

I PIELIKUMS

**VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMU, FARMACEITISKO FORMU,
STIPRUMA, MĒRĶA SUGU, LIETOŠANAS VEIDA,
IZDALĪŠANĀS PERIODA, REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS
ĪPAŠNIEKU SARAKSTS DALĪBVALSTĪS**

Dalībvalts/ EEA	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	Stiprums	Farmaceitiskā forma	Mērķa sugas	Indikācijas	Izdalīšanās periods
Austrija	Intervet GmbH Siemensstrasse 107 1210 Wien Austria	PORCILIS M HYO	Inaktivēts <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> celma 11 veselu šūnu koncentrāts: $\geq$ 7,0 log ₂ Ab titrs	Suspension for injection	Cūkas (nobarojamā s cūkas)	Cūku aktīvai imunizācijai, lai samazinātu <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> infekcijas radītos plaušu bojājumus.	Nulle dienas
Beļģija	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	PORCILIS M HYO	Inaktivēts <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> celma 11 veselu šūnu koncentrāts: $\geq$ 7,0 log ₂ Ab titrs	Suspensija injekcijai	Cūkas (nobarojamā s cūkas)	Cūku aktīvai imunizācijai, lai samazinātu <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> infekcijas radītos plaušu bojājumus.	Nulle dienas
Kipra	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	PORCILIS M. HYO	Inaktivēts <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> celma 11 veselu šūnu koncentrāts: $\geq$ 7,0 log ₂ Ab titrs	Suspensija injekcijai	Cūkas (nobarojamā s cūkas)	Cūku aktīvai imunizācijai, lai samazinātu <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> infekcijas radītos plaušu bojājumus.	Nulle dienas
Čehijas Republika	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M HYO	Inaktivēts <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> celma 11 veselu šūnu koncentrāts: $\geq$ 7,0 log ₂ Ab titrs	Suspensija injekcijai	Cūkas (nobarojamā s cūkas)	Cūku aktīvai imunizācijai, lai samazinātu <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> infekcijas radītos plaušu bojājumus.	Nulle dienas

Dānija	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M Hyo	Inaktivēts <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> celma 11 veselu šūnu koncentrāts: $\geq$ 7,0 log ₂ Ab titrs	Suspensija injekcijai	Cūkas (nobarojamā s cūkas)	Cūku aktīvai imunizācijai, lai samazinātu <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> infekcijas radītos plaušu bojājumus.	Nulle dienas
Igaunija	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M Hyo	Inaktivēts <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> celma 11 veselu šūnu koncentrāts: $\geq$ 7,0 log ₂ Ab titrs	Suspensija injekcijai	Cūkas (nobarojamā s cūkas)	Cūku aktīvai imunizācijai, lai samazinātu <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> infekcijas radītos plaušu bojājumus.	Nulle dienas
Somija	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M Hyo	Inaktivēts <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> celma 11 veselu šūnu koncentrāts: $\geq$ 7,0 log ₂ Ab titrs	Suspensija injekcijai	Cūkas (nobarojamā s cūkas)	Cūku aktīvai imunizācijai, lai samazinātu <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> infekcijas radītos plaušu bojājumus.	Nulle dienas
Francija	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	PORCILIS Mhyo	Inaktivēts <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> celma 11 veselu šūnu koncentrāts: $\geq$ 7,0 log ₂ Ab titrs	Suspensija injekcijai	Cūkas (nobarojamā s cūkas)	Cūku aktīvai imunizācijai, lai samazinātu <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> infekcijas radītos plaušu bojājumus.	Nulle dienas

Vācija	Intervet Deutschland GmbH Postfach 1130 85701 Unterschleißheim Germany	Porcilis M Hyo	Inaktivēts <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> celma 11 veselu šūnu koncentrāts: $\geq 7,0 \log_2$ Ab titrs	Suspensija injekcijai	Cūkas (nobarojamās cūkas)	Cūku aktīvai imunizācijai, lai samazinātu <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> infekcijas radītos plaušu bojājumus.	Nulle dienas
Grieķija	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	PORCILIS M.Hyo	Inaktivēts <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> celma 11 veselu šūnu koncentrāts: $\geq 7,0 \log_2$ Ab titrs	Suspensija injekcijai	Cūkas (nobarojamās cūkas)	Cūku aktīvai imunizācijai, lai samazinātu <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> infekcijas radītos plaušu bojājumus.	Nulle dienas
Ungārija	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M Hyo	Inaktivēts <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> celma 11 veselu šūnu koncentrāts: $\geq 7,0 \log_2$ Ab titrs	Suspensija injekcijai	Cūkas (nobarojamās cūkas)	Cūku aktīvai imunizācijai, lai samazinātu <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> infekcijas radītos plaušu bojājumus.	Nulle dienas
Īrija	Intervet Ireland Limited, Magna Drive Magna Business Park Citywest Road Dublin 24 Ireland	Porcilis M Hyo, suspension for injection	Inaktivēts <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> celma 11 veselu šūnu koncentrāts: $\geq 7,0 \log_2$ Ab titrs	Suspensija injekcijai	Cūkas (nobarojamās cūkas)	Cūku aktīvai imunizācijai, lai samazinātu <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> infekcijas radītos plaušu bojājumus.	Nulle dienas

Itālija	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porsilis M-HYO	Inaktivēts <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> celma 11 veselu šūnu koncentrāts: $\geq$ 7,0 log ₂ Ab titrs	Suspensija injekcijai	Cūkas (nobarojamā s cūkas)	Cūku aktīvai imunizācijai, lai samazinātu <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> infekcijas radītos plaušu bojājumus.	Nulle dienas
Latvija	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	PORCILIS M HYO	Inaktivēts <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> celma 11 veselu šūnu koncentrāts: $\geq$ 7,0 log ₂ Ab titrs	Suspensija injekcijai	Cūkas (nobarojamā s cūkas)	Cūku aktīvai imunizācijai, lai samazinātu <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> infekcijas radītos plaušu bojājumus.	Nulle dienas
Lietuva	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M Hyo	Inaktivēts <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> celma 11 veselu šūnu koncentrāts: $\geq$ 7,0 log ₂ Ab titrs	Suspensija injekcijai	Cūkas (nobarojamā s cūkas)	Cūku aktīvai imunizācijai, lai samazinātu <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> infekcijas radītos plaušu bojājumus.	Nulle dienas
Luksemburg a	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M. Hyo, suspension injectable	Inaktivēts <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> celma 11 veselu šūnu koncentrāts: $\geq$ 7,0 log ₂ Ab titrs	Suspensija injekcijai	Cūkas (nobarojamā s cūkas)	Cūku aktīvai imunizācijai, lai samazinātu <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> infekcijas radītos plaušu bojājumus.	Nulle dienas

Malta	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M Hyo	Inaktivēts <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> celma 11 veselu šūnu koncentrāts: $\geq$ 7,0 log ₂ Ab titrs	Suspensija injekcijai	Cūkas (nobarojamā s cūkas)	Cūku aktīvai imunizācijai, lai samazinātu <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> infekcijas radītos plaušu bojājumus.	Nulle dienas
Norvēģija	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	PORCILIS M HYO	Inaktivēts <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> celma 11 veselu šūnu koncentrāts: $\geq$ 7,0 log ₂ Ab titrs	Suspensija injekcijai	Cūkas (nobarojamā s cūkas)	Cūku aktīvai imunizācijai, lai samazinātu <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> infekcijas radītos plaušu bojājumus.	Nulle dienas
Polija	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M Hyo	Inaktivēts <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> celma 11 veselu šūnu koncentrāts: $\geq$ 7,0 log ₂ Ab titrs	Suspensija injekcijai	Cūkas (nobarojamā s cūkas)	Cūku aktīvai imunizācijai, lai samazinātu <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> infekcijas radītos plaušu bojājumus.	Nulle dienas
Portugāle	Intervet Portugal – Saúde Animal, Lda Rua Aqualva dos Açores, n.º 16, 2735 – 557 Aqualva- Cacém Portugal	Porcilis M hyo, suspensão para injecção	Inaktivēts <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> celma 11 veselu šūnu koncentrāts: $\geq$ 7,0 log ₂ Ab titrs	Suspensija injekcijai	Cūkas (nobarojamā s cūkas)	Cūku aktīvai imunizācijai, lai samazinātu <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> infekcijas radītos plaušu bojājumus.	Nulle dienas

Slovākija	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcillis M.Hyo	Inaktivēts <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> celma 11 veselu šūnu koncentrāts: $\geq$ 7,0 log ₂ Ab titrs	Suspensija injekcijai	Cūkas (nobarojamā s cūkas)	Cūku aktīvai imunizācijai, lai samazinātu <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> infekcijas radītos plaušu bojājumus.	Nulle dienas
Slovēnija	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M Hyo	Inaktivēts <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> celma 11 veselu šūnu koncentrāts: $\geq$ 7,0 log ₂ Ab titrs	Suspensija injekcijai	Cūkas (nobarojamā s cūkas)	Cūku aktīvai imunizācijai, lai samazinātu <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> infekcijas radītos plaušu bojājumus.	Nulle dienas
Spānija	POLIG. INDUSTRIAL EL MONTALVO, PARCELA 39 CARBAJOSA DE LA SAGRADA 37188 SALAMANCA Spain	PORCILIS Mhyo	Inaktivēts <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> celma 11 veselu šūnu koncentrāts: $\geq$ 7,0 log ₂ Ab titrs	Suspensija injekcijai	Cūkas (nobarojamā s cūkas)	Cūku aktīvai imunizācijai, lai samazinātu <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> infekcijas radītos plaušu bojājumus.	Nulle dienas
Zviedrija	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M Hyo	Inaktivēts <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> celma 11 veselu šūnu koncentrāts: $\geq$ 7,0 log ₂ Ab titrs	Suspensija injekcijai	Cūkas (nobarojamā s cūkas)	Cūku aktīvai imunizācijai, lai samazinātu <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> infekcijas radītos plaušu bojājumus.	Nulle dienas

Nīderlande	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M Hyo	Inaktivēts <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> celma 11 veselu šūnu koncentrāts: $\geq$ 7,0 log ₂ Ab titrs	Suspensija injekcijai	Cūkas (nobarojamā s cūkas)	Cūku aktīvai imunizācijai, lai samazinātu <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> infekcijas radītos plaušu bojājumus.	Nulle dienas
Apvienotā Karaliste	Intervet International B.V. represented by Intervet UK Ltd Walton Manor Walton Milton Keynes Bucks MK7 7AJ	Porcilis M Hyo, suspension for injection	Inaktivēts <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> celma 11 veselu šūnu koncentrāts: $\geq$ 7,0 log ₂ Ab titrs	Suspensija injekcijai	Cūkas (nobarojamā s cūkas)	Cūku aktīvai imunizācijai, lai samazinātu <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> infekcijas radītos plaušu bojājumus.	Nulle dienas

II PIELIKUMS

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN PAMATOJUMS REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBU IZMAIŅĀM

VISPĀRĒJS KOPSAILKUMS PAR *PORCILIS M HYO* ZINĀTNISKO NOVĒRTĒJUMU (SKATĪT I PIELIKUMU)

1. Ievads

Porcilis M Hyo ir imunoloģiskas veterinārās zāles, kuras satur *Mycoplasma hyopneumoniae* un dl- α - tokoferola acetātu kā adjuvantu. Inaktivētā vakcīna ir suspensija injekcijām. Tā ir indicēta nobarojamo cūku vakcinācijai, sākot no vienas nedēļas vecuma. Cūkas vakcinē divas reizes ar trīs nedēļu intervālu. Vakcīnu lieto intramuskulāri (2 ml deva kaklā).

Reģistrācijas apliecības īpašnieks *Intervet International BV* iesniedza pieteikumu par II tipa izmaiņu izdarišanu veterināro zāļu *Porcilis M Hyo* reģistrācijas apliecībās saskaņā ar savstarpējās atzišanas procedūru Komisijas Regulas (EK) Nr. 1084/2003 6. panta ietvaros.

Izmaiņas attiecas uz atļauju pirms lietošanas sajaukt divas vakcīnas, *Porcilis PRRS* un *Porcilis M Hyo*. *Porcilis PRRS* (kuras sastāvā ir dzīva vīrusa antigēns) liofilizētā frakcija tiktu sajaukta ar inaktivēto vakcīnu *Porcilis M Hyo*. Ierosinātā nobarojamo cūku vakcinācijas shēma ar sajauktajām zālēm ir šāda: pirmā *Porcilis M Hyo* ievadīšana, sākot no vienas nedēļas vecuma, kam seko *Porcilis PRRS*, kas sajaukta ar *Porcilis M Hyo*, ievadīšana, sākot no četru nedēļu vecuma.

Tā kā 90 dienu laikā pēc CMDv procedūras uzsākšanas netika panākta vienošanās starp atsaucē dalībvalsti (Apvienotā Karaliste darbojās Francijas vārdā kā atsaucē dalībvalsts decentralizētajā procedūrā) un vienu no iesaistītajām dalībvalstīm (Spāniju), 2009. gada 2. oktobrī jautājums tika nodots izskatīšanai CVMP. Spānijas valsts kompetentā iestāde izteica bažas, ka nav pienācīgi pamatoti atsevišķi aspekti, kas attiecas uz abu zāļu (*Porcilis PRRS* un *Porcilis M Hyo*) sajaukšanas kvalitāti, drošumu un iedarbīgumu.

2. Iztirzājums

2.1 Ierosinātais uzglabāšanas laiks pēc abu zāļu (*Porcilis PRRS* un *Porcilis M Hyo*) sajaukšanas

Reģistrācijas apliecības īpašnieks ir iesniedzis datus par cūku reproduktīvi respiratorā sindroma (CRRS) vīrusa titrēšanu pēc *Porcilis PRRS* sajaukšanas ar *Porcilis M Hyo* pēc 0, 1, 2 un 3 stundām. Rezultāti norāda, ka pēc sajaukšanas ar *Porcilis M Hyo* notika neliela CRRS vīrusa titra samazināšanās (vidējais samazinājums pēc gatava maisījuma uzglabāšanas 1 stundu ir 0,05 log). Tas pamatotu gatava maisījuma uzglabāšanu vienu stundu, ja būtu nepieciešamā informācija, lai pienācīgi izvērtētu rezultātus: netika iesniegti lietoto sēriju sērijas izlaides protokoli un protokoli ar kvalitātes izvērtēšanas nosacījumiem. Lai pārliecinātos, ka nenotiek būtiska titra samazināšanās tūlīt pēc sajaukšanas (t.i. pie $t=0$), tika uzskatīts, ka ir svarīgi zināt titru izlaides brīdī (vai pēc iejaukšanas *Porcilis PRRS* šķīdinošā frakcijā). Turklāt nebija zināms, vai pētījumi tiek veikti ar vakcīnu sērijām, kurām drīz beigsies uzglabāšanas laiks.

Attiecībā uz *Porcilis M Hyo* reģistrācijas apliecības īpašnieks ir iesniedzis datus par maisījuma adjuvanta sastāvu (dl- α - tokoferola acetāts), pH un sterilitāti pēc divu sēriju *Porcilis PRRS* atkārtotas suspendēšanas divāssērijās *Porcilis M Hyo* un uzglabāšanas trīs stundas istabas temperatūrā. Turklāt tiek uzskatīts, ka, lai varētu izslēgt kvalitātes interferenci tūlīt pēc sajaukšanas (pie $t=0$) un pēc ierosinātā uzglabāšanas laika, būtu jāizvērtē *Porcilis M Hyo* komponenta iedarbību.

Tika sniegti sērijas izlaides protokoli *Porcilis PRRS* un *Porcilis M Hyo* lietošanas stabilitātes pētījumiem. Reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza CRRS vīrusa titru informāciju par divām *Porcilis PRRS* sērijām, kas sajauktas ar katru no desmit *Porcilis M Hyo* sērijām, pēc 0, 1, 2 un 3 stundu uzglabāšanas istabas temperatūrā.

Attiecībā uz to, kāpēc netika veikti stabilitātes pētījumi ar sērijām, kam drīz beigsies uzglabāšanas laiks, reģistrācijas apliecības īpašnieks ir sniedzis komentāru, ka nav nekādas ietekmes uz esošo minimālo titru, kura iedarbīgums ir pierādīts:

- 1) ierosinātais lietojamo „sajaukto” zāļu uzglabāšanas laiks ir viena stunda;
- 2) pierādītais samazinājums pēc vienas stundas salīdzinājumā ar titru izlaides brīdī (6,4/6,2 TCID₅₀) ir 0,12/-0,02 (vidējais 0,05), kas iekļaujas analīžu rezultātu mainības robežās;
- 3) minimālais iedarbīgais titrs ir 4,0 TCID₅₀
- 4) tas nozīmē, ka iespējamā sliktākajā gadījumā, kad tiks sajaukta sērija, kam tuvojas uzglabāšanas termiņa beigas, ierosinātajā vienas stundas uzglabāšanas laikā notiks statistiski būtisks samazinājums zem minimālā titra līmeņa.

Attiecībā uz pamatojumu, kāpēc sajauktajām vakcīnām lietošanas laikā nav veikts *Porcilis M Hyo* komponenta iedarbīguma tests gan tūlīt pēc sajaukšanas, gan arī pēc ierosinātā uzglabāšanas laika, reģistrācijas apliecības īpašnieks *Porcilis M Hyo* komponenta iedarbīguma testa neveikšanu sajauktajām vakcīnām ir pamatojis ar to, ka, iesniedzot drošuma un iedarbīguma pētījumus, lietojot sajauktās zāles, reģistrācijas apliecības īpašnieks ir nodemonstrējis, ka maisījumā nenotiek mijiedarbība, kas ietekmētu sajaukto zāļu iedarbīgumu. Vadlīnijās par datu prasībām, lai pamatotu argumentus par veterināro vakcīnu stabilitāti lietošanas laikā* ir noteikts, ka “Attiecībā uz inaktivitētām vakcīnām, ja lietošanas laikā ierosinātais uzglabāšanas laiks nepārsniedz vienu darba dienu (maksimāli 10 stundas), ir pieļaujams neveikt iedarbīguma testēšanu stabilitātes pētījuma ietvaros.”

2.2 Pamatojums par izmantoto pieeju, lai pierādītu atsevišķu vakcinācijas shēmas, vienlaicīgi ievadot divas vakcīnas, drošumu.

Ierosinātā vakcinācijas shēma ar sajaukto vakcīnu ir šāda:

- Pirmā vakcinācija: *Porcilis M Hyo* vienas nedēļas vecumā.
- Otrā vakcinācija: *Porcilis M Hyo* sajaukts ar *Porcilis PRRS* no četrus nedēļu vecuma.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks ir uzrādījis datus par drošuma pētījumiem (viena deva, pārdozēšana, atkārtota deva), sākot no četrus nedēļu vecuma, vakcinējot ar *Porcilis PRRS*, kas sajaukta ar *Porcilis M Hyo*, ņemot vērā, ka četras nedēļas ir minimālais vecums, ko iesaka sajauktās vakcīnas ievadīšanai.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam tika prasīts pamatot, kāpēc netika ievērota ierosinātā vakcinācijas shēma (*Porcilis M Hyo* vienas nedēļas vecumā un gadījumā, kad *Porcilis M Hyo* sajaukts ar *Porcilis PRRS* četrus nedēļu vecumā), lai nodemonstrētu maisījuma ievadīšanas drošumu.

* CVMP vadlīnijas par datu prasībām, lai pamatotu argumentus par veterināro vakcīnu stabilitāti lietošanas laikā (EMA/CVMP/IWP/250147/2008-CONSULTATION) - <http://www.ema.europa.eu/pdfs/vet/iwp/25014708en.pdf>

Reģistrācijas apliecības īpašnieks izskatīja atkārtotu katras vakcīnas vienas devas vienlaicīgu ievadīšanu ar 14 dienu intervālu četras nedēļas veciem dzīvniekiem. Saskaņā ar rekomendēto vakcinācijas grafiku *Porcilis M Hyo* un *Porcilis PRRS* pirmo reizi tiek lietotas vienlaicīgi otrajā *Porcilis M Hyo* ievadīšanas reizē. Tas ir trīs nedēļas pēc pirmās vakcinācijas ar *Porcilis M Hyo*, kuru savukārt ir jāizdara, sākot no vienas nedēļas vecuma. Tādējādi minimālais vecums abu vakcīnu vienlaicīgai lietošanai ir četras nedēļas. Ph.Eur. un ES vadlīnijas nosaka, ka drošuma pētījumos ir jāizmanto dzīvnieki, kas ir seronegatīvi attiecībā pret vakcīnas komponentu antigēniem. To uzskata par iespējamo sliktāko scenāriju, kad tiek izmantoti visuzņēmīgākie dzīvnieki. Reģistrācijas apliecības īpašnieks ir ievērojis šīs prasības, veicot pētījumu. Neskatoties uz to, ka tika norādīts, ka iesniegtie dati nav adekvāti, jo saskaņā ar pētījuma shēmu dzīvnieki nebija saņēmuši atsevišķu *M Hyo* vakcināciju vienas nedēļas vecumā, un tāpēc kopējā grafika drošums palicis nepierādīts, reģistrācijas apliecības īpašnieks ir pierādījis vienlaicīgas vakcinācijas ar abām vakcīnām atkārtotas devas minimālā vecuma uzņēmīgiem (seronegatīviem) dzīvniekiem sliktāko iespējamo scenāriju.

2.3 Divu vakcīnu sajaukšanas izraisītās interferences potenciālā ietekme uz imunitātes ilguma iedarbīguma parametru.

Tika iesniegti dati par laboratoriskajiem iedarbīguma pētījumiem un vienu lauka pētījumu, kas parādīja, ka plaušu bojājumu samazināšanās cūkām, kas vakcinētas ar jaukto vakcīnu, ir līdzīgi plaušu bojājumu samazinājumam cūkām, kas vakcinētas tikai ar *Porcilis M Hyo*.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks uzskatīja, ka, pamatojoties uz "Vadlīnijām par prasībām vienlaicīgai imunoloģisko veterināro zāļu ievadīšanai"*¹, atsevišķu zāļu iedarbīguma datus, ieskaitot imunitātes ilgumu, var attiecināt uz šo zāļu vienlaicīgu lietošanu, ja tiek pierādīta imunoloģiskas interferences neesamība. Tā kā jauktas vakcīnas ievadīšana nemaina aizsargājošās imunitātes pret plaušu bojājumiem rādītājus, reģistrācijas apliecības īpašnieks uzskatīja, ka netiks izmainīts arī neviens no pārējiem drošuma parametriem, un tāpēc nav nepieciešama papildus informācija, lai pamatotu imunitātes ilgumu saistībā ar zāļu maisījuma ievadīšanu.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks ir pamatojis, ka patreizējais imunitātes ilgums attiecībā uz *Porcilis PRRS* saglabājas, kad abas vakcīnas tiek sajauktas kopā. Reģistrācijas apliecības īpašnieks ir parādījis, ka saskaņā ar vairākiem laboratorijas apstākļu pētījumiem un lauka izmēģinājumiem katru zāļu atsevišķi nodrošinātā aizsardzības pakāpe nemainās, šīs zāles sajaucot. To var uzskatīt par imūnās atbildes reakcijas ekvivalences pierādījumu, un nevarētu apgalvot, ka, ja imūnā atbildes reakcija netiek ietekmēta vienā laika posmā, šīs atbildes reakcijas ilgums būs atšķirīgs. Reģistrācijas apliecības īpašnieks ir nodemonstrējis, ka, sajaucot vakcīnas, nenotiek imunoloģiskā interference, un tāpēc saglabājas nemainīgs iedarbīgums, izpētot vienu iedarbīguma parametru – virēmijas samazināšanos (70-75% samazinājums pēc vienlaicīgas lietošanas un 72-75% samazinājums pēc *Porcilis PRRS* atsevišķas lietošanas). Ir jāatceras, ka CRRS ir multifaktoriāla slimība, un tāpēc laboratorijas pētījumos (dzīvniekus neietekmē citi aģenti) atšķirībā no lauka pētījumiem ne vienmēr var saskatīt visas klīniskās pazīmes. Nav iemesla uzskatīt, ka lauka apstākļos varētu būt atšķirīga ietekme uz citiem iedarbīguma faktoriem.

* CVMP vadlīnijas par prasībām vienlaicīgai imunoloģisko veterināro zāļu ievadīšanai (EMA/CVMP/550/02-FINAL) - <http://www.ema.europa.eu/pdfs/vet/iwp/055002en.pdf>

Tomēr reģistrācijas apliecības īpašnieka līdz šim iesniegtā argumentācija rada bažas, ka, sajaucot vakcīnas, netiks sasniegti tie iedarbīguma rādītāji, kādi paredzēti monovalentām vakcīnām. Reģistrācijas apliecības īpašniekam tika lūgts sniegt papildus informāciju un pierādījumus, ka *Porcilis PRRS* iedarbīgums un imunitātes ilgums netiek izmainīts, lietojot šo vakcīnu sajauktu ar *Porcilis M Hyo*. Vispārējo apgalvojumu par virēmijas samazinājumu var pierādīt tikai laboratorijas pētījumos. Konkrētie apgalvojumi par augšanas rādītāju uzlabojumiem attiecībā uz nobarojamajām cūkām nav pierādīti. *Porcilis PRRS* imunitātes ilgums saistībā ar vienlaicīgu ievadīšanu arī nav pierādīts. Tomēr imunoloģiskās interferences neesamība nav izsecināta, bet skaidri pierādīta, iesniedzot laboratorijas datus, kas parādīja, ka nav būtiskas atšķirības attiecībā uz aizsardzību dzīvniekiem, kas vakcinēti ar sajauktu vakcīnu, un dzīvniekiem, kas vakcinēti ar atsevišķām vakcīnām.

3. Ieguvuma/riska novērtējums

Ir gan praktiskie apsvērumi, gan arī klīniskas priekšrocības šo divu vakcīnu vienlaicīgai ievadīšanai, kas nodrošina vispārēju dzīvnieku labturības uzlabojumu. Sajaukto vakcīnu stabilitāte ir pienācīgi pierādīta lietošanas laikā, kas nepārsniedz vienu stundu, kas ir pietiekams laiks, lai vakcinētu vairākus dzīvniekus un atbilst reālam scenārijam. Gan atsevišķu vakcīnu, gan sajauktas vakcīnas režīma drošums ir pierādīts. Iedarbīguma pētījumi, izmantojot piemērotus kritiski izvērtētos testus attiecībā uz *Porcilis M Hyo* un *Porcilis PRRS*, ir pierādījuši, ka vienlaicīga ievadīšana neietekmē iedarbīguma rādītājus attiecībā uz virēmijas samazinājumu un plaušu bojājumu samazinājumu. Ņemot vērā, ka interferences neesamība ir pierādīta noteiktā laika periodā, sākotnēji pierādītais imunitātes ilgums saglabājas. Jāatzīmē, ka lokālās un sistēmiskās reakcijas bija neievērojamas (vieglas un novērotas nelielam skaitam dzīvnieku) un atbilstošas reakcijām, lietojot vakcīnas atsevišķi. Tāpēc vispārējo ieguvuma/ riska attiecību uzskata par pozitīvu.

PAMATOJUMS REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBU IZMAIŅĀM

Ievērojot, ka:

- CVMP uzskatīja, ka iesniegtie dati pierāda sajauktās vakcīnas stabilitāti līdz vienai stundai pēc sajaukšanas, kā tas noteikts zāļu aprakstā,
- CVMP uzskatīja, ka iesniegtie dati pietiekami pierāda sajauktās vakcīnas drošumu un iedarbīgumu attiecībā uz *Mycoplasma hyopneumoniae* komponentu,

CVMP ir ieteikusi izdarīt izmaiņas *Porcilis M Hyo* un saistīto nosaukumu zāļu (skatīt I pielikumu) reģistrācijas apliecībās. Atbilstošo zāļu apraksta un zāļu lietošanas instrukcijas nodaļu grozījumi ir izklāstīti III pielikumā.

III PIELIKUMS

LABOJUMI ZĀĻU APRAKSTĀ UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJĀ

LABOJUMI, KAS JĀIEKĻAUJ ATBILSTOŠĀ ZĀĻU APRAKSA SADAĻĀ

4.6 Nevēlamās reakcijas (biežums un bīstamība)

Pirmajā un otrajā dienā pēc vakcinācijas var novērot īslaicīgu ķermeņa temperatūras paaugstināšanos vidēji par 0,3 °C, dažām cūkām līdz 2,0 °C. Dzīvnieku stāvoklis nākamajā dienā atgriežas normas robežās. Injekcijas vietā var novērot īslaicīgu pietūkumu/apsārtumu (maksimāli 5 cm diametrā), kas samazinās maksimāli 14 dienu laikā.

Atsevišķos gadījumos var novērot pastiprinātas jutības reakcijas.

4.8 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Ir pieejama informācija par zāļu drošumu un iedarbīgumu cūkām no 4 nedēļu vecuma, kas pierāda, ka šo vakcīnu var sajaukt ar Porcilis PRRS vakcīnu.

Pirms sajauktā produkta ievadīšanas jāizlasa arī Porcilis PRRS zāļu apraksts.

Nav pieejama informācija par šīs vakcīnas drošumu un iedarbīgumu, kad tā tiek lietota ar citām veterinārājām zālēm, izņemot iepriekš minēto produktu. Lēmumu par šīs vakcīnas lietošanu pirms vai pēc citu veterināro zāļu lietošanas jāpieņem izvērtējot katru gadījumu atsevišķi.

Nav pieejama informācija par drošumu un iedarbīgumu, kad Porcilis M Hyo tiek sajaukta kopā ar Porcilis PRRS lietošanai vaislas dzīvniekiem vai grūsnības laikā.

4.9 Devas un lietošanas veids

2 ml katram dzīvniekam intramuskulārai injekcijai cūkām kakla apvidū aiz auss.

Vakcinācijas shēma:

Cūkas vakcinē divas reizes ar trīs nedēļu intervālu. Pirmā injekcija var tikt veikta sākot no 1 nedēļas vecuma.

Vienlaicīgai lietošanai ar Porcilis PRRS nobarojamām cūkām no 4 nedēļu vecuma (3 nedēļas pēc pirmās vakcinācijas), vakcīnu var atšķaidīt īsi pirms vakcinācijasievērojot sekojošus norādījumus:

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

Viena deva (2 ml) Porcilis M Hyo sajaukta ar Porcilis PRRS tiek ievadīta intramuskulāri kakla apvidū.

Pirms lietošanas vakcīnai atļaut sasilt līdz istabas temperatūrai (15-25 °C), un pirms lietošanas labi saskalināt.

Izmantot sterilas šļirces un adatas.

Izvairīties no kontaminācijas.

6.2 Nesaderība

Nesajaukt kopā ar citām veterinārājām zālēm, izņemot ar Porcilis PRRS.

6.3 Derīguma termiņš

Veterināro zāļu derīguma termiņš izplatīšanai paredzētā iepakojumā: 3 gadi.

Derīguma termiņš pēc pirmās tiešā iepakojuma atvēršanas: 3 stundas.

Derīguma termiņš pēc sajaukšanas ar Porcilis PRRS: 1 stunda (istabas temperatūrā).

LABOJUMI, KAS JĀIEKĻAUJ ATBILSTOŠĀ LIETOŠANAS INSTRUKCIJAS SADAĻĀ

6. NEVĒLAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

.....

Atsevišķos gadījumos var novērot pastiprinātas jutības reakcijas.

8. DEVAS ATKARĪBĀ NO DZĪVNIEKU SUGAS, LIETOŠANAS VEIDA UN PAŅĒMIENA

.....

Vienlaicīgai lietošanai ar Porcilis PRRS nobarojamām cūkām no 4 nedēļu vecuma (3 nedēļas pēc pirmās vakcinācijas), vakcīnu izšķīdina īsi pirms vakcinācijas šādās attiecībās:

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

Viena deva (2 ml) Porcilis M Hyo sajaukta ar Porcilis PRRS tiek ievadīta intramuskulāri kakla apvidū.

9. IETEIKUMI PAREIZAI LIETOŠANAI

.....

Ir pieejama informācija par par šīs vakcīnas drošumu un iedarbīgumu nobarojamām cūkām sākot no 4 nedēļu vecuma, kas norāda, ka šo vakcīnu var sajaukt ar Porcilis PRRS vakcīnu.

Pirms sajauktā produkta ievadīšanas jāizlasa arī Porcilis PRRS zāļu apraksts.

Nav pieejama informācija par šīs vakcīnas drošumu un iedarbīgumu, kad tā tiek lietota ar citām veterinārajām zālēm, izņemot iepriekš minēto produktu. Lēmumu par šīs vakcīnas lietošanu pirms vai pēc citu veterināro zāļu lietošanas jāpieņem izvērtējot katru gadījumu atsevišķi.

Nav pieejama informācija par drošumu un iedarbīgumu, kad Porcilis M Hyo tiek lietota ar Porcilis PRRS vaislas dzīvniekiem vai grūsnības laikā.

11. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NORĀDĪJUMI

.....

Pēc sajaukšanas ar Porcilis PRRS, izlietot 1 stundas laikā (istabas temperatūrā).