hoidja andmed adjuvandi (DL- α - tokoferoolatsetaat) sisalduse, pH ja segu steriilsuse kohta pärast kahe Porcilis PRRS ravimipartii ennistamist kahe Porcilis M Hyos ravimipartiiga 3-tunnise toatemperatuuril säilitamise järel. Märgiti ka, et pärast kokkusegamist oleks tulnud analüüsida Porcilis M Hyo efektiivsust koostisainena, et välistada kvaliteedimuutust kokkusegamisel (hetkel $t = 0$) ja pärast väljapakutud kasutustähtaega.

Ravimite Porcilis PRRS ja Porcilis M Hyo kasutamise stabiilsusuuringute kohta on esitatud partii väljastamise protokollid. Müügiloa hoidja esitas andmed PRRS-i viirusetiitrite kohta kahes vaktsiini Porcilis PRRS partiiis, millest kumbki ennistati kümne Porcilis M Hyo partiiga pärast 0-, 1-, 2- ja 3-tunnist säilitamist toatemperatuuril.

Küsimusele, miks stabiilsusuuringuid ei viidud läbi säilivusaja lõpule lähenevate partiidega, vastas müügiloa hoidja, et mõju vähimale olemasolevale ja efektiivseks peetavale tiitrile puudub:

- 1) kokkusegatud toote väidetav kasutustähtaeg on 1 tund;
- 2) tiitri mõõdetav langus 1 tunni jooksul pärast avamist (6,4/6,2 TCID₅₀) on 0,12/-0,02 (keskmine 0,05), mis jääb analüüsi varieeruvuse piiridesse;
- 3) minimaalne efektiivne tiiter on 4,0 TCID₅₀;
- 4) see tähendab, et ka halvima stsenaariumi korral, kus segamiseks kasutatakse säilivusaja lõpul olevat seeriat, ei toimu väidetava 1-tunnise kasutustähtaja jooksul mingit statistiliselt olulist langust alla minimaalselt toimiva tiitri.

Mis puutub põhjendusse, miks kokkusegatud vaktsiinid ei läbinud Porcilis M Hyo koostisaine efektiivsusanalüüsi ei kohe pärast kokkusegamist ega ka pärast väljapakutud kasutustähtaja lõppemist, tõi müügiloa hoidja välja argumendi, et kokkusegatud vaktsiinides ei tehtud Porcilis M Hyo komponendi efektiivsusanalüüsi. Müügiloa hoidja märkis, et ohutus- ja efektiivsusuuringud ei ole kokkusegatud toote puhul näidanud koostoimeid, mis võivad mõjutada kokkusegatud toote efektiivsust. Suunis vajalike andmete osas stabiilsusnõuete tagamiseks veterinaarravimite kasutamisel* sätestab, et „*inaktiveeritud vaktsiinide korral, kui etteantud kasutamistähtaeg jääb ühe tööpäeva piiresse (maksimaalselt 10 tundi), on efektiivsusuuringute tegemata jätmine kasutamistähtaja stabiilsusuuringutes aktsepteeritav.*“

2.2 Põhjendus lähenemisele, mille abil näidati individuaalsete vaktsineerimiskeemide ohutust kahe toote koosmanustamisel.

Kokkusegatud toote väljapakutud vaktsineerimiskeem on järgmine:

- esimene vaktsineerimine: Porcilis M Hyo 1 nädala vanuses;
- teine vaktsineerimine: Porcilis M Hyo segatuna Porcilis PRRS-ga alates 5. elunädalast.

Müügiloa hoidja on esitanud Porcilis PRRS-i ja Porcilis M Hyo segu ohutusuuringute andmed (üksikannuse, üleannustamise ja korduvannustamise kohta) vähemalt 4 nädala vanuste sigade kohta arvestusega, et 4 täisnädalat on minimaalne soovitatav vanus kokkusegatud toote manustamiseks.

Müügiloa hoidjalt oli küsitud põhjendust, miks ei kasutatud väljapakutavat vaktsineerimiskeemi (Porcilis M Hyo 1 nädala vanuselt ja Porcilis M Hyo segatuna vaktsiiniga Porcilis PRRS 4 nädala vanuselt) kokkusegatud preparaadi ohutuse näitamiseks.

Müügiloa hoidja uuris kummagi vaktsiini üksikannuse üheaegset korduvmanustamist 14-päevaste intervallidega 4 nädala vanustel loomadel. Soovitusliku vaktsineerimiskeemi kohaselt kasutatakse ravimeid Porcilis M Hyo ja Porcilis PRRS esimest korda korraga Porcilis M Hyo teistkordsel manustamisel. See leiab aset kolm nädalat pärast esimest süsti ravimiga Porcilis M Hyo, mida manustatakse alates teisest elunädalast. Euroopa Farmakopöa ja EL-i suuniste järgi tuleb ohutusuuringutes kasutada loomi, kes on vaktsiinikomponentide antigeenide suhtes seronegatiivsed. Kõige vastuvõtlikumate loomade kasutamist peeti halvimaks stsenaariumiks. Müügiloa hoidja läbi viidud uuring vastab nendele nõuetele. Kuigi oli välja toodud, et esitatud andmed ei ole adekvaatsed põhjusel, et loomad ei saanud uuringuprotokolli järgi 1 nädala vanuses M Hyo vaktsiini eraldi ja seetõttu on kogu annustamiskeemi ohutus tõestamata, on müügiloa

* CVMP Guideline on data requirements to support in-use stability claims for veterinary vaccines (EMA/CVMP/IWP/250147/2008-CONSULTATION) - <http://www.ema.europa.eu/pdfs/vet/iwp/25014708en.pdf>

hoidja tõestanud ohutust halvima juhu stsenaariumi tingimustes, kus minimaalses vanuses ja vastuvõtlikele (seronegatiivsetele) loomadele manustati korduvalt kahte vaktsiini korraga.

2.3 Kahe toote kokkusegamisest tingitud interferentsi võimalik mõju immuunsuse kestuse efektiivsusparameetritele.

Efektiivsuse laboriuuringute ja ühe väliuuringu esitatud andmed näitasid, et kokkusegatud tootega vaktsineeritud sigade reproduktiiv-respiratoorse sündroomi viiruse vähenemine oli sarnane ainult Porcilis M Hyoga vaktsineeritud sigade reproduktiiv-respiratoorse sündroomi viiruse vähenemisega.

Müügiloa hoidja võttis arvesse immunoloogiliste veterinaarravimite koosmanustamise nõuete suunist, * mille põhjal individuaalsete toodete efektiivsusandmeid, sealhulgas immuunsuse kestust, on võimalik üle kanda nende toodete kooskasutamisel kehtivatesse tingimustesse juhul, kui on ära näidatud immunoloogilise interferentsi puudumine. Et kokkusegatud toode ei mõjuta kaitsvat immuunsust reproduktiiv-respiratoorse sündroomi viiruse suhtes, järeltas müügiloa hoidja, et ka kõik teised efektiivsusparameetrid ei muutu, mistõttu täiendavad andmed kokkusegatud toote immuunsuse kestuse põhjendamiseks ei ole vajalikud.

Müügiloa hoidja on põhjendanud, et vaktsiini Porcilis PRRS immuunsuse kestus säilib ka kahe toote kokkusegamisel. Müügiloa hoidja on mitmes nakatumise labori- ja väliuuringute abil näidanud, et üksiktoodete antav kaitsetase toodete kokkusegamisel ei muutu. Neid uuringuid võib pidada immuunvastuse ekvivalentsust tõendavaiks ja seetõttu eeldatakse, et kui immuunvastus jääb muutumatuks, ei muutu ka selle vastuse kestus. Müügiloa hoidja on näidanud, et vaktsiinide kokkusegamisel immunoloogilist interferentsi ei teki ja efektiivsus ei muutu: uuritav efektiivsusparameeter oli vireemia vähenemine (70...75%-line vähenemine kooskasutamisel ja 72...75%-line vähenemine Porcilis PRRS-i kasutamisel eraldi). Silmas tuleb pidada seda, et PRRS on multifaktoriline haigus, mistõttu kõik kliinilised tunnused ei pruugi laboriuuringutes (loomad ei puutu kokku teiste ainetega) alati väljenduda nii nagu väliuuringutes. Ei ole põhjust uskuda, et teised efektiivsusparameetrid avalduksid välitingimustes teisiti.

Sellele vaatamata tekitab müügiloa hoidja esitatud argumentatsioon mõningaid kahtlusi, et toodete kokkusegamisel jäävad monovalentsete toodete mõningad efektiivsusnõuded täitmata. Müügiloa hoidjale esitati nõue esitada täiendavaid andmeid ja põhjendus väitele, et vaktsiini Porcilis PRRS efektiivsusnõuded ja immuunsuse kestus ei muutu vaktsiini koosmanustamisel ravimiga Porcilis M Hyo. Üldist vireemia vähendamise nõuet on siiani näidatud ainult laboriuuringutes. Spetsiifilisi nõudeid nuumsigade kasvatamise parendamiseks ei ole siiani näidatud, samuti ei ole näidatud Porcilis PRRS-i immuunsuse kestust toodete koosmanustamisel. Sellele vaatamata ei ole immunoloogilise interferentsi puudumist näidatud mitte järeltuste, vaid konkreetsete nakatumiste laboriandmete põhjal, mis näitasid, et kokkusegatud toodetega ja eraldi toodetega vaktsineeritud loomade kaitsel suur erinevus puudus.

3. Kasulikkuse ja riski suhte hindamine

Kahe mainitud toote koosmanustamisel on nii praktiline põhjendus kui ka kliinilised eelised, mis viivad üldisele loomade heaolu parendamisele. Kokkusegatud vaktsiinide kasutamisstabiilsust on adekvaatselt näidatud kasutamiseks ettenähtud 1 tunni vältel, mis on piisav aeg, et vaktsineerida reaalsele olukorrale vastav arv loomi. Tagatud on vaktsiini manustamiskeemide ohutus nii individuaalsel kui ka kombineeritud kasutamisel. Ravimite Porcilis M Hyo ja Porcilis PRRS vastavad efektiivsusuuringud on näidanud, et nende koosmanustamisel puudub negatiivne mõju

* CVMP Guideline on requirements for concurrent administration of immunological veterinary medicinal products (EMA/CVMP/550/02-FINAL) - <http://www.ema.europa.eu/pdfs/vet/iwp/055002en.pdf>

efektiivsusparameetrite, st vireemia ja kopsukahjustuste taandumisele. Et konkreetse ajahetke kohta on näidatud interferentsi puudumist, jääb ka immuunsuse kestus sarnaseks varem tõestatud kestusega. Tuleb mainida, et paiksed ja süsteemsed reaktsioonid ei olnud märkimisväärsed (kergekujulised ja esinesid väikesel osal loomadest) ning olid kooskõlas reaktsioonidega, mida võis täheldada ka vaktsiinide eraldi kasutamisel. Seega tuleb üldist kasulikkuse ja riski suhet hinnata positiivseks.

MÜÜGILUBADE MUUTMISE ALUSED

Arvestades, et:

- veterinaarravimite komitee oli arvamisel, et esitatud andmed tõendavad kokkusegatud toote stabiilsust kuni 1 tunni jooksul pärast segamist, nagu on väidetud ravimi omaduste kokkuvõttes;
- veterinaarravimite komitee leidis, et esitatud andmetega on piisavalt tõendatud kokkusegatud vaktsiini *Mycoplasma hyopneumoniae* koostisosa ohutus ja efektiivsus,

soovitas veterinaarravimite komitee muuta Porcilis M Hyo ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) müügiloa. Ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe asjakohastes lõikudes tehtavad muudatused on loetletud III lisas.

LISA III

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÖTTE JA PAKENDI INFOLEHE MUUTUSED

MUUTUSED, MIS PEAVAD OLEMA SISSE VIIDUD RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÖTETE VASTAVATESSE OSADESSE

4.6 Kõrvaltoimed (sagedus ja tõsidus)

Võib tekkida mööduv kehatemperatuuri tõus 0,3°C ja mõnedel sigadel kuni 2°C 1...2 päeva jooksul pärast vaktsineerimist. Seisund normaliseerub sigadel järgmiseks päevaks. Süstekohal võib tekkida kuni 14 päeva jooksul mööduv turse/punetus (maks. diameeter 5 cm). Üksikutel juhtudel võib tekkida ülitundlikkus.

4.8 Koostoimed teiste ravimitega ja teised koostoimed

Andmed vaktsiini ohutuse ja efektiivsuse kohta on saadaval üle 4 nädala vanuste sigade kohta, mis tõestavad, et vaktsiini tohib kokku segada Porcilis PRRS` iga.

Enne kokku segatud preparaadi manustamist tuleb tutvuda Porcilis PRRS` I tootealase kirjandusega.

Andmed antud vaktsiini ohutuse ja efektiivsuse kohta selle kasutamisel koos teiste veterinaarravimitega puuduvad, välja arvatud eespool nimetatud preparaadiga. Seetõttu tuleb selle vaktsiini kasutamine, enne või pärast ükskõik millist veterinaarravimit, otsustada igal erineval juhul eraldi. Puuduvad andmed Porcilis M Hyo kasutamise ohutuse ja efektiivsuse kohta segatuna Porcilis PRRS` iga suguloomadel või tiinuse ajal.

4.9 Annustamine ja manustamisviis

Intramuskulaarne manustamine sigadele 2 ml looma kohta kaela kõrvatagusesse piirkonda

Vaktsineerimisskeem:

Vaktsineerida sigu kaks korda kolmenädalase intervalliga. Esimese süsti võib manustada alates 1. elunädalast.

Samaaegsel kasutamisel koos Porcilis PRRS` iga nuumsigadele alates 4. elunädalast (3 nädalat pärast esimest manustamist) võib vaktsiini kasutada lahustamiseks vahetult enne vaktsineerimist. Sealjuures tuleb kasutada järgnevat juhendit:

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

Ühekordne doos (2 ml) Porcilis M Hyo` d segatuna Porcilis PRRS` iga manustatakse intramuskulaarselt kaela.

Enne tarvitamist lasta vaktsiinil soojeneda toatemperatuurini (15...25°C) ja loksutada hoolikalt enne kasutamist.

Kasutada sterilised süstlaid ja nõelu.

Vältida nakkuse sisseviimist.

6.2 Sobimatus

Mitte segada teiste veterinaarravimitega, välja arvatud Porcilis PRRS` iga.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

Pärast avamist: 3 tundi

Pärast segamist Porcilis PRRS` iga: 1 tund (toatemperatuuril)

MUUDATUSED, MIS PEAVAD OLEMA SISSE VII DUD PAKENDI INFOLEHE VASTAVATESSE OSADESSE

6. KÕRVALTOIMED

.....

Üksikutel juhtudel võib tekkida ülitundlikkus.

8. ANNUSTAMINE LOOMALIIGITI, MANUSTAMISTEE(D) JA -MEETOD

.....

Samaaegsel kasutamisel koos Porcilis PRRS` iga nuumsigadele alates 4. elunädalast (3 nädalat pärast esimest manustamist) võib vaktsiini kasutada lahustamiseks vahetult enne vaktsineerimist. Sealjuures tuleb kasutada järgnevat juhendit:

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

Ühekordne doos (2 ml) Porcilis M Hyo` d segatuna Porcilis PRRS` iga manustatakse intramuskulaarselt kaela.

9. SOOVITUSED ÕIGE MANUSTAMISVIISI OSAS

.....

Andmed vaktsiini ohutuse ja efektiivsuse kohta on saadaval üle 4 nädala vanuste sigade kohta, mis tõestavad, et vaktsiini tohib kokku segada Porcilis PRRS` iga.

Enne kokku segatud preparaadi manustamist tuleb tutvuda Porcilis PRRS` i tootealase kirjandusega.

Andmed antud vaktsiini ohutuse ja efektiivsuse kohta selle kasutamisel koos teiste veterinaarravimitega puuduvad, välja arvatud eespool nimetatud preparaadiga. Seetõttu tuleb selle vaktsiini kasutamine, enne või pärast ükskõik millist veterinaarravimit, otsustada igal erineval juhul eraldi. Puuduvad andmed Porcilis M Hyo kasutamise ohutuse ja efektiivsuse kohta segatuna Porcilis PRRS` iga suguloomadel või tiinuse ajal.

11. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

.....

Pärast segamist Porcilis PRRS` iga: 1 tund (toatemperatuuril)