

LIITE I

**LISTA ELÄINLÄÄKKEEN NIMESTÄ, LÄÄKEMUODOSTA,
VAHVUUDESTA, KOHDE-ELÄINLAJEISTA, ANTOREITEISTÄ,
VAROAJASTA, MYYNTILUVANHALTIJOISTA
JÄSENVALTIOISSA**

Jäsenvaltio / ETA	Myyntiluvanhaltija	Kauppanimi	Vahvuus	Pharmaceutical form	Animal species	Käyttöaiheet	Varoaika
Itävalta	Intervet GmbH Siemensstrasse 107 1210 Wien Austria	PORCILIS M HYO	Inaktivoitu <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> - kokosolukonsentraatti, kanta 11: $\geq 7,0 \log_2$ vasta-ainetiitteri*	Injektioneste, suspensio	Sika (lihasika)	Sikojen aktiiviseen immunisointiin vähentämään <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> - infektion aiheuttamia keuhkomuutoksia.	Nolla vuorokautta
Belgia	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	PORCILIS M HYO	Inaktivoitu <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> - kokosolukonsentraatti, kanta 11: $\geq 7,0 \log_2$ vasta-ainetiitteri*	Injektioneste, suspensio	Sika (lihasika)	Sikojen aktiiviseen immunisointiin vähentämään <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> - infektion aiheuttamia keuhkomuutoksia.	Nolla vuorokautta
Kypros	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	PORCILIS M. HYO	Inaktivoitu <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> - kokosolukonsentraatti, kanta 11: $\geq 7,0 \log_2$ vasta-ainetiitteri*	Injektioneste, suspensio	Sika (lihasika)	Sikojen aktiiviseen immunisointiin vähentämään <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> - infektion aiheuttamia keuhkomuutoksia.	Nolla vuorokautta
Tsekin tasavalta	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M HYO	Inaktivoitu <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> - kokosolukonsentraatti, kanta 11: $\geq 7,0 \log_2$ vasta-ainetiitteri*	Injektioneste, suspensio	Sika (lihasika)	Sikojen aktiiviseen immunisointiin vähentämään <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> - infektion aiheuttamia keuhkomuutoksia.	Nolla vuorokautta

Tanska	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M Hyo	Inaktivoitu <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> - kokosolukonsentraatti, kanta 11: $\geq 7,0 \log_2$ vasta-ainetiitteri*	Injektioneste, suspensio	Sika (lihasika)	Sikojen aktiiviseen immunisointiin vähentämään <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> - infektion aiheuttamia keuhkomuutoksia.	Nolla vuorokautta
Eesti	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M Hyo	Inaktivoitu <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> - kokosolukonsentraatti, kanta 11: $\geq 7,0 \log_2$ vasta-ainetiitteri*	Injektioneste, suspensio	Sika (lihasika)	Sikojen aktiiviseen immunisointiin vähentämään <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> - infektion aiheuttamia keuhkomuutoksia.	Nolla vuorokautta
Suomi	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M Hyo	Inaktivoitu <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> - kokosolukonsentraatti, kanta 11: $\geq 7,0 \log_2$ vasta-ainetiitteri*	Injektioneste, suspensio	Sika (lihasika)	Sikojen aktiiviseen immunisointiin vähentämään <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> - infektion aiheuttamia keuhkomuutoksia.	Nolla vuorokautta
Ranska	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	PORCILIS Mhyo	Inaktivoitu <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> - kokosolukonsentraatti, kanta 11: $\geq 7,0 \log_2$ vasta-ainetiitteri*	Injektioneste, suspensio	Sika (lihasika)	Sikojen aktiiviseen immunisointiin vähentämään <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> - infektion aiheuttamia keuhkomuutoksia.	Nolla vuorokautta

Saksa	Intervet Deutschland GmbH Postfach 1130 85701 Unterschleißheim Germany	Porcilis M Hyo	Inaktivoitu <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> - kokosolukonsentraatti, kanta 11: $\geq 7,0 \log_2$ vasta-ainetiitteri*	Injektioneste, suspensio	Sika (lihasika)	Sikojen aktiiviseen immunisointiin vähentämään <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> - infektion aiheuttamia keuhkomuutoksia.	Nolla vuorokautta
Kreikka	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	PORCILIS M.Hyo	Inaktivoitu <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> - kokosolukonsentraatti, kanta 11: $\geq 7,0 \log_2$ vasta-ainetiitteri*	Injektioneste, suspensio	Sika (lihasika)	Sikojen aktiiviseen immunisointiin vähentämään <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> - infektion aiheuttamia keuhkomuutoksia.	Nolla vuorokautta
Unkari	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M Hyo	Inaktivoitu <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> - kokosolukonsentraatti, kanta 11: $\geq 7,0 \log_2$ vasta-ainetiitteri*	Injektioneste, suspensio	Sika (lihasika)	Sikojen aktiiviseen immunisointiin vähentämään <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> - infektion aiheuttamia keuhkomuutoksia.	Nolla vuorokautta
Irlanti	Intervet Ireland Limited, Magna Drive Magna Business Park Citywest Road Dublin 24 Ireland	Porcilis M Hyo, suspension for injection	Inaktivoitu <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> - kokosolukonsentraatti, kanta 11: $\geq 7,0 \log_2$ vasta-ainetiitteri*	Injektioneste, suspensio	Sika (lihasika)	Sikojen aktiiviseen immunisointiin vähentämään <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> - infektion aiheuttamia keuhkomuutoksia.	Nolla vuorokautta

Italia	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porsilis M-HYO	Inaktivoitu <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> - kokosolukonsentraatti, kanta 11: $\geq 7,0 \log_2$ vasta-ainetiitteri*	Injektioneste, suspensio	Sika (lihasika)	Sikojen aktiiviseen immunisointiin vähentämään <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> -infektion aiheuttamia keuhkomuutoksia.	Nolla vuorokautta
Latvia	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	PORCILIS M HYO	Inaktivoitu <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> - kokosolukonsentraatti, kanta 11: $\geq 7,0 \log_2$ vasta-ainetiitteri*	Injektioneste, suspensio	Sika (lihasika)	Sikojen aktiiviseen immunisointiin vähentämään <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> -infektion aiheuttamia keuhkomuutoksia.	Nolla vuorokautta
Liettua	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M Hyo	Inaktivoitu <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> - kokosolukonsentraatti, kanta 11: $\geq 7,0 \log_2$ vasta-ainetiitteri*	Injektioneste, suspensio	Sika (lihasika)	Sikojen aktiiviseen immunisointiin vähentämään <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> -infektion aiheuttamia keuhkomuutoksia.	Nolla vuorokautta
Luxemburg	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M. Hyo, suspension injectable	Inaktivoitu <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> - kokosolukonsentraatti, kanta 11: $\geq 7,0 \log_2$ vasta-ainetiitteri*	Injektioneste, suspensio	Sika (lihasika)	Sikojen aktiiviseen immunisointiin vähentämään <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> -infektion aiheuttamia keuhkomuutoksia.	Nolla vuorokautta

Malta	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M Hyo	Inaktivoitu <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> - kokosolukonsentraatti, kanta 11: $\geq 7,0 \log_2$ vasta-ainetiitteri*	Injektioneste, suspensio	Sika (lihasika)	Sikojen aktiiviseen immunisointiin vähentämään <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> -infektion aiheuttamia keuhkomuutoksia.	Nolla vuorokautta
Norja	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	PORCILIS M HYO	Inaktivoitu <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> - kokosolukonsentraatti, kanta 11: $\geq 7,0 \log_2$ vasta-ainetiitteri*	Injektioneste, suspensio	Sika (lihasika)	Sikojen aktiiviseen immunisointiin vähentämään <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> -infektion aiheuttamia keuhkomuutoksia.	Nolla vuorokautta
Puola	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M Hyo	Inaktivoitu <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> - kokosolukonsentraatti, kanta 11: $\geq 7,0 \log_2$ vasta-ainetiitteri*	Injektioneste, suspensio	Sika (lihasika)	Sikojen aktiiviseen immunisointiin vähentämään <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> -infektion aiheuttamia keuhkomuutoksia.	Nolla vuorokautta
Portugali	Intervet Portugal – Saúde Animal, Lda Rua Agualva dos Açores, n.º 16, 2735 – 557 Agualva-Cacém Portugal	Porcilis M hyo, suspensão para injeção	Inaktivoitu <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> - kokosolukonsentraatti, kanta 11: $\geq 7,0 \log_2$ vasta-ainetiitteri*	Injektioneste, suspensio	Sika (lihasika)	Sikojen aktiiviseen immunisointiin vähentämään <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> -infektion aiheuttamia keuhkomuutoksia.	Nolla vuorokautta

Slovakia	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcillis M.Hyo	Inaktivoitu <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> - kokosolukonsentraatti, kanta 11: $\geq 7,0 \log_2$ vasta-ainetiitteri*	Injektioneste, suspensio	Sika (lihasika)	Sikojen aktiiviseen immunisointiin vähentämään <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> - infektion aiheuttamia keuhkomuutoksia.	Nolla vuorokautta
Slovenia	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M Hyo	Inaktivoitu <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> - kokosolukonsentraatti, kanta 11: $\geq 7,0 \log_2$ vasta-ainetiitteri*	Injektioneste, suspensio	Sika (lihasika)	Sikojen aktiiviseen immunisointiin vähentämään <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> - infektion aiheuttamia keuhkomuutoksia.	Nolla vuorokautta
Espanja	POLIG. INDUSTRIAL EL MONTALVO, PARCELA 39 CARBAJOSA DE LA SAGRADA 37188 SALAMANCA Spain	PORCILIS Mhyo	Inaktivoitu <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> - kokosolukonsentraatti, kanta 11: $\geq 7,0 \log_2$ vasta-ainetiitteri*	Injektioneste, suspensio	Sika (lihasika)	Sikojen aktiiviseen immunisointiin vähentämään <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> - infektion aiheuttamia keuhkomuutoksia.	Nolla vuorokautta
Ruotsi	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M Hyo	Inaktivoitu <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> - kokosolukonsentraatti, kanta 11: $\geq 7,0 \log_2$ vasta-ainetiitteri*	Injektioneste, suspensio	Sika (lihasika)	Sikojen aktiiviseen immunisointiin vähentämään <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> - infektion aiheuttamia keuhkomuutoksia.	Nolla vuorokautta

Alankomaat	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M Hyo	Inaktivoitu <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> - kokosolukonsentraatti, kanta 11: $\geq 7,0 \log_2$ vasta-ainetiitteri*	Injektioneste, suspensio	Sika (lihasika)	Sikojen aktiiviseen immunisointiin vähentämään <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> -infektion aiheuttamia keuhkomuutoksia.	Nolla vuorokautta
Iso-Britannia	Intervet International B.V. represented by Intervet UK Ltd Walton Manor Walton Milton Keynes Bucks MK7 7AJ	Porcilis M Hyo, suspension for injection	Inaktivoitu <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> - kokosolukonsentraatti, kanta 11: $\geq 7,0 \log_2$ vasta-ainetiitteri*	Injektioneste, suspensio	Sika (lihasika)	Sikojen aktiiviseen immunisointiin vähentämään <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> -infektion aiheuttamia keuhkomuutoksia.	Nolla vuorokautta

LIITE II

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA PERUSTEET MYYNTELUPUEN MUUTTAMISEN HYVÄKSYMISELLE

YHTEENVETO PORCILIS M HYO -VALMISTEEN TIETEELLISESTÄ ARVIOINNISTA (KS. LIITE I)

1. Johdanto

Porcilis M Hyo on immunologinen eläinlääke, jossa on *Mycoplasma hyopneumoniae* -bakteeria ja dl-alfa-tokoferoliasetaattia adjuvanttina. Inaktivoitu rokote on suspensio injektionestettä varten. Se on tarkoitettu lihotussioille yhden viikon iästä alkaen. Porsaat tulee rokottaa kahdesti kolmen viikon välein. Rokote tulee antaa lihakseen (2 ml niskaan).

Myyntiluvan haltija Intervet International BV toimitti virastolle muutetun komission asetuksen (EY) N:o 1084/2003 6 artiklan mukaisesti tyyppin II muutoshakemuksen Porcilis M Hyo -eläinlääkettä varten lääkevalmisteiden myyntilupien keskinäisen tunnustamismenettelyyn.

Kyseisessä muutoksessa haetaan hyväksyntää kahden rokotteen, Porcilis PRRS:n ja Porcilis M Hyon yhdistämiselle ennen rokotteen antamista. Porcilis PRRS:n (joka sisältää elävää virusantigeenia) kylmäkuivattu fraktio rekonstituoituu inaktivoitua Porcilis M Hyo -rokohteessa. Ehdotettu yhdistelmärokoteohjelma lihotussioille: ensin annetaan Porcilis M Hyo -rokote vähintään yhden viikon ikäisille porsaille, sen jälkeen Porcilis PRRS:n ja Porcilis M Hyon yhdistelmä aikaisintaan neljän viikon iässä.

Koska viitejäsenvaltio (Yhdistynyt kuningaskunta toimi Ranskan puolesta viitejäsenvaltiona työnjakojärjestelyssä) ja yksi asiassa osallinen jäsenvaltio (Espanja) eivät olleet päässeet asiasta sopimukseen eläinlääkevalmisteiden koordinaatioryhmän (CMDv:n) menettelyn 90. päivään mennessä, asia siirrettiin eläinlääkekomitean käsiteltäväksi 2. lokakuuta 2009. Espanjan kansallinen toimivaltainen viranomainen katsoi, että näiden kahden valmisteen (Porcilis PRRS ja Porcilis M Hyo) yhdistämisen osalta jotkin laatua, turvallisuutta ja tehokkuutta koskevat näkökohdat eivät olleet riittävän perusteltuja.

2. Käsittely

2.1 Ehdotus käytönaikaiseksi säilyvyysajaksi rokotteiden yhdistämisen jälkeen (Porcilis PRRS ja Porcilis M Hyo)

Myyntiluvan haltija on toimittanut tietoa PRRS-viruksen titrauksesta 0, 1, 2 ja 3 tuntia Porcilis PRRS:n ja Porcilis M Hyon yhdistämisen jälkeen. Tulokset osoittavat, että PRRS:n virustitteri pieneni hieman sen jälkeen, kun se oli yhdistetty Porcilis M Hyo -rokohteeseen (keskimääräinen pieneneminen ehdotetun yhden tunnin mittaisen käytönaikaisen säilyvyysajan jälkeen oli 0,05 logia). Tämä puoltaa yhtä tuntia rokotteen käytönaikaiseksi säilyvyysajaksi, joskin tulosten riittävään arvioimiseen tarvittavat tiedot puuttuvat: käytettyjen erien vapauttamispöytäkirjoja sekä koeolosuhteita koskevia pöytäkirjoja ei ollut toimitettu eläinlääkekomitealle. Sen varmistamiseksi, ettei titteri pienene merkittävästi yhdistämisen jälkeen (ts. kun $t=0$), pidettiin tärkeänä tietää vapauttamisen aikainen titteri (tai kun Porcilis PRRS:n liukeneva fraktio on rekonstituoitu). Ei myöskään ollut tiedossa, oliko tutkimuksessa käytetty sellaisia rokote-eriä, joiden kesto aika oli umpeutumassa.

Porcilis M Hyon osalta myyntiluvan haltija on toimittanut tietoa adjuvantin koostumuksesta (dl-alfa-tokoferoliasetaatti) ja yhdistelmärokotteen pH:sta ja steriiliydestä sen jälkeen, kun kaksi erää Porcilis PRRS:ää oli yhdistetty kahteen Porcilis M Hyo -erään ja kun yhdistelmiä oli säilytetty kolme tuntia huoneenlämmössä. Lisäksi eläinlääkekomitea katsoo, että Porcilis M Hyo -komponentin tehokkuus yhdistämisen jälkeen olisi pitänyt analysoida, jotta olisi voitu

sulkea pois laatuun vaikuttava interferenssi heti yhdistämisen jälkeen (kun $t=0$) ja ehdotetun käytönaikaisen säilyvyysajan jälkeen.

Erän vapauttamispöytäkirjat Porcilis PRRS:n ja Porcilis M Hyon käytönaikaista stabiliteettia koskevista tutkimuksista toimitettiin eläinlääkekomitealle. Myyntiluvan haltija toimitti tietoa PRRS:n virustittereistä, kun kaksi Porcilis PRRS -erää oli kumpikin yhdistetty kymmeneen Porcilis M Hyo -erään ja kun sekoituksia oli säilytetty 0, 1, 2 ja 3 tuntia huoneenlämmössä.

Kysyttäessä, miksi stabiliteettia käsitteleviä tutkimuksia ei tehty niiden erien osalta, joiden kesto aika oli umpeutumassa, myyntiluvan haltija totesi, että se ei vaikuta tehokkaaksi osoitettuun voimassa olevaan vähimmäistitteriin:

- 1) hakemuksessa ehdotetaan "sekoitetun" valmisteen käytönaikaiseksi säilyvyysajaksi yhtä tuntia;
- 2) yhden tunnin aikana ilmenevä pieneneminen vapautuksen aikaiseen titteriin ($6,4/6,2$ $TCID_{50}$) nähden on $0,12/-0,02$ (keskiarvo $0,05$), joka on kokeen variabiliteetin rajoissa;
- 3) pienin tehoava titteri on $4,0$ $TCID_{50}$,
- 4) pahimman tapauksen kannalta tämä tarkoittaa sitä, että jos kestoajaltaan umpeutumassa oleva erä yhdistetään toiseen rokotteeseen, vähimmäistitteri ei pienene tilastollisesti merkitsevästi yhden tunnin kuluessa, joka on ehdotettu yhdistelmärokotteen käytönaikainen säilyvyysaika.

Sitä, miksi Porcilis M Hyo -komponentin väkevyydestä ei ole tehty yhdistelmärokotteista heti yhdistämisen jälkeen ja hakemuksessa esitetyn käytönaikaisen säilyvyysajan jälkeen, myyntiluvan haltija on perustellut seuraavasti: toimitettuaan yhdistetystä valmisteesta tehdyt turvallisuus- ja tehokkuustutkimukset myyntiluvan haltija katsoo osoittaneensa, että yhdistelmästä ei aiheudu sellaisia yhteisvaikutuksia, jotka heikentäisivät sen tehokkuutta. Eläinten rokotteiden käytönaikaista stabiliteettia tukevia perusteluja koskevissa aineistovaatimusohjeissa* sanotaan näin: *Jos inaktivoitujen rokotteiden ehdotettu käytönaikainen säilyvyysaika on yksi työpäivä (enintään 10 tuntia), käytönaikaista säilyvyysaikaa koskevan stabiliteettitutkimuksen väkevyydestä voidaan jättää tekemättä.*

2.2 Perustelut käytetylle toimintatavalle, joka osoittaa yksittäisten rokotosohjelmien turvallisuuden kahden valmisteen yhdistelmää käytettäessä

Ehdotus yhdistelmärokoteohjelmaksi:

- ensimmäinen rokotus: Porcilis M Hyo yhden viikon iässä
- toinen rokotus: Porcilis M Hyo yhdistettynä Porcilis PRRS:ään neljän viikon iästä alkaen.

Myyntiluvan haltija on esittänyt aineistoa vähintään neljän viikon ikäisillä porsaille tehdyistä turvallisuustutkimuksista (kerta-annos, yliannostus, toistuva annos), joissa on käytetty Porcilis PRRS:n ja Porcilis M Hyon yhdistelmää, ottaen huomioon, että yhdistelmärokotetta suositellaan vähintään neljän viikon ikäisille porsaille.

* Eläinlääkekomitean ohjeet eläinten rokotteiden käytönaikaista vakautta tukevien perustelujen aineistovaatimuksista (EMA/CVMP/IWP/250147/2008-CONSULTATION) –
<http://www.ema.europa.eu/pdfs/vet/iwp/25014708en.pdf>

Myyntiluvan haltijaa pyydettiin perustelemaan, miksi ehdotettua rokotusohjelmaa (Porcilis M Hyo yhden viikon iässä sekä Porcilis M Hyon ja Porcilis PRRS:n yhdistelmä neljän viikon iässä) ei käytetty yhdistelmärokotteen turvallisuuden osoittamiseen.

Myyntiluvan haltija tutki kummankin samanaikaisesti annetun rokotteen kerta-annoksen toistuvaa annostelua 14 päivän välein neljän viikon ikäisillä eläimillä. Ehdotetun rokotusohjelman mukaisesti Porcilis M Hyota ja Porcilis PRRS:ää käytetään samanaikaisesti ensimmäisen kerran silloin, kun eläin saa toisen annoksen Porcilis M Hyo -rokotetta. Tämä tapahtuu kolme viikkoa ensimmäisen Porcilis M Hyo -injektion jälkeen, joka puolestaan annetaan vähintään yhden viikon ikäisille porsaille. Kahta valmistetta annetaan porsaille samanaikaisesti siis aikaisintaan neljän viikon iässä. Euroopan farmakopean ja Euroopan unionin ohjeissa edellytetään, että turvallisuustutkimuksissa käytetään eläimiä, jotka ovat seronegatiivisia rokotteen komponenttien antigeneille. Pahimman tapauksen skenaario on siis laadittu kaikkein herkimpien eläimien perusteella. Myyntiluvan haltija on noudattanut näitä vaatimuksia tämän tutkimussuunnitelman osalta. Vaikka toimitettua aineistoa pidettiin epäasianmukaisena siitä syystä, että tässä tutkimuksessa eläimet eivät olleet saaneet M Hyo -rokotetta kerta-annoksena yhden viikon iässä, minkä vuoksi koko rokotusohjelman turvallisuutta ei katsottu osoitetun, mutta myyntiluvan haltija on kuitenkin käyttänyt pahimman tapauksen skenaariossa kahta samanaikaisesti annettua rokotetta toistuvana annoksena vähimmäisiän saavuttaneille tartunta-alttiille eläimille (seronegatiivisille).

2.3 Kahden tuotteen yhdistämisestä aiheutuvan interferenssin mahdollinen vaikutus immunitetin keston tehokkuusparametriin

Eläinlääkekomitealle toimitettiin aineistoa laboratoriossa tehdyistä tehokkuustutkimuksista ja yhdestä kenttätutkimuksesta, jotka osoittivat, että yhdistelmärokotteella rokotettujen porsaiden keuhkomuutokset vähenivät samalla tavoin kuin pelkästään Porcilis M Hyolla rokotetuilla porsailla.

Myyntiluvan haltija katsoi, että immunologisten eläinlääkevalmisteiden samanaikaisen annostelun edellytyksiä koskevien ohjeiden* mukaan yksittäisten valmisteiden tehokkuutta ja immunitetin kestoa koskevia tietoja voidaan soveltaa niiden samanaikaiseen käyttöön, jos on osoitettu, ettei immunologista interferenssiä ole. Koska keuhkomuutoksilta suojaava immunitetti ei muutu yhdistelmärokotetta käytettäessä, myyntiluvan haltija katsoi, etteivät muutkaan tehokkuusparametrit muutu, joten enempiä yhdistelmäkäytön immunitetin kestoa tukevia tietoja ei tarvita.

Myyntiluvan haltija on perustellut sen, että Porcilis PRRS:n tällä hetkellä tiedossa oleva immunitetin kesto säilyy myös kahden rokotteen yhdistelmässä. Myyntiluvan haltija on osoittanut useiden laboratoriossa tehtyjen altistustutkimusten ja kenttätutkimusten avulla, että yksittäisten valmisteiden antama suoja ei muutu, kun valmisteet yhdistetään. Tätä voidaan pitää osoituksena samanlaisesta immuunivasteesta, ja jos immuunivaste ei muutu tietyssä aikapisteessä, vasteen keston ei myöskään odoteta muuttuvan. Myyntiluvan haltija on osoittanut, että rokotteen yhdistämisestä ei aiheudu immunologista interferenssiä. Tutkittaessa yhtä tehokkuusparametria – virusten esiintymistä veressä (pieneni 70–75 prosenttia yhdistelmärokotetta käytettäessä ja 72–75 prosenttia pelkästään Porcilis PRRS:ää käytettäessä) – voitiin osoittaa, että tehokkuus säilyy samantasoisena. On kuitenkin muistettava, että PRRS on monitekijäinen sairaus, jonka vuoksi kaikkia kliinisiä merkkejä ei

* Eläinlääkekomitean ohje immunologisten eläinlääkevalmisteiden samanaikaisen käytön edellytyksistä (EMA/CVMP/550/02-FINAL) - <http://www.ema.europa.eu/pdfs/vet/iwp/055002en.pdf>

välttämättä aina nähdä laboratoriotutkimuksissa (eläimiä suojellaan muilta aineilta) kenttätutkimuksiin verrattuna. Ei ole syytä uskoa, että muut tehokkuusparametrit olisivat käyttäytyneet toisin kenttätutkimuksissa.

Myyntiluvan haltijan toimittamat perustelut herättävät kuitenkin muutamia kysymyksiä siitä, että kun valmisteet yhdistetään, tiettyjä monovalenttien rokotteiden tehokkuutta koskevia väitteitä ei voida perustella. Myyntiluvan haltijaa pyydettiin toimittamaan lisää tietoa ja perusteluja sille, että Porcilis PRRS:n tehokkuus ja immuniteetin kesto eivät muutu silloin, kun rokote annetaan Porcilis M Hyoon yhdistettynä. Yleinen väite viremian vähenemisestä on osoitettu vain laboratoriotutkimuksissa. Erityiset väitteet siitä, että lihotussikojen kasvutulokset paranevat, ei ole osoitettu toteen. Porcilis PRRS:n antaman immuniteetin kesto ei myöskään ole osoitettu samanaikaisen annostelun osalta. Immunologisen interferenssin puuttumista ei ole kuitenkaan perusteltu päättelemällä, vaan se on selvästi osoitettu laboratoriossa tehtyjen altistustutkimusten avulla. Tutkimustulokset osoittivat, että eläimille muodostuvassa suojassa ei ole merkitsevää eroa sen suhteen, onko eläimet rokotettu yhdistelmärokotteella vai yksittäisillä rokotteilla.

3. Hyötyjen ja riskien arviointi

Käytännöllisten syiden lisäksi näiden kahden rokotteen yhdistämisestä koituu myös kliinistä hyötyä, mikä parantaa eläinten yleistä hyvinvointia. On osoitettu riittävästi, että yhdistelmärokotteen käytönaikainen stabiliteetti säilyy tunnin ajan, mikä on riittävän pitkä aika todenmukaisen skenaarion mukaisen eläinmäärän rokottamiseen. Sekä yksittäisten rokotteiden että yhdistelmärokotteen turvallisesta annostelusta on saatavilla sitä tukevaa tietoa. Tehokkuustutkimukset, joissa on käytetty asianmukaista Porcilis M Hyo- ja Porcilis PRRS -altistusta, ovat osoittaneet, että samanaikainen annostelu ei vaikuta tehokkuusparametreihin virusten esiintymisen ja keuhkomuutosten vähenemisen osalta. Koska interferenssin puute on osoitettu tietyssä aikapisteessä, immuniteetin kesto pysyy samana kuin alun perin on osoitettu. On myös todettava, että paikalliset ja systeemiset reaktiot olivat vähäisiä (lieviä ja pienessä osassa eläimiä) ja samanlaisia kuin ne, joita on havaittu rokotteita yksittäin käytettäessä. Näin ollen hyöty-riskisuhdetta on pidettävä kaiken kaikkiaan suotuisana.

PERUSTEET MYYNTILUPIEN MUUTTAMISEN HYVÄKSYMISELLE

Ottaen huomioon, että

- eläinlääkekomitea katsoi toimitetun aineiston tukevan yhdistelmärokotteen stabiiliteetin säilymistä enintään tunnin ajan rokotteiden yhdistämisen jälkeen, kuten valmisteyhteenvedossa esitetään;
- eläinlääkekomitea katsoi toimitetun aineiston tukevan yhdistelmärokotteen turvallisuutta ja tehokkuutta *Mycoplasma hyopneumoniae* -komponentin osalta riittäväst;

eläinlääkekomitea suositteli Porcilis M Hyo -nimistä valmistetta ja sen muita kauppanimiä (katso liite I) koskevien myyntilupien muuttamisen hyväksymistä. Valmisteyhteenvedon ja myyntipäällyksmerkintöjen asianmukaisia kohtia koskevat muutokset ovat liitteessä III.

LIITE III

VALMISTEYHTEENVETOON JA PAKKAUSELOSTEESEEN LISÄTTÄVÄ KORJAUS

VALMISTEYHTEENVETOON LISÄTTÄVÄ KORJAUS

4.6 Haittavaikutukset (yleisyys ja vakavuus)

Ruumiinlämpö voi kohota ohimenevästi keskimäärin 0,3 °C, ja yksittäistapauksissa enintään 2,0 °C, 1 - 2 päivää rokottamisen jälkeen. Eläinten tila palautuu normaaliksi seuraavana päivänä. Injektiokohdassa saattaa esiintyä ohimenevää turvotusta/punotusta (halkaisija enintään 5 cm). Nämä oireet häviävät vähitellen, mutta viimeistään 14 vuorokauden kuluttua. Yksittäisiä yliherkkyystapauksia voi esiintyä.

4.8 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yli neljän viikon ikäisillä sioilla on olemassa teho- ja turvallisuustutkimustuloksia, joiden perusteella tämä rokote voidaan sekoittaa Porcilis PRRS -rokotteeseen. Ennen valmisteiden sekoituksen antoa tulee tutustua myös Porcilis PRRS -rokotteen tuoteinformaatioon.

Rokotteen turvallisuudesta ja tehosta yhteiskäytössä muiden kuin yllä mainittujen eläinlääkevalmisteiden kanssa ei ole tietoa. Tästä syystä päätös rokotteen käytöstä ennen tai jälkeen muiden eläinlääkevalmisteiden antoa on tehtävä tapauskohtaisesti. Porcilis M Hyo ja Porcilis PRRS -rokotteiden yhdistelmän tehosta ja turvallisuudesta jalostuseläimillä tai tiineyden aikana käytettynä ei ole olemassa tutkimustietoa.

4.9 Annostus ja antotapa

Lihaksensisäinen injektio 2 ml sikaa kohti, annostellaan niskaan, korvan taakse.

Rokotusohjelma:

Rokota siat kahdesti kolmen viikon välein. Ensimmäinen injektio voidaan antaa viikon ikäisestä alkaen.

Yhteiskäytössä Porcilis PRRS -rokotteen kanssa lihasioilla neljän viikon iästä lähtien (3 viikkoa ensirokotuksesta) voidaan rokotteet sekoittaa keskenään juuri ennen käyttöä seuraavia ohjeita noudattaen:

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

Yksi annos (2 ml) Porcilis M Hyo sekoitettuna Porcilis PRRS -rokotteen kanssa annetaan lihaksensisäisesti niskaan.

Anna rokotteen lämmitä huoneenlämpöön (15 - 25 °C) ja sekoita hyvin ennen käyttöä.

Käytä steriilejä neuloja ja ruiskuja.

Vältä kontaminaatiota.

6.2 Tärkeimmät yhteensopimattomuudet

Ei saa sekoittaa muiden eläinlääkevalmisteiden kanssa, paitsi Porcilis PRRS kanssa.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

Avatun pakkauksen kesto aika: 3 tuntia.

Porcilis PRRS -rokotteen kanssa sekoittamisen jälkeen: 1 tunti (huoneenlämmössä).

PAKKAUSELOSTEeseen LISÄTTÄVÄ KORJAUS

6. HAITTAVAIKUTUKSET

Yksittäisiä yliherkkyytapauksia voi esiintyä.

8. ANNOSTUS, ANTOREITIT JA ANTOTAVAT KOHDE-ELÄINLAJEITTAIN

Lihaksensisäinen injektio 2 ml sikaa kohti, annostellaan niskaan, korvan taakse.

Rokotusohjelma:

Rokota siat kahdesti kolmen viikon välein. Ensimmäinen injektio voidaan antaa viikon ikäisestä alkaen.

Yhteiskäytössä Porcilis PRRS -rokotteen kanssa lihasioilla neljän viikon iästä lähtien (3 viikkoa ensirokotuksesta) voidaan rokotteet sekoittaa keskenään juuri ennen käyttöä seuraavia ohjeita noudattaen:

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

Yksi annos (2 ml) Porcilis M Hyo sekoitettuna Porcilis PRRS -rokotteen kanssa annetaan lihaksensisäisesti niskaan.

9. ANNOSTUSOHJEET

Yli neljän viikon ikäisillä sioilla on olemassa teho- ja turvallisuustutkimustuloksia, joiden perusteella tämä rokote voidaan sekoittaa Porcilis PRRS -rokotteeseen. Ennen valmisteiden sekoituksen antoa tulee tutustua myös Porcilis PRRS -rokotteen tuoteinformaatioon.

Rokotteen turvallisuudesta ja tehosta yhteiskäytössä muiden kuin yllä mainittujen eläinlääkevalmisteiden kanssa ei ole tietoa. Tästä syystä päätös rokotteen käytöstä ennen tai jälkeen muiden eläinlääkevalmisteiden antoa on tehtävä tapauskohtaisesti. Porcilis M Hyo ja Porcilis PRRS -rokotteiden yhdistelmän tehosta ja turvallisuudesta jalostuseläimillä tai tiineyden aikana käytettynä ei ole olemassa tutkimustietoa.

11. SÄILYTYSOLOSUHTEET

Porcilis PRRS -rokotteen kanssa sekoittamisen jälkeen: 1 tunti (huoneenlämmössä).