

VÝBOR PRO VETERINÁRNÍ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

**POKYN:
POŽADAVKY NA SOUBĚŽNOU APLIKACI IMUNOLOGICKÝCH
VETERINÁRNÍCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ**

SCHVÁLENO IMUNOLOGICKOU PRACOVNÍ SKUPINOU	13. 5. 2002
PŘIJATO VÝBOREM PRO PŘEDÁNÍ KE KONZULTACI	12. 6. 2002
ZAČÁTEK KONZULTACE	13. 6. 2002
KONEC KONZULTACE	31. 12. 2002
PŘIJATO VÝBOREM	15. 10. 2003
DATUM VSTOUPENÍ V PLATNOST	15. 4. 2004

POKYN K POŽADAVKŮM PRO SOUBĚŽNOU APLIKACI IMUNOLOGICKÝCH VETERINÁRNÍCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ

1. Úvod

Je známo, že při běžném používání vakcín proti více různým původcům a/nebo onemocněním jsou vakcíny často aplikovány ve stejnou dobu. Tato praxe je často nutná z oprávněných epidemiologických důvodů a je užitečná jak pro vlastníka vzhledem ke snížení nákladů, tak pro zvíře, vzhledem ke snížení počtu samostatných zákroků, a tak se zmenšuje stres a zlepšuje se pohoda zvířete. V příloze I směrnice 2001/82/ES je bezpečnostním požadavkem, že musí být uvedena každá známá interakce s jinými přípravky. Podle části 8 musí být prokázána účinnost každé složky multivalentních a kombinovaných imunologických veterinárních léčivých přípravků (IVMPs). Jestliže jsou doporučeny ve vzájemné kombinaci, nebo ve stejné době jako jiný veterinární léčivý přípravek, musí být prokázána jejich kompatibilita. V části 5.7. SPC pokynu pro imunologické přípravky je uvedeno, že musí být poskytnuta informace o bezpečnosti a účinnosti, podporující souběžné použití.

2. Záměr

Tento pokyn nastiňuje požadavky pro průkaz kompatibility pro souběžnou aplikaci (viz definici v části 2.1.) dvou nebo více IVMPs. Tento pokyn se nevěnuje požadavkům na kombinované vakcíny, na které je třeba hledat odkaz k CVMP pokynu: „Požadavky na kombinované veterinární vakcíny“. Údaje o požadavcích pro průkaz kompatibility pro simultánní podání více než jednoho IVMP, ve stejnou dobu a do stejného místa, u cílového druhu zvířat, nejsou zahrnuty v tomto dokumentu.

Studie kompatibility musí být provedeny, aby zobecnily informace o bezpečnosti a účinnosti ze souběžného použití nějakého IVMP s jedním nebo více jinými IVMPs, jestliže takové souběžné použití je uvažováno žadatelem pro začlenění v SPC. Když byly získány přiměřené údaje o bezpečnosti a účinnosti, konstatování o kompatibilitě může být začleněno do části 5.7. SPC. Předpokládá se, že ve většině případů budou studie provedeny jako součást studií bezpečnosti a účinnosti v době vývoje nového přípravku. Aby byla zajištěna nutná harmonizace mezi SPCs, existující registrované přípravky, u kterých kompatibilita má být prokázána, musí být také studovány a SPC změněna tak, aby odrážela kompatibilitu s novým přípravkem.

Průkaz kompatibility mezi jedním nebo více přípravky by neměl být motivací pro modifikování části 5.2. SPC přípravku k rozšíření požadavků a indikací takového přípravku nebo přípravků, pro které byla kompatibilita prokázána.

2.1. Definice

Kombinovaná (multivalentní) vakcína: Vícesložkový IVMP formulovaný tak, že různé antigeny jsou aplikovány současně. Různé antigenní složky jsou schváleny pro:

- i. Imunizaci proti různým infekčním chorobám; nebo
- ii. Imunizaci proti multifaktoriálním infekčním chorobám, způsobeným různými druhy, typy nebo variantami patogenů
- iii. Kombinace i) a ii)

Simultánní aplikace: Pro účely tohoto pokynu je simultánní aplikace definována jako aplikace dvou nebo více IVMPs, ve stejnou dobu a do stejného místa, cílovému druhu zvířat.

Souběžná aplikace: Aplikace dvou nebo více IVMPs ve stejnou dobu, ale do oddělených aplikačních míst u cílového druhu zvířat. Souběžná aplikace může také zahrnovat aplikaci dvou nebo více IVMPs cílovému druhu zvířat do stejného nebo odděleného místa, ale v různé doby. V případě aplikace v různých dobách musí uvádět část 5.7. SPC minimální dobu mezi aplikacemi, pro kterou byly žadatelem předloženy údaje ve studiích kompatibility.

Standardní šarže: Šarže vakcíny vyrobená podle metody popsané v registrační dokumentaci, která je reprezentantem šarží zjištěných při běžné výrobě a má tudíž titer nebo sílu v rozmezí mezi povolenými maximálními a minimálními hodnotami.

Oddělená místa: Místa dostatečně vzdálená jedno od druhého, aby se zabránilo možnosti mísení přípravků a aby bylo možné místní reakce na každý přípravek rozlišit jednu od druhé.

Oddělení doby: Doby aplikace dostatečně oddělené, aby se zabránilo mísení přípravků v místě aplikace.

2.2. Skutečnosti, které by měly být vzaty v úvahu při studiích kompatibility: Souběžná aplikace dvou nebo více IVMPs může způsobit interakci, vedoucí buď ke snížené nebo zvýšené odpovědi na jednotlivé složky, ve srovnání s tím, když je IVMP aplikovaný samostatně. V případě živých virových vakcín může interference mezi různými virovými kmeny potlačit replikaci vakcinačních kmenů, mající za následek suboptimální odpověď.

Interference mezi různými složkami může být způsobena různými imunologickými účinky, jako je antigenní soutěžení. Antigenní soutěžení popisuje jev, že imunitní odpověď na určitý antigen může být snížena v přítomnosti jiných antigenů, ve srovnání s tím, když je stejný antigen podaný samostatně.

V případě adjuvantní vakcíny aplikované souběžně s jiným IVMP může adjuvans ovlivnit odpověď na složky neadjuvantního přípravku, způsobenou nespecifickou imunostimulací u cílového druhu zvířat.

Tento pokyn bere na zřetel skutečnost, že značné množství údajů může již vyplynout z bezpečnosti a účinnosti pro každý IVMP aplikovaný samostatně. Žadatel se musí věnovat požadavkům bezpečnosti a účinnosti směrnice 2001/82/ES pro jednotlivé IVMPs.

Obecně mohou být použity vzorky ze standardních šarží pro studie vyšetření bezpečnosti a účinnosti IVMPs, pro které je požadován popis kompatibility. Přece je významné zahrnout zdůvodnění pro výběr šarží použitých ve studiích a rozsah, ve kterém splňují požadavky. Ve výjimečných případech mohou být požadovány dodatečné studie se šaržemi o maximálním nebo minimálním titru nebo síle, kde údaje pro jeden z přípravků ukazují, že jedna nebo více složek projevuje imunosupresivní účinek, pravděpodobně nepříznivě ovlivňující schopnost zvířete odpovídat na jiné IVMPs nebo činí zvíře vnímavějším k nepříznivým reakcím, vyplývajícím z aplikace jiných IVMPs.

Klíčovým závěrem pro průkaz kompatibility mezi přípravky je plán studií vyhodnocujících bezpečnost a účinnost souběžného použití dvou nebo více přípravků ve srovnání s tím, když jsou přípravky aplikovány „odděleně“. Žadatel může vybrat provádění studií bezpečnosti a účinnosti buď v laboratorních nebo terénních podmínkách a musí zdůvodnit zvolený postup.

3. Hlediska kvality

Kvalita všech součástí finálního přípravku tvořících IVMPs musí být v souladu se specifikacemi důležitých obecných a specifických článků Evropského lékopisu a směrnice 2001/82/ES.

Vzorky použité pro studie kompatibility musí být odebrány ze šarže nebo šarží vyrobených podle výrobního postupu popsaného v žádosti o registraci. Přípravek musí splňovat specifikace během výroby i finálního přípravku, jak je popsáno v žádosti o registraci.

4. Hlediska bezpečnosti

Pro stanovení bezpečnosti pro souběžné použití dvou nebo více IVMPs musí být testy provedeny na nejcitlivějších kategoriích každého cílového druhu zvířat, pro který je konstatování kompatibility požadováno.

4.1. Laboratorní zkoušky

Požadavky testování bezpečnosti směrnice 2001/82/ES musí být zcela zaměřeny během vývoje jednotlivých přípravků. Jestliže jsou tyto podmínky splněny, bezpečnost souběžné aplikace dvou nebo více IVMPs může být prokázána použitím vzorků odebraných ze standardních šarží.

Laboratorní studie pro průkaz bezpečnosti aplikace jedné dávky souběžně s aplikací jedné dávky jiného přípravku se provede použitím standardní šarže každého přípravku, pro který je hledáno konstatování kompatibility. Použitá dávka musí být takovým množstvím přípravku, které je doporučeno pro použití a aplikaci zvířatům nejcitlivějších kategorií cílového druhu zvířat doporučeným způsobem aplikace zdůvodněným žadatelem na základě skutečnosti, že by mohl s největší pravděpodobností vyústit v interferenci.

Přípravky musí být aplikovány na oddělených místech nebo za oddělená časová období v intervalu mezi vakcinacemi, který má být uveden v SPC. Místní nebo celkové reakce, ke kterým dojde, musí být sledovány použitím protokolů založených pro stanovení bezpečnosti jedné dávky individuálního přípravku. Výsledky získané z podání dvou nebo více přípravků musí být potom porovnány s výsledky získanými ze studií bezpečnosti přípravků podaných samostatně.

Studie bezpečnosti předložené na podporu jednotlivých přípravků mohou být použity na podporu bezpečnosti souběžného použití. Avšak mohou se vyskytnout specifické situace, kde mohou být požadovány dodatečné studie bezpečnosti, např. potřeba zjistit pravděpodobnost kontaminace nebo genetického přeskupení příbuzných virových kmenů podaných souběžně.

4.2. Terénní ověřování

Bezpečnost souběžného použití může být podpořena přiměřenými údaji o bezpečnosti z terénních ověřování, použitím standardní šarže vakcíny bez požadavku na další laboratorní zkoušky, s podmínkou, že bylo zajištěno dostatečné zdůvodnění. Místní a celkové reakce musí být monitorovány jako v části 4.1.

5. Účinnost

Pro stanovení účinnosti pro souběžné použití jednoho nebo více IVMPs musí být provedeny testy na nejcitlivějších kategoriích každého cílového druhu zvířat, pro který je požadováno konstatování kompatibility.

5.1. Laboratorní zkoušky

Účinnost souběžného podání dvou nebo více IVMPs na oddělených místech může být prokázána použitím vzorků odebraných ze standardní šarže nebo šarží.

Použitá dávka musí být takové množství přípravku, které do doporučeno pro použití a aplikaci zvířatům jedním doporučeným způsobem aplikace, zdůvodněným žadatelem na základě skutečnosti, že by mohl s největší pravděpodobností vyústit v interferenci.

Přípravky musí být aplikovány na oddělených místech nebo za oddělená časová období v intervalu mezi vakcinacemi, který má být uveden v SPC. Účinnost součástí v přípravcích musí být potom zjištěna. Výsledky získané v podání dvou nebo více přípravků musí být potom porovnány s výsledky získanými ze studií účinnosti přípravků podaných samostatně. Očekává se, že ve většině případů bude postačující provést tato srovnání vhodnými sérologickými studiemi.

Aby se vyhnulo opakovaným členěním, výsledky z členěných studií předložených na podporu jednotlivých přípravků mohou být použity na podporu účinnosti souběžného použití. Dodatečné členěcí studie nemusí být požadovány, kde sérologické vyšetření bylo předtím přijato jako korelující s protekcí na podporu autorizace obchodování pro každý IVMP aplikovaný jednotlivě. Jako důkaz musí být předloženy údaje, že odpověď korelující s protekcí je kvantitativně i kvalitativně stejná, když jsou přípravky aplikovány individuálně nebo souběžně. Kde žádná taková korelace není a je tedy nutné provést další členěcí studie, bude postačující prokázat účinnost souběžného použití na nejcitlivější kategorii jednoho z cílových druhů zvířat.

5.2. Terénní ověřování

Účinnost souběžného použití může být podpořena přiměřenými terénními ověřováními použitím standardní šarže nebo šarží vakcín, bez požadavku dalších laboratorních zkoušek. Musí být předloženy údaje, potvrzující, že odpověď korelující s protekcí je kvantitativně i kvalitativně stejná, když je IVMP aplikován individuálně nebo souběžně.