

ANEKS I

**LISTA NAZW, POSTACI FARMACEUTYCZNYCH, MOCY
PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO,
GATUNKÓW ZWIERZĄT, DRÓG PODANIA, OKRES
KARENCCI, PODMIOTÓW ODPOWIEDZIALNYCH W
KRAJACH CZŁONKOWSKICH**

Kraj członkowski / EEA	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa produktu	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Wskazania	Okres karencji
Austria	Intervet GmbH Siemensstrasse 107 1210 Wien Austria	PORCILIS M HYO	Inaktywowany koncentrat całych komórek <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> szczep 11: $\geq 7,0 \log_2$ miana Ab	Zawiesina do wstrzykiwań	Świnie (tuczniki)	Czynne uodpornianie świń w celu ograniczenia uszkodzeń płuc związanych z zakażeniem <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Zero dni
Belgia	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	PORCILIS M HYO	Inaktywowany koncentrat całych komórek <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> szczep 11: $\geq 7,0 \log_2$ miana Ab	Zawiesina do wstrzykiwań	Świnie (tuczniki)	Czynne uodpornianie świń w celu ograniczenia uszkodzeń płuc związanych z zakażeniem <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Zero dni
Cypr	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	PORCILIS M. HYO	Inaktywowany koncentrat całych komórek <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> szczep 11: $\geq 7,0 \log_2$ miana Ab	Zawiesina do wstrzykiwań	Świnie (tuczniki)	Czynne uodpornianie świń w celu ograniczenia uszkodzeń płuc związanych z zakażeniem <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Zero dni

Republika Czeska	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M HYO	Inaktywowany koncentrat całych komórek <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> szczep 11: $\geq 7,0 \log_2$ miana Ab	Zawiesina do wstrzykiwań	Świnie (tuczniki)	Czynne uodpornianie świń w celu ograniczenia uszkodzeń płuc związanych z zakażeniem <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Zero dni
Dania	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M Hyo	Inaktywowany koncentrat całych komórek <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> szczep 11: $\geq 7,0 \log_2$ miana Ab	Zawiesina do wstrzykiwań	Świnie (tuczniki)	Czynne uodpornianie świń w celu ograniczenia uszkodzeń płuc związanych z zakażeniem <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Zero dni
Estonia	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M Hyo	Inaktywowany koncentrat całych komórek <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> szczep 11: $\geq 7,0 \log_2$ miana Ab	Zawiesina do wstrzykiwań	Świnie (tuczniki)	Czynne uodpornianie świń w celu ograniczenia uszkodzeń płuc związanych z zakażeniem <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Zero dni

Finlandia	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M Hyo	Inaktywowany koncentrat całych komórek <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> szczep 11: \geq 7,0 log ₂ miana Ab	Zawiesina do wstrzykiwań	Świnie (tuczniki)	Czynne uodpornianie świń w celu ograniczenia uszkodzeń płuc związanych z zakażeniem <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Zero dni
Francja	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	PORCILIS Mhyo	Inaktywowany koncentrat całych komórek <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> szczep 11: \geq 7,0 log ₂ miana Ab	Zawiesina do wstrzykiwań	Świnie (tuczniki)	Czynne uodpornianie świń w celu ograniczenia uszkodzeń płuc związanych z zakażeniem <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Zero dni
Niemcy	Intervet Deutschland GmbH Postfach 1130 85701 Unterschleißheim Germany	Porcilis M Hyo	Inaktywowany koncentrat całych komórek <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> szczep 11: \geq 7,0 log ₂ miana Ab	Zawiesina do wstrzykiwań	Świnie (tuczniki)	Czynne uodpornianie świń w celu ograniczenia uszkodzeń płuc związanych z zakażeniem <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Zero dni

Grecja	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	PORCILIS M.Hyo	Inaktywowany koncentrat całych komórek <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> szczep 11: \geq 7,0 log ₂ miana Ab	Zawiesina do wstrzykiwań	Świnie (tuczniki)	Czynne uodpornianie świń w celu ograniczenia uszkodzeń płuc związanych z zakażeniem <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Zero dni
Węgry	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M Hyo	Inaktywowany koncentrat całych komórek <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> szczep 11: \geq 7,0 log ₂ miana Ab	Zawiesina do wstrzykiwań	Świnie (tuczniki)	Czynne uodpornianie świń w celu ograniczenia uszkodzeń płuc związanych z zakażeniem <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Zero dni
Irlandia	Intervet Ireland Limited, Magna Drive Magna Business Park Citywest Road Dublin 24 Ireland	Porcilis M Hyo, suspension for injection	Inaktywowany koncentrat całych komórek <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> szczep 11: \geq 7,0 log ₂ miana Ab	Zawiesina do wstrzykiwań	Świnie (tuczniki)	Czynne uodpornianie świń w celu ograniczenia uszkodzeń płuc związanych z zakażeniem <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Zero dni

Włochy	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porsilis M-HYO	Inaktywowany koncentrat całych komórek <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> szczep 11: $\geq 7,0 \log_2$ miana Ab	Zawiesina do wstrzykiwań	Świnie (tuczniki)	Czynne uodpornianie świń w celu ograniczenia uszkodzeń płuc związanych z zakażeniem <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Zero dni
Łotwa	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	PORCILIS M HYO	Inaktywowany koncentrat całych komórek <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> szczep 11: $\geq 7,0 \log_2$ miana Ab	Zawiesina do wstrzykiwań	Świnie (tuczniki)	Czynne uodpornianie świń w celu ograniczenia uszkodzeń płuc związanych z zakażeniem <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Zero dni
Litwa	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M Hyo	Inaktywowany koncentrat całych komórek <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> szczep 11: $\geq 7,0 \log_2$ miana Ab	Zawiesina do wstrzykiwań	Świnie (tuczniki)	Czynne uodpornianie świń w celu ograniczenia uszkodzeń płuc związanych z zakażeniem <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Zero dni

Luksemburg	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M. Hyo, suspension injectable	Inaktywowany koncentrat całych komórek <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> szczep 11: \geq 7,0 log ₂ miana Ab	Zawiesina do wstrzykiwań	Świnie (tuczniki)	Czynne uodpornianie świń w celu ograniczenia uszkodzeń płuc związanych z zakażeniem <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Zero dni
Malta	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M Hyo	Inaktywowany koncentrat całych komórek <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> szczep 11: \geq 7,0 log ₂ miana Ab	Zawiesina do wstrzykiwań	Świnie (tuczniki)	Czynne uodpornianie świń w celu ograniczenia uszkodzeń płuc związanych z zakażeniem <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Zero dni
Norwegia	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	PORCILIS M HYO	Inaktywowany koncentrat całych komórek <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> szczep 11: \geq 7,0 log ₂ miana Ab	Zawiesina do wstrzykiwań	Świnie (tuczniki)	Czynne uodpornianie świń w celu ograniczenia uszkodzeń płuc związanych z zakażeniem <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Zero dni

Polska	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M Hyo	Inaktywowany koncentrat całych komórek <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> szczep 11: $\geq 7,0 \log_2$ miana Ab	Zawiesina do wstrzykiwań	Świnie (tuczniki)	Czynne uodpornianie świń w celu ograniczenia uszkodzeń płuc związanych z zakażeniem <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Zero dni
Portugalia	Intervet Portugal – Saúde Animal, Lda Rua Agualva dos Açores, n.º 16, 2735 – 557 Agualva- Cacém Portugal	Porcilis M hyo, suspensão para injecção	Inaktywowany koncentrat całych komórek <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> szczep 11: $\geq 7,0 \log_2$ miana Ab	Zawiesina do wstrzykiwań	Świnie (tuczniki)	Czynne uodpornianie świń w celu ograniczenia uszkodzeń płuc związanych z zakażeniem <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Zero dni
Słowacja	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcillis M.Hyo	Inaktywowany koncentrat całych komórek <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> szczep 11: $\geq 7,0 \log_2$ miana Ab	Zawiesina do wstrzykiwań	Świnie (tuczniki)	Czynne uodpornianie świń w celu ograniczenia uszkodzeń płuc związanych z zakażeniem <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Zero dni

Słowenia	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M Hyo	Inaktywowany koncentrat całych komórek <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> szczep 11: $\geq 7,0 \log_2$ miana Ab	Zawiesina do wstrzykiwań	Świnie (tuczniki)	Czynne uodpornianie świń w celu ograniczenia uszkodzeń płuc związanych z zakażeniem <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Zero dni
Hiszpania	POLIG. INDUSTRIAL EL MONTALVO, PARCELA 39 CARBAJOSA DE LA SAGRADA 37188 SALAMANCA Spain	PORCILIS Mhyo	Inaktywowany koncentrat całych komórek <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> szczep 11: $\geq 7,0 \log_2$ miana Ab	Zawiesina do wstrzykiwań	Świnie (tuczniki)	Czynne uodpornianie świń w celu ograniczenia uszkodzeń płuc związanych z zakażeniem <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Zero dni
Szwecja	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M Hyo	Inaktywowany koncentrat całych komórek <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> szczep 11: $\geq 7,0 \log_2$ miana Ab	Zawiesina do wstrzykiwań	Świnie (tuczniki)	Czynne uodpornianie świń w celu ograniczenia uszkodzeń płuc związanych z zakażeniem <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Zero dni

Holandia	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M Hyo	Inaktywowany koncentrat całych komórek <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> szczep 11: \geq 7,0 log ₂ miana Ab	Zawiesina do wstrzykiwań	Świnie (tuczniki)	Czynne uodpornianie świń w celu ograniczenia uszkodzeń płuc związanych z zakażeniem <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Zero dni
Zjednoczone Królestwo	Intervet International B.V. represented by Intervet UK Ltd Walton Manor Walton Milton Keynes Bucks MK7 7AJ	Porcilis M Hyo, suspension for injection	Inaktywowany koncentrat całych komórek <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> szczep 11: \geq 7,0 log ₂ miana Ab	Zawiesina do wstrzykiwań	Świnie (tuczniki)	Czynne uodpornianie świń w celu ograniczenia uszkodzeń płuc związanych z zakażeniem <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Zero dni

ANEKS II

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY DO WPROWADZENIA ZMIANY W POZWOLENIACH NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

OGÓLNE PODSUMOWANIE OCENY NAUKOWEJ PREPARATU PORCILIS M HYO (ZOB. ANEKS I)

1. Wprowadzenie

Porcilis M Hyo to immunologiczny weterynaryjny produkt leczniczy zawierający *Mycoplasma hyopneumoniae* i octan dl- α -tokoferolu jako adiuwant. Inaktywowana szczepionka ma postać zawiesiny do wstrzykiwań. Preparat jest wskazany u świń tucznych w wieku od 1 tygodnia. Świnie należy zaszczepić dwukrotnie w odstępie 3-tygodniowym. Preparat podaje się domięśniowo (2 ml w mięsień szyi).

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, firma Intervet International BV, złożył wniosek o przeprowadzenie procedury wzajemnego uznania dotyczący wprowadzenia zmiany typu II do pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla weterynaryjnego produktu leczniczego Porcilis M Hyo na mocy art. 6 rozporządzenia Komisji (WE) nr 1084/2003.

Omawiana zmiana dotyczy dopuszczenia zmieszania przed podaniem dwóch szczepionek, Porcilis PRRS i Porcilis M Hyo. Liofilizowana frakcja szczepionki Porcilis PRRS (zawierająca antygen żywego wirusa) miałyby być rozcieńczana w inaktywowanej szczepionce Porcilis M Hyo. Proponowany schemat szczepienia świń tucznych za pomocą zmieszanego produktu to: najpierw podanie szczepionki Porcilis M Hyo po ukończeniu 1 tygodnia życia, a następnie podanie szczepionki Porcilis PRRS zmieszanej ze szczepionką Porcilis M Hyo w wieku od 4 tygodni.

Wobec braku porozumienia pomiędzy referencyjnym państwem członkowskim (jako referencyjne państwo członkowskie w imieniu Francji działała Wielka Brytania w ramach ustaleń dotyczących podziału prac), a jednym z zainteresowanych państw członkowskich (Hiszpania), w 90. dniu procedury CMDv, w dniu 2 października 2009 r. sprawę przekazano do CVMP. Właściwy organ krajowy w Hiszpanii zgłosił zastrzeżenie, że niektóre kwestie dotyczące jakości, bezpieczeństwa i skuteczności po zmieszaniu dwóch produktów (szczepionki Porcilis PRRS i szczepionki Porcilis M Hyo) nie zostały w odpowiedni sposób uzasadnione.

2. Omówienie

2.1 Proponowany okres ważności po zmieszaniu dwóch produktów (szczepionki Porcilis PRRS i szczepionki Porcilis M Hyo)

Podmiot odpowiedzialny przedstawił dane dotyczące miana wirusa PRRS po zmieszaniu szczepionek Porcilis PRRS i Porcilis M Hyo po 0, 1, 2 i 3 godzinach. Wyniki wskazały, że po zmieszaniu ze szczepionką Porcilis M Hyo dochodzi do niewielkiego spadku miana wirusa PRRS (średni spadek po proponowanym okresie ważności po przygotowaniu równym 1 godzinę wyniósł 0,05 log). Mogłoby to stanowić poparcie dla okresu ważności po przygotowaniu wynoszącego 1 godzinę, gdyby nie brak informacji niezbędnych do właściwej oceny tych wyników: nie przedstawiono protokołów zwolnienia serii dla zastosowanych serii ani protokołów zawierających warunki badania. Uznano, że znajomość miana wirusa w momencie zwolnienia serii (lub po rozcieńczeniu szczepionki Porcilis PRRS we frakcji rozpuszczalnika) jest istotna dla potwierdzenia, że bezpośrednio po zmieszaniu szczepionek (tj. w $t=0$) nie dochodzi do istotnego spadku miana. Ponadto nie było wiadomo, czy w badaniach wykorzystano serie szczepionek o zbliżającym się ku końcowi okresie ważności.

W odniesieniu do szczepionki Porcilis M Hyo podmiot odpowiedzialny przedstawił dane dotyczące zawartości adiuwantu (octanu dl- α -tokoferolu), pH i sterylności mieszaniny po rozcieńczeniu dwóch serii szczepionki Porcilis PRRS w dwóch seriach szczepionki Porcilis M Hyo po przechowywaniu przez 3 godziny w temperaturze pokojowej. Ponadto uznano, że należało przeprowadzić analizę mocy składowej Porcilis M Hyo po zmieszaniu w celu wykluczenia oddziaływań jakościowych bezpośrednio po zmieszaniu (w $t=0$) i po upływie proponowanego okresu ważności po przygotowaniu.

Przedstawiono protokoły zwolnienia serii dla szczepionki Porcilis PRRS i szczepionki Porcilis M Hyo zastosowanych w badaniach do oceny stabilności po przygotowaniu. Podmiot odpowiedzialny przedstawił dane dotyczące mian wirusa PRRS z dwóch serii szczepionki Porcilis PRRS zmieszanych z dwiema seriami szczepionki Porcilis M Hyo po 0, 1, 2 i 3 godzinach przechowywania w temperaturze pokojowej.

W odniesieniu do przyczyny, dla której nie przeprowadzono badań stabilności z seriami o zbliżającym się ku końcowi okresie ważności, podmiot odpowiedzialny wyjaśnił, że nie ma to wpływu na obecnie ustalone minimalne miano o potwierdzonej skuteczności:

- 1) proponowany okres ważności po przygotowaniu dla produktu zmieszanego wynosi 1 godzinę;
- 2) wyraźny spadek miana w ciągu 1 godziny z miana po uwolnieniu (6,4/6,2 TCID₅₀) wynosi 0,12/-0,02 (średnio 0,05), co mieści się w zakresie zmienności badania;
- 3) minimalne skuteczne miano wynosi 4,0 TCID₅₀;
- 4) oznacza to, że nawet w przypadku najgorszego scenariusza, kiedy do zmieszania zostanie użyta seria pod koniec okresu ważności, w czasie proponowanego okresu ważności po przygotowaniu wynoszącego 1 godzinę nie dojdzie do statystycznie istotnego spadku miana wirusa poniżej minimalnego poziomu.

W uzasadnieniu przyczyny, dla której nie przeprowadzono testu mocy składowej Porcilis M Hyo w zmieszanych szczepionkach, zarówno bezpośrednio po zmieszaniu, jak i po proponowanym okresie ważności po przygotowaniu, podmiot odpowiedzialny stwierdził, iż wykazując bezpieczeństwo i skuteczność w badaniach z zastosowaniem zmieszanego produktu wykazano brak interakcji w obrębie mieszaniny, które miałyby wpływ na moc zmieszanych produktów. Dlatego też nie przeprowadzono testów mocy dla składowej Porcilis M Hyo w zmieszanych szczepionkach. Wytyczne dotyczące danych wymaganych na poparcie stabilności po przygotowaniu dla szczepionek weterynaryjnych* stanowią: „W przypadku szczepionek inaktywowanych, jeśli proponowany okres ważności po przygotowaniu mieści się w okresie 1 dnia pracy (maksymalnie 10 godzin), akceptuje się pominięcie testów mocy w badaniu stabilności do ustalenia okresu ważności po przygotowaniu”.

* CVMP Guideline on data requirements to support in-use stability claims for veterinary vaccines (Wytyczne CVMP dotyczące danych wymaganych na poparcie zakładanej stabilności po przygotowaniu dla szczepionek weterynaryjnych) (EMA/CVMP/IWP/250147/2008-KONSULTACJA) – <http://www.ema.europa.eu/pdfs/vet/iwp/25014708en.pdf>

2.2 Uzasadnienie dotyczące sposobu postępowania w celu wykazania bezpieczeństwa poszczególnych schematów szczepienia z równoczesnym podawaniem obu produktów

Proponowany schemat szczepienia dla produktu zmieszanego to:

- pierwsze szczepienie: szczepionka Porcilis M Hyo w wieku 1 tygodnia;
- drugie szczepienie: szczepionka Porcilis M Hyo zmieszana ze szczepionką Porcilis PRRS w wieku od 4 tygodni.

Podmiot odpowiedzialny przedstawił dane z badań dotyczących oceny bezpieczeństwa (po podaniu dawki pojedynczej, przedawkowaniu, po podaniu dawki wielokrotnej), począwszy od 4 tygodnia życia, w których stosowano szczepionkę Porcilis PRRS zmieszaną ze szczepionką Porcilis M Hyo, uznając, że 4 tygodnie to najmłodszy wiek zalecany do podania zmieszanego produktu.

Zwrócono się do podmiotu odpowiedzialnego o uzasadnienie, dlaczego nie zastosowano proponowanego schematu szczepienia (szczepionka Porcilis M Hyo i w wieku 1 tygodnia i szczepionka Porcilis M Hyo zmieszana ze szczepionką Porcilis PRRS w wieku 4 tygodni) dla wykazania bezpieczeństwa podawania zmieszanego produktu.

Podmiot odpowiedzialny zbadał wielokrotne równoczesne podanie pojedynczych dawek każdej szczepionki w odstępie 14 dni u zwierząt w wieku 4 tygodni. Zgodnie z zalecanym schematem szczepienia szczepionki Porcilis M Hyo i Porcilis PRRS po raz pierwszy są stosowane równocześnie przy drugim podaniu szczepionki Porcilis M Hyo. Ma to miejsce w trzy tygodnie po pierwszym podaniu szczepionki Porcilis M Hyo, które wykonuje się po ukończeniu 1 tygodnia życia. Zatem najmłodszy wiek, w którym równocześnie podaje się oba produkty, to 4 tygodnie życia. Zgodnie z Farmakopeą Europejską i wytycznymi UE wymagane są badania bezpieczeństwa z udziałem zwierząt seronegatywnych w stosunku do antygenów składników szczepionki. Zostało to uznane za najgorszy możliwy scenariusz z udziałem najbardziej wrażliwych zwierząt. Podmiot odpowiedzialny spełnił te wymogi przy projektowaniu tego badania. Pomimo, iż sugerowano, że przedstawione dane nie są odpowiednie – ponieważ w projekcie badania zwierzęta nie otrzymały pojedynczego szczepienia M Hyo w wieku 1 tygodnia, nie udowodniono zatem bezpieczeństwa całego schematu szczepienia – podmiot odpowiedzialny udowodnił najgorszy przypadek równoczesnego podawania dawki wielokrotnej dwóch szczepionek u wrażliwych zwierząt (seronegatywnych) w najmłodszym wieku.

2.3 Możliwy wpływ oddziaływań wywołanych zmieszczeniem dwóch produktów na parametr skuteczności – czas trwania odporności

Przedstawiono dane z badań skuteczności przeprowadzonych w warunkach laboratoryjnych oraz z jednego badania terenowego, które wskazują, że zmniejszenie punktacji zmian płucnych u świń zaszczepionych produktem zmieszonym jest podobne do zmniejszenia punktacji zmian płucnych u świń zaszczepionych samą szczepionką Porcilis M Hyo.

Podmiot odpowiedzialny uznał, że zgodnie z „Guideline on requirements for concurrent administration of immunological veterinary medicinal products” (Wytyczne dotyczące wymagań w przypadku jednoczesnego podawania immunologicznych weterynaryjnych

produktów leczniczych)*, dane dotyczące skuteczności poszczególnych produktów, w tym czas trwania odporności, mogą zostać zastosowane w odniesieniu do ich jednoczesnego stosowania pod warunkiem wykazania braku oddziaływań immunologicznych. Ponieważ odporność chroniąca przed zmianami płucnymi nie zmienia się w wyniku podania zmieszanych szczepionek, podmiot odpowiedzialny uznał, że wszystkie pozostałe parametry skuteczności pozostaną również niezmienione. Dodatkowe dane na poparcie czasu trwania odporności przy podaniu produktu zmieszanego nie są więc potrzebne.

Podmiot odpowiedzialny uzasadnił, że obecnie uznawany czas trwania odporności w przypadku szczepionki Porcilis PRRS pozostaje aktualny w przypadku mieszania dwóch produktów. W wielu laboratoryjnych badaniach prowokacji i w badaniach terenowych podmiot odpowiedzialny wykazał, że stopień ochrony uzyskany poprzez szczepienie oddzielnymi produktami nie zmienił się w wyniku mieszania dwóch produktów. Można to uznać za wykazanie równoważnej odpowiedzi immunologicznej, a skoro odpowiedź immunologiczna pozostaje niezmieniona w jednym punkcie czasowym, to nie należy zakładać, że czas trwania tej odpowiedzi będzie w jakikolwiek sposób się różnił. Poprzez zbadanie jednego parametru skuteczności, zmniejszenia wiremii (zmniejszenie 70–75% po podaniu równoczesnym i zmniejszenie 72–75% po podaniu samej szczepionki Porcilis PRRS) podmiot odpowiedzialny udowodnił brak oddziaływań immunologicznych po zmieszaniu szczepionek, skutkiem czego jest utrzymanie takiego samego poziomu skuteczności. Należy zauważyć, że PRRS jest schorzeniem wieloczynnikowym, a zatem w badaniach przeprowadzanych w warunkach laboratoryjnych (zwierzęta wolne od innych czynników) nie zawsze występują wszystkie objawy kliniczne obserwowane w badaniach terenowych. Nie ma powodu, aby twierdzić, że w warunkach terenowych będą miały miejsce innego rodzaju wpływy na inne parametry skuteczności.

Dotychczasowa argumentacja przedstawiona przez podmiot odpowiedzialny wzbudza jednak obawy, że poprzez mieszanie produktów niektóre założenia skuteczności dla monowalentnych produktów mogą nie zostać osiągnięte. Podmiot odpowiedzialny otrzymał zalecenie przedstawienia danych i uzasadnienia, że zakładana skuteczność i czas trwania odporności dla szczepionki Porcilis PRRS nie ulegną zmianie wskutek podania tej szczepionki zmieszanej ze szczepionką Porcilis M Hyo. Ogólną tendencję do zmniejszenia wiremii wykazano jedynie w warunkach laboratoryjnych. Nie wykazano specjalnych wyników u świń tucznych w postaci poprawy wyników hodowli. Nie udowodniono również czasu trwania odporności w przypadku szczepionki Porcilis PRRS przy podaniu równoczesnym. Niemniej jednak brak oddziaływań immunologicznych nie został przeniesiony, ale został wyraźnie wykazany na podstawie przeprowadzonych laboratoryjnych badań prowokacji, w których wykazano, że nie ma istotnych różnic w ochronie pomiędzy zwierzętami zaszczepionymi produktami zmieszanymi a zwierzętami zaszczepionymi oddzielnymi produktami.

3. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Istnieją zarówno przyczyny praktyczne, jak i korzyści kliniczne wynikające z łącznego podawania tych dwóch produktów, które prowadzi do ogólnej poprawy dobrostanu zwierząt. Stabilność zmieszanych szczepionek została w odpowiedni sposób wykazana w okresie

* Guideline on requirements for concurrent administration of immunological veterinary medicinal products (Wytyczne CVMP dotyczące wymagań w przypadku jednoczesnego podawania immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych) (EMA/CVMP/550/02-WERSJA OSTATECZNA) – <http://www.ema.europa.eu/pdfs/vet/iwp/055002en.pdf>

wynoszącym 1 godzinę po przygotowaniu, który jest wystarczający do zaszczepienia liczby zwierząt odpowiadającej realnym warunkom. Udowodniono bezpieczeństwo schematu leczenia zarówno oddzielnymi szczepionkami, jak i ich mieszaniną. W badaniach skuteczności z zastosowaniem odpowiednich badań prowokacji dla szczepionki Porcilis M Hyo i szczepionki Porcilis PRRS wykazano, że równoczesne podanie nie wpływa na parametry skuteczności, takie jak zmniejszenie wirerii i zmniejszenie zmian w płucach. Biorąc pod uwagę, że wykazano brak interakcji, specyficzny punkt czasowy określający czas trwania odporności jest taki sam, jak ten udowodniony pierwotnie. Należy zwrócić uwagę, że reakcje miejscowe i ogólnoustrojowe były nieistotne (łagodne i obserwowane u znikomego odsetka zwierząt) i takie same, jak te obserwowane podczas oddzielnego stosowania szczepionek. Tak więc ogólna równowaga korzyści do ryzyka została uznana za korzystną.

PODSTAWY DO WPROWADZENIA ZMIANY W POZWOLENIACH NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zważywszy, że:

- CVMP uznał, że przedstawione dane potwierdzają stabilność zmieszanego produktu do 1 godziny po zmieszaniu, proponowaną w charakterystyce produktu leczniczego;
- CVMP uznał, że przedstawione badania w wystarczający sposób potwierdzają bezpieczeństwo i skuteczność zmieszanej szczepionki w odniesieniu do składowej *Mycoplasma hyopneumoniae*;

CVMP zalecił wprowadzenie zmiany w pozwoleniach na dopuszczenie do obrotu dla preparatu Porcilis M Hyo pod różnymi nazwami (zob. Aneks I). Zmiany do wprowadzenia w odpowiednich punktach charakterystyki produktu leczniczego i ulotki informacyjnej przedstawiono w Aneksie III.

ANEKS III

ZMIANY CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU I ULOTKI

ZMIANY, KTÓRE NALEŻY WPROWADZIĆ W ODPOWIEDNICH PUNKTACH CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU

4.6 Działania niepożądane (częstotliwość i stopień nasilenia)

W 1-2 dni po szczepieniu może występować wzrost temperatury wewnętrznej ciała, sięgający średnio około 0,3 °C; u niektórych świń do 2,0 °C. Stan zwierząt wraca do normy następnego dnia. W miejscu wstrzyknięcia może pojawić się przejściowy obrzęk/zaczerwienienie (do 5 cm średnicy) zanikający w ciągu, maksymalnie, 14 dni. W pojedynczych przypadkach mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości.

4.8 Interakcje z innymi produktami leczniczymi lub inne rodzaje interakcji

Dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności u świń w wieku co najmniej 4 tygodni wskazują że ta szczepionka może być mieszana z Porcilis PRRS.

Przed podaniem wymieszanych produktów należy zapoznać się także z literaturą produktu Porcilis PRRS.

Brak dostępnych informacji dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności tej szczepionki stosowanej jednocześnie z innym produktem leczniczym weterynaryjnym oprócz produktów wymienionych powyżej. Dlatego decyzja o zastosowaniu tej szczepionki przed lub po podaniu innego produktu leczniczego weterynaryjnego powinna być podejmowana indywidualnie. Brak dostępnych informacji dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności Porcilis M hyo wymieszanej z Porcilis PRRS u zwierząt zarodowych lub w ciąży.

4.9 Dawkowanie i droga(i) podawania

Wstrzykiwać domięśniowo 2 ml w szyję w okolicę za małżowiną uszną.

Schemat szczepienia:

Świnie należy szczepić dwukrotnie z zachowaniem odstępu 3 tygodni. Pierwszą dawkę można podawać od osiągnięcia wieku 1 tygodnia.

Do łącznego stosowania z Porcilis PRRS u tuczników od 4 tygodnia (3 tygodnie po primingu) szczepionka Porcilis M hyo może być stosowana do rozpuszczania Porcilis PRRS bezpośrednio przed szczepieniem.

Należy stosować się do niniejszych zaleceń:

Porcilis PRRS		Porcilis M hyo
10 dawek	+	20 ml
25 dawek	+	50 ml
50 dawek	+	100 ml
100 dawek	+	200 ml

Pojedyncza dawka (2 ml) Porcilis M hyo wymieszanego z Porcilis PRRS jest podawana domięśniowo w szyję.

Przed zastosowaniem, należy umożliwić szczepionce osiągnięcie temperatury pokojowej (15-25°C) oraz wstrząsnąć energicznie przed użyciem.

Stosować sterylne strzykawki i igły.

Unikać zanieczyszczenia.

6.2 Główne niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać z innymi produktami leczniczymi weterynaryjnymi z wyjątkiem Porcilis PRRS.

6.3 Okres ważności

Okres ważności produktu leczniczego weterynaryjnego zapakowanego do sprzedaży: 3 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego: 3 godziny

Po wymieszaniu z Porcilis PRRS: 1 godzina (w temperaturze pokojowej)

ZMIANY, KTÓRE NALEŻY WPROWADZIĆ W ODPOWIEDNICH SEKCJACH ULOTKI

6. DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

.....

W pojedynczych przypadkach mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości.

8. DAWKOWANIE DLA KAŻDEGO GATUNKU, DROGA (-I) I SPOSÓB PODANIA

.....

Do łącznego stosowania z Porcilis PRRS u tuczników od 4 tygodnia (3 tygodnie po primingu) szczepionka Porcilis M hyo może być stosowana do rozpuszczania Porcilis PRRS bezpośrednio przed szczepieniem.

Należy stosować się do niniejszych zaleceń:

Porcilis PRRS Porcilis M hyo

10 dawek + 20 ml

25 dawek + 50 ml

50 dawek + 100 ml

100 dawek + 200 ml

Pojedyncza dawka (2 ml) Porcilis M hyo wymieszanego z Porcilis PRRS jest podawana domięśniowo w szyję.

9. ZALECENIA DLA PRAWDŁOWEGO PODANIA

.....

Dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności u świń w wieku co najmniej 4 tygodni wskazują że ta szczepionka może być mieszana z Porcilis PRRS.

Przed podaniem wymieszanych produktów należy zapoznać się także z literaturą produktu Porcilis PRRS.

Brak dostępnych informacji dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności tej szczepionki stosowanej jednocześnie z innym produktem leczniczym weterynaryjnym oprócz produktów wymienionych powyżej. Dlatego decyzja o zastosowaniu tej szczepionki przed lub po podaniu innego produktu leczniczego weterynaryjnego powinna być podejmowana indywidualnie. Brak dostępnych informacji dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności Porcilis M hyo wymieszanej z Porcilis PRRS u zwierząt zarodowych lub w ciąży.

11. SZCZEGÓLNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI PRZY PRZECHOWYWANIU

.....

Trwałość po wymieszaniu z Porcilis PRRS: 1 godzina (w temperaturze pokojowej)