

DODATEK I

SEZNAM IMEN, FARMACEVTSKIH OBLIK, JAKOSTI ZDRAVILA, NAČINOV UPORABE, IMETNIKOV DOVOLJENJA ZA PROMET V DRŽAVAH ČLANICAH

Država članica/EEA	Imetnik dovoljenja za promet	Lastniško ime	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Indikacije	Karenca
Avstrija	Intervet GmbH Siemensstrasse 107 1210 Dunaj Avstrija	PORCILIS M HYO	inaktivirani koncentrat celic mikoplazme <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> , sev 11: $\geq 7.0 \log_2$ Ab titra	suspenzija za injiciranje	prašiči (pitanci)	aktivna imunizacija prašičev za zmanjšanje pljučnih poškodb, ki jih povzroča okužba z mikoplazmo <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	nič dni
Belgija	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemska	PORCILIS M HYO	inaktivirani koncentrat celic mikoplazme <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> , sev 11: $\geq 7.0 \log_2$ Ab titra	suspenzija za injiciranje	prašiči (pitanci)	aktivna imunizacija prašičev za zmanjšanje pljučnih poškodb, ki jih povzroča okužba z mikoplazmo <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	nič dni
Ciper	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemska	PORCILIS M. HYO	inaktivirani koncentrat celic mikoplazme <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> , sev 11: $\geq 7.0 \log_2$ Ab titra	suspenzija za injiciranje	prašiči (pitanci)	aktivna imunizacija prašičev za zmanjšanje pljučnih poškodb, ki jih povzroča okužba z mikoplazmo <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	nič dni
Republika Češka	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemska	Porcilis M HYO	inaktivirani koncentrat celic mikoplazme <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> , sev 11: $\geq 7.0 \log_2$ Ab titra	suspenzija za injiciranje	prašiči (pitanci)	aktivna imunizacija prašičev za zmanjšanje pljučnih poškodb, ki jih povzroča okužba z mikoplazmo <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	nič dni

Danska	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemska	Porcilis M Hyo	inaktivirani koncentrat celic mikoplazme <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> , sev 11: $\geq 7.0 \log_2$ Ab titra	suspenzija za injiciranje	prašiči (pitanci)	aktivna imunizacija prašičev za zmanjšanje pljučnih poškodb, ki jih povzroča okužba z mikoplazmo <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	nič dni
Estonija	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemska	Porcilis M Hyo	inaktivirani koncentrat celic mikoplazme <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> , sev 11: $\geq 7.0 \log_2$ Ab titra	suspenzija za injiciranje	prašiči (pitanci)	aktivna imunizacija prašičev za zmanjšanje pljučnih poškodb, ki jih povzroča okužba z mikoplazmo <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	nič dni
Finska	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemska	Porcilis M Hyo	inaktivirani koncentrat celic mikoplazme <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> , sev 11: $\geq 7.0 \log_2$ Ab titra	suspenzija za injiciranje	prašiči (pitanci)	aktivna imunizacija prašičev za zmanjšanje pljučnih poškodb, ki jih povzroča okužba z mikoplazmo <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	nič dni
Francija	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemska	PORCILIS Mhyo	inaktivirani koncentrat celic mikoplazme <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> , sev 11: $\geq 7.0 \log_2$ Ab titra	suspenzija za injiciranje	prašiči (pitanci)	aktivna imunizacija prašičev za zmanjšanje pljučnih poškodb, ki jih povzroča okužba z mikoplazmo <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	nič dni

Nemčija	Intervet Deutschland GmbH Postfach 1130 85701 Unterschleißheim Nemčija	Porcilis M Hyo	inaktivirani koncentrat celic mikoplazme <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> , sev 11: $\geq 7.0 \log_2$ Ab titra	suspenzija za injiciranje	prašiči (pitanci)	aktivna imunizacija prašičev za zmanjšanje pljučnih poškodb, ki jih povzroča okužba z mikoplazmo <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	nič dni
Grčija	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemska	PORCILIS M.Hyo	inaktivirani koncentrat celic mikoplazme <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> , sev 11: $\geq 7.0 \log_2$ Ab titra	suspenzija za injiciranje	prašiči (pitanci)	aktivna imunizacija prašičev za zmanjšanje pljučnih poškodb, ki jih povzroča okužba z mikoplazmo <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	nič dni
Madžarska	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemska	Porcilis M Hyo	inaktivirani koncentrat celic mikoplazme <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> , sev 11: $\geq 7.0 \log_2$ Ab titra	suspenzija za injiciranje	prašiči (pitanci)	aktivna imunizacija prašičev za zmanjšanje pljučnih poškodb, ki jih povzroča okužba z mikoplazmo <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	nič dni
Irska	Intervet Ireland Limited, Magna Drive Magna Business Park Citywest Road Dublin 24 Irska	Porcilis M Hyo, suspension for injection	inaktivirani koncentrat celic mikoplazme <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> , sev 11: $\geq 7.0 \log_2$ Ab titra	suspenzija za injiciranje	prašiči (pitanci)	aktivna imunizacija prašičev za zmanjšanje pljučnih poškodb, ki jih povzroča okužba z mikoplazmo <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	nič dni

Italija	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemska	Porsilis M-HYO	inaktivirani koncentrat celic mikoplazme <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> , sev 11: $\geq 7.0 \log_2$ Ab titra	suspenzija za injiciranje	prašiči (pitanci)	aktivna imunizacija prašičev za zmanjšanje pljučnih poškodb, ki jih povzroča okužba z mikoplazmo <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	nič dni
Latvija	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemska	PORCILIS M HYO	inaktivirani koncentrat celic mikoplazme <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> , sev 11: $\geq 7.0 \log_2$ Ab titra	suspenzija za injiciranje	prašiči (pitanci)	aktivna imunizacija prašičev za zmanjšanje pljučnih poškodb, ki jih povzroča okužba z mikoplazmo <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	nič dni
Litva	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemska	Porcilis M Hyo	inaktivirani koncentrat celic mikoplazme <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> , sev 11: $\geq 7.0 \log_2$ Ab titra	suspenzija za injiciranje	prašiči (pitanci)	aktivna imunizacija prašičev za zmanjšanje pljučnih poškodb, ki jih povzroča okužba z mikoplazmo <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	nič dni
Luksemburg	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemska	Porcilis M. Hyo, suspension injectable	inaktivirani koncentrat celic mikoplazme <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> , sev 11: $\geq 7.0 \log_2$ Ab titra	suspenzija za injiciranje	prašiči (pitanci)	aktivna imunizacija prašičev za zmanjšanje pljučnih poškodb, ki jih povzroča okužba z mikoplazmo <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	nič dni

Malta	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemska	Porcilis M Hyo	inaktivirani koncentrat celic mikoplazme <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> , sev 11: $\geq 7.0 \log_2$ Ab titra	suspenzija za injiciranje	prašiči (pitanci)	aktivna imunizacija prašičev za zmanjšanje pljučnih poškodb, ki jih povzroča okužba z mikoplazmo <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	nič dni
Norveška	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemska	PORCILIS M HYO	inaktivirani koncentrat celic mikoplazme <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> , sev 11: $\geq 7.0 \log_2$ Ab titra	suspenzija za injiciranje	prašiči (pitanci)	aktivna imunizacija prašičev za zmanjšanje pljučnih poškodb, ki jih povzroča okužba z mikoplazmo <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	nič dni
Poljska	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemska	Porcilis M Hyo	inaktivirani koncentrat celic mikoplazme <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> , sev 11: $\geq 7.0 \log_2$ Ab titra	suspenzija za injiciranje	prašiči (pitanci)	aktivna imunizacija prašičev za zmanjšanje pljučnih poškodb, ki jih povzroča okužba z mikoplazmo <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	nič dni
Portugalska	Intervet Portugal – Saúde Animal, Lda Rua Agualva dos Açores, n.º 16, 2735 – 557 Agualva-Cacém Portugalska	Porcilis M hyo, suspensão para injeção	inaktivirani koncentrat celic mikoplazme <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> , sev 11: $\geq 7.0 \log_2$ Ab titra	suspenzija za injiciranje	prašiči (pitanci)	aktivna imunizacija prašičev za zmanjšanje pljučnih poškodb, ki jih povzroča okužba z mikoplazmo <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	nič dni

Slovaška	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemska	Porcillis M.Hyo	inaktivirani koncentrat celic mikoplazme <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> , sev 11: $\geq 7.0 \log_2$ Ab titra	suspenzija za injiciranje	prašiči (pitanci)	aktivna imunizacija prašičev za zmanjšanje pljučnih poškodb, ki jih povzroča okužba z mikoplazmo <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	nič dni
Slovenija	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemska	Porcillis M Hyo	inaktivirani koncentrat celic mikoplazme <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> , sev 11: $\geq 7.0 \log_2$ Ab titra	suspenzija za injiciranje	prašiči (pitanci)	aktivna imunizacija prašičev za zmanjšanje pljučnih poškodb, ki jih povzroča okužba z mikoplazmo <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	nič dni
Španija	POLIG. INDUSTRIAL EL MONTALVO, PARCELA 39 CARBAJOSA DE LA SAGRADA 37188 SALAMANCA Španija	PORCILIS Mhyo	inaktivirani koncentrat celic mikoplazme <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> , sev 11: $\geq 7.0 \log_2$ Ab titra	suspenzija za injiciranje	prašiči (pitanci)	aktivna imunizacija prašičev za zmanjšanje pljučnih poškodb, ki jih povzroča okužba z mikoplazmo <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	nič dni
Švedska	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemska	Porcillis M Hyo	inaktivirani koncentrat celic mikoplazme <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> , sev 11: $\geq 7.0 \log_2$ Ab titra	suspenzija za injiciranje	prašiči (pitanci)	aktivna imunizacija prašičev za zmanjšanje pljučnih poškodb, ki jih povzroča okužba z mikoplazmo <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	nič dni

Nizozemska	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nizozemska	Porcilis M Hyo	inaktivirani koncentrat celic mikoplazme <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> , sev 11: $\geq 7.0 \log_2$ Ab titra	suspenzija za injiciranje	prašiči (pitanci)	aktivna imunizacija prašičev za zmanjšanje pljučnih poškodb, ki jih povzroča okužba z mikoplazmo <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	nič dni
Združeno kraljestvo	Intervet International B.V. represented by Intervet UK Ltd Walton Manor Walton Milton Keynes Bucks MK7 7AJ	Porcilis M Hyo, suspension for injection	inaktivirani koncentrat celic mikoplazme <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> , sev 11: $\geq 7.0 \log_2$ Ab titra	suspenzija za injiciranje	prašiči (pitanci)	aktivna imunizacija prašičev za zmanjšanje pljučnih poškodb, ki jih povzroča okužba z mikoplazmo <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	nič dni

DODATEK II

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA ODOBRITEV SPREMEMBE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

SPLOŠNI POVZETEK ZNANSTVENEGA VREDNOTENJA ZDRAVILA PORCILIS M HYO (GLEJTE DODATEK I)

1. Uvod

Porcilis M Hyo je imunološko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebuje *Mycoplasma hyopneumoniae* in dl- α -tokoferolacetat kot adjuvans. Inaktivirano cepivo je suspenzija za injiciranje. Indicirano je za prašiče, ki se redijo za zakol, stare od 1 tedna dalje. Prašiče je treba cepiti dvakrat v intervalu 3 tednov. Zdravilo je treba dajati v mišico (2 ml v vrat).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom Intervet International BV je predložil vlogo za spremembo tipa II, ki jo ureja postopek z medsebojnim priznavanjem za dovoljenja za promet z zdravilom Porcilis M Hyo za uporabo v veterinarski medicini v okviru člena 6 Uredbe Komisije (ES) št. 1084/2003.

Zadevna sprememba vključuje dovoljenje za mešanje dveh cepiv, Porcilis PRRS in Porcilis M Hyo, pred uporabo. Liofilizirana frakcija zdravila Porcilis PRRS (ki vsebuje antigen živega virusa) bi bila rekonstituirana v inaktiviranem cepivu Porcilis M Hyo. Predlagana shema cepljenja za prašiče, ki se redijo za zakol, v mešanem zdravilu je: prvo dajanje zdravila Porcilis M Hyo od starosti enega tedna dalje, čemur sledi dajanje mešanice zdravil Porcilis PRRS in Porcilis M Hyo od starosti 4 tednov dalje.

Ker ni bilo strinjanja med referenčno državo članico (Združeno kraljestvo je delovalo v imenu Francije kot referenčna država članica v dogovoru o delitvi dela) in eno od zadevnih držav članic (Španija) na 90. dan postopka, ki ga je pripravila Usklajevalna skupina za postopek z medsebojnim priznavanjem in decentralizirani postopek – zdravila za uporabo v veterinarski medicini, je bila zadeva dne 2. oktobra 2009 napotena na CVMP. Nacionalni pristojni organ Španije je izrazil zaskrbljenost, da nekateri vidiki kakovosti, varnosti in učinkovitosti po mešanju obeh zdravil (Porcilis PRRS in Porcilis M Hyo) niso bili ustrezno utemeljeni.

2. Razprava

2.1 Predlagani rok uporabnosti po mešanju obeh zdravil (Porcilis PRRS in Porcilis M Hyo)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil podatke o titraciji virusa PRRS po mešanju zdravila Porcilis PRRS z zdravilom Porcilis M Hyo po 0, 1, 2 in 3 urah. Rezultati so pokazali omejeno zmanjšanje titra virusa PRRS po mešanju z zdravilom Porcilis M Hyo (povprečno zmanjšanje po predlaganem roku uporabnosti 1 ure za 0,05 log). To podpira rok uporabnosti po mešanju (ena ura), vendar ni dovolj informacij, ki so potrebne za pravilno ocenitev rezultatov: protokoli za sproščanje serije pri uporabljenih serijah in protokoli s pogoji testa niso bili predloženi. Za zagotovitev, da ni bistvenega zmanjšanja titra neposredno po mešanju (tj. pri času $t=0$), je bilo bistvenega pomena poznavanje titra ob sprostitvi (ali po rekonstituciji v raztopljeni frakciji zdravila Porcilis PRRS). Poleg tega ni bilo znano, ali so bile študije izvedene s serijami cepiv, ki so se bližala izteku roka uporabnosti.

Za zdravilo Porcilis M Hyo je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložil podatke o vsebini adjuvansa (dl- α -tokoferolacetat), vrednosti pH in sterilnosti mešanice po rekonstituciji dveh serij zdravila Porcilis PRRS v dveh serijah zdravila Porcilis M Hyo po 3 urah hranjenja pri sobni temperaturi. Poleg tega velja, da bi bilo treba analizirati jakost

komponente Porcilis M Hyo po mešanju, da bi bilo mogoče izključiti vpliv na kakovost neposredno po mešanju (pri času $t=0$) in po izteku predlaganega roka uporabnosti mešanice.

Protokoli za sproščanje serije, ki veljajo za študije stabilnosti zdravil Porcilis PRRS in Porcilis M Hyo med uporabo, so bili predloženi. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil podatke za titre virusa PRRS za dve seriji zdravila Porcilis PRRS, ki sta bili rekonstituirani z vsako od desetih serij zdravila Porcilis M Hyo po 0, 1, 2 in 3 urah hranjenja pri sobni temperaturi.

Na vprašanje, zakaj študije stabilnosti s serijami, ki so se bližale izteku roka uporabnosti, niso bile izvedene, je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom odgovoril, da se noben učinek na obstoječi minimalni titer ni izkazal za učinkovitega:

- 1) predlagani rok uporabnosti „mešanega“ zdravila je ena ura;
- 2) očitno zmanjšanje po 1 uri iz titra ob sprostitvi ($6,4/6,2$ TCID₅₀) je $0,12/-0,02$ (povprečje $0,05$), kar je v okviru variabilnosti testa;
- 3) najmanjši učinkovit titer je $4,0$ TCID₅₀
- 4) to pomeni, da v najslabšem primeru pri mešanju serije ob izteku roka uporabnosti ni statistično značilnega zmanjšanja pod minimalni titer po predlaganem roku uporabnosti 1 ure.

Kar zadeva vprašanje, zakaj ni bil izveden preskus jakosti komponente Porcilis M Hyo z mešanimi cepivi neposredno po mešanju in po izteku predlaganega roka uporabnosti, je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom odgovoril, da preskusa jakosti komponente Porcilis M Hyo z mešanimi cepivi ni izvedel, ker je že s predložitvijo študij varnosti in učinkovitosti z uporabo mešanega zdravila pokazal, da v mešanici ni interakcij, ki bi vplivale na jakost mešanega zdravila. Smernica o zahtevah glede podatkov v podporo zahtevkov po stabilnosti cepiv za uporabo v veterinarski medicini med njihovo uporabo*, navaja, da je „*pri inaktiviranih cepivih v primeru, da je predlagan rok uporabnosti krajši od enega delovnega dne (največ 10 ur), sprejemljivo, da se v študiji stabilnosti roka uporabnosti test jakosti izpusti*“.

2.2 Utemeljitev pristopa, ki je služil za dokaz varnosti posameznih shem cepljenja pri sočasni uporabi obeh zdravil.

Predlagana shema cepljenja za mešano zdravilo:

- prvo cepljenje: Porcilis M Hyo pri starosti 1 tedna.
- drugo cepljenje: mešanica zdravil Porcilis M Hyo in Porcilis PRRS od starosti 4 tednov dalje.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil podatke iz študij varnosti (posamezen odmerek, preveliko odmerjanje, ponavljanje odmerkov) od starosti 4 tednov dalje za mešanico zdravil Porcilis PRRS in Porcilis M Hyo ob upoštevanju, da je starost 4 tednov najmanjša priporočljiva starost za dajanje mešanega zdravila.

* CVMP Guideline on data requirements to support in-use stability claims for veterinary vaccines (EMA/CVMP/IWP/250147/2008-CONSULTATION) (Smernica CVMP glede podatkov za podporo zahtevkov po stabilnosti cepiv za uporabo v veterinarski medicini med njihovo uporabo) – <http://www.ema.europa.eu/pdfs/vet/iwp/25014708en.pdf>

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je bil pozvan, naj utemelji, zakaj ni upošteval predlagane sheme cepljenja (Porcilis M Hyo pri starosti 1 tedna ter mešanica zdravil Porcilis M Hyo in Porcilis PRRS pri starosti 4 tednov), da bi bilo mogoče pokazati varnost mešanega zdravila.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je proučeval ponovitve enkratnih odmerkov posameznega cepiva, dajanega sočasno v intervalu 14 dneh pri živalih, starih 4 tedne. Glede na priporočeno shemo cepljenja se zdravili Porcilis M Hyo in Porcilis PRRS uporabljata sočasno od drugega dajanja zdravila Porcilis M Hyo dalje. To je tri tedne po prvi injekciji zdravila Porcilis M Hyo, ki se daje od starosti enega tedna dalje. Sočasna uporaba obeh zdravil je tako mogoča od starosti štirih tednov dalje. Evropska farmakopeja in smernice EU zahtevajo, da se študije varnosti izvedejo z živalmi, ki so seronegativne za antigene komponent cepiva. To je najslabši možni scenarij, ki vključuje najbolj občutljive živali. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je te zahteve izpolnil z zasnovo te študije. Medtem ko je veljalo prepričanje, da predlagani podatki niso ustrezni, saj živali niso prejele enkratnega odmerka cepiva Porcilis M Hyo v starosti 1 tedna v skladu z zasnovo te študije, zaradi česar je ostala varnost celotne sheme odmerjanja nedokazana, je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom dokazal najslabši možni scenarij ponovitev odmerkov pri sočasni uporabi obeh cepiv pri občutljivih (seronegativnih) živalih minimalne starosti.

2.3 Potencialni vpliv na parameter učinkovitosti „trajanje imunosti“ zaradi interference, ki jo povzroči mešanje obeh zdravil.

Predloženi so bili podatki iz študij laboratorijske učinkovitosti in ene terenske študije, ki so pokazali, da je zmanjšanje izida pri leziji pljuč pri prašičih, ki so prejeli mešano cepivo, podobno zmanjšanju izida pri leziji pljuč pri prašičih, ki so prejeli samo cepivo Porcilis M Hyo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je menil, da je na podlagi „Smernice glede zahtev za sočasno uporabo imunoloških zdravil za uporabo v veterinarski medicini“* podatke o učinkovitosti posameznih zdravil, vključno s trajanjem imunosti, mogoče uporabiti za sočasno uporabo teh zdravil, če je dokazana odsotnost imunološkega medsebojnega vpliva. Ker dajanje mešanega cepiva ne spremeni zaščitne imunosti proti izidu lezije pljuč, je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom menil, da tudi noben drug parameter učinkovitosti ne bo spremenjen, zato niso potrebni nadaljnji podatki za podporo trajanja imunosti ob dajanju mešanega cepiva.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je utemeljil, da je trenutno trajanje imunosti za zdravilo Porcilis PRRS ob mešanju obeh zdravil še vedno podprto. Z več dodatnimi laboratorijskimi študijami in terenskimi študijami je dokazal, da se z mešanjem zdravil stopnja zaščite posameznega zdravila ni spremenila. Te študije dokazujejo ekvivalenco imunskega odziva, poleg tega ni pričakovati spremembe trajanje odziva, če se v določeni časovni točki imunski odziv ne spremeni. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je dokazal, da ni imunološkega medsebojnega vpliva ob mešanju cepiv, kar pomeni, da se ohrani ista raven učinkovitosti ob preučevanju enega parametra učinkovitosti „zmanjšanje viremije“ (zmanjšanje za 70–75 % po sočasni uporabi in zmanjšanje za 72–75 % po samostojni uporabi zdravila Porcilis PRRS). Zavedati se je treba, da je prašičji reprodukcijski in respiratorni sindrom (PRRS) multifaktorska bolezen, zato v laboratorijskih študijah niso

* CVMP Guideline on requirements for concurrent administration of immunological veterinary medicinal products (EMA/CVMP/550/02-FINAL) (Smernica CVMP glede zahtev za sočasno uporabo imunoloških zdravil za uporabo v veterinarski medicini) - <http://www.ema.europa.eu/pdfs/vet/iwp/055002en.pdf>

vedno vidni vsi klinični znaki (na živali ne vplivajo drugi dejavniki) tako kot v terenskih študijah. Iz tega razloga tudi za druge parametre učinkovitosti ni pričakovati, da bi bil v terenskih študijah vpliv nanje drugačen.

Vendar pa utemeljitev, ki jo je doslej predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, zbuja določene pomisleke, da z mešanjem zdravil nekatere zahteve učinkovitosti monovalentnih zdravil ne bi bile izpolnjene. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je bil pozvan, naj predloži dodatne podatke in utemeljitev, da se zahteve učinkovitosti in trajanje imunosti za zdravilo Porcilis PRRS ne spremenijo, če se cepivo daje mešano s cepivom Porcilis M Hyo. Splošna zahteva (zmanjšanje viremije) je bila dokazana le v laboratorijskih študijah. Specifične zahteve za prašiče, ki se redijo za zakol, glede izboljšanja rezultata pri vzreji niso bile dokazane. Prav tako ni bilo dokazano trajanje imunosti po dajanju zdravila Porcilis PRRS za sočasno uporabo. Odsotnost imunološkega medsebojnega vpliva ni bila rezultat sklepanja, temveč je bila jasno dokazana s predloženimi podatki iz dodatne laboratorijske študije, ki so pokazali, da ni bistvene razlike med zaščito živali, ki so bile cepljene z mešanim zdravilom, in živali, ki so prejele samo eno cepivo.

3. Ocena koristi in tveganj

Obstajajo praktični razlogi in klinične prednosti dajanja teh dveh zdravil skupaj, kar vodi do celokupnega izboljšanja stanja živali. Stabilnost mešanih cepiv med uporabo je bila ustrezno dokazana v obdobju uporabe ene ure, kar zadošča za cepljenje tolikšnega števila živali, ki je reprezentativno za realistični scenarij. Varnost režima za samostojno dajana in mešana cepiva je podprta. Študije učinkovitosti, ki so vključevale ustrezne izzive za zdravili Porcilis M Hyo in Porcilis PRRS, so pokazale, da sočasna uporaba ne vpliva na parametra učinkovitosti „zmanjšanje viremije“ in „zmanjšanje lezij pljuč“. Ker je bilo dokazano pomanjkanje medsebojnih vplivov, ostaja specifična časovna točka trajanja imunosti enaka, kot je bila dokazana na začetku. Poudariti je treba, da so bile lokalne in sistemske reakcije nepomembne (blage in opažene le pri majhnem številu živali) in enake kot pri samostojni uporabi cepiv. Tako šteje celokupno razmerje med koristmi in tveganji za pozitivno.

PODLAGA ZA ODOBRITEV SPREMEMBE DOVOLJENJ ZA PROMET

Ob upoštevanju naslednjega:

- CVMP meni, da je bila stabilnost mešanega zdravila do 1 ure po mešanju, kot je navedeno v povzetku glavnih značilnosti zdravila, podprta s predloženimi podatki;
- CVMP meni, da so predloženi podatki zadostno podprli varnost in učinkovitost mešanega cepiva z vidika komponente *Mycoplasma hyopneumoniae*;

je CVMP priporočil odobritev spremembe dovoljenj za promet z zdravilom Porcilis M Hyo in povezanimi imeni (glejte Dodatek I). Spremembe ustreznih poglavij povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo so navedene v Dodatku III.

DODATEK III

DOPOLNILO POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA IN NAVODILA ZA UPORABO

DOPOLNILA, KI NAJ BODO VKLJUČENA V USTREZNE RAZDELKE POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

4.6 Neželeni učinki (pogostost in resnost)

Dan ali dva po cepljenju se lahko prehodno poveča telesna temperatura, povprečno za približno 0,3 °C, pri nekaterih prašičih do 2,0 °C. Pri vseh živalih se naslednji dan zniža na normalno vrednost. Na mestu injiciranja se lahko pojavi prehodna oteklina ali rdečina (premera največ 5 cm), ki se po največ 14 dneh zmanjša.

4.8 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Na voljo so podatki o varnosti in učinkovitosti pri prašičih od 4 tednov starosti, ki dokazujejo, da lahko cepivo mešamo s cepivom Porcilis PRRS.

Pred dajanjem mešanega cepiva je treba prebrati informacije o cepivu Porcilis PRRS.

O varnosti in učinkovitosti sočasne uporabe tega cepiva s katerim koli drugim zdravilom za uporabo v veterinarski medicini, razen z zgoraj navedenim, ni podatkov. Zato se za uporabo tega cepiva pred ali po uporabi katerega koli drugega zdravila odločamo od primera od primera. O varnosti in učinkovitosti uporabe Porcilisa M Hyo, pomešanega s cepivom Porcilis PRRS, pri vzrejnih živalih in med brejostjo ni podatkov.

4.9 Odmerjanje in pot uporabe

Intramuskularno prašičem po 2 ml za eno žival v vrat v predel za ušesom.

Shema cepljenja:

Prašiče cepimo dvakrat v presledku treh tednov. Prvi odmerek lahko dajemo od starosti 1 tedna naprej.

Pri sočasni uporabi s Porcilisom PRRS pri prašičih pitancih po starosti 4 tednov (3 tedne po prvem cepljenju), lahko cepivo uporabimo za rekonstitucijo tik pred cepljenjem.

Upoštevati je treba naslednja navodila:

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

Enkratni odmerek (2 ml) Porcilisa M Hyo, pomešanega s Porcilisom PRRS, damo intramuskularno na vratu.

Cepivo pred uporabo ogrejemo na sobno temperaturo (15-25 °C) in ga dobro pretresemo.

Uporabite sterilne brizge in igle.

Pazite, da ne bi prišlo do kontaminacije.

6.2 Inkompatibilnosti

Ne mešajte z nobenim drugim zdravilom za uporabo v veterinarski medicini, razen s Porcilisom PRRS.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Po odpiranju: 3 ure

Po mešanju s Porcilisom PRRS: 1 uro (pri sobni temperaturi)

DOPOLNILA, KI NAJ BODO VKLJUČENA V USTREZNE RAZDELKE NAVODILA ZA UPORABO

6. NEŽELENE REAKCIJE

.....

Možni so posamični primeri preobčutljivostnih reakcij.

8. ODMERKI ZA POSAMEZNE ŽIVALSKÉ VRSTE TER POT(I) IN NAČIN UPORABE ZDRAVILA

.....

Pri sočasni uporabi s Porcilisom PRRS pri prašičih pitancih po starosti 4 tednov (3 tedne po prvem cepljenju), lahko cepivo uporabimo za rekonstitucijo tik pred cepljenjem. Upoštevati je treba naslednja navodila:

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

Enkratni odmerek (2 ml) Porcilisa M Hyo, pomešanega s Porcilisom PRRS, damo intramuskularno na vratu.

9. NASVET O PRAVILNI UPORABI

.....

Na voljo so podatki o varnosti in učinkovitosti pri prašičih od 4 tednov starosti, ki dokazujejo, da lahko cepivo mešamo s cepivom Porcilis PRRS.

Pred dajanjem mešanega cepiva je treba prebrati informacije o cepivu Porcilis PRRS.

O varnosti in učinkovitosti sočasne uporabe tega cepiva s katerim koli drugim zdravilom za uporabo v veterinarski medicini, razen z zgoraj navedenim, ni podatkov. Zato se za uporabo tega cepiva pred ali po uporabi katerega koli drugega zdravila odločamo od primera od primera. O varnosti in učinkovitosti uporabe Porcilisa M Hyo, pomešanega s cepivom Porcilis PRRS, pri vzrejnih živalih in med brejostjo ni podatkov

11. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

.....

Po mešanju s Porcilisom PRRS: 1 ura (pri sobni temperaturi)