

ANNEX I

**LISTE OVER VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVNE,
LÆGEMIDDELFORMER, STYRKER, DYREARTER,
ADMINISTRATIONSVEJ, TILBAGEHOLDELSESTID,
INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN I
MEDLEMSSTATERNE**

Medlemstat / EU	Indehaver af Markedsførings-tilladelsen	Lægemidlets navn	Styrke	Lægemiddelform	Dyre-arter	Indikationer	Tilbageholdelses-tid
Østrig	Intervet GmbH Siemensstrasse 107 1210 Wien Austria	PORCILIS M HYO	Inaktiveret helcellekoncentrat af <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> stamme 11: ≥ 7.0 log2 Ab titer	Injektionsvæske, suspension	Svin (slagtesvin)	Til aktiv immunisering af svin for at reducere lungelæsioner forårsaget af infektion med <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	0 døgn
Belgien	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	PORCILIS M HYO	Inaktiveret helcellekoncentrat af <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> stamme 11: ≥ 7.0 log2 Ab titer	Injektionsvæske, suspension	Svin (slagtesvin)	Til aktiv immunisering af svin for at reducere lungelæsioner forårsaget af infektion med <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	0 døgn
Cypern	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	PORCILIS M. HYO	Inaktiveret helcellekoncentrat af <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> stamme 11: ≥ 7.0 log2 Ab titer	Injektionsvæske, suspension	Svin (slagtesvin)	Til aktiv immunisering af svin for at reducere lungelæsioner forårsaget af infektion med <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	0 døgn

Tjekkiet	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M HYO	Inaktiveret helcellekoncentrat af <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> stamme 11: ≥ 7.0 log2 Ab titer	Injektionsvæske, suspension	Svin (slagtesvin)	Til aktiv immunisering af svin for at reducere lungelæsioner forårsaget af infektion med <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	0 døgn
Danmark	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M Hyo	Inaktiveret helcellekoncentrat af <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> stamme 11: ≥ 7.0 log2 Ab titer	Injektionsvæske, suspension	Svin (slagtesvin)	Til aktiv immunisering af svin for at reducere lungelæsioner forårsaget af infektion med <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	0 døgn
Estland	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M Hyo	Inaktiveret helcellekoncentrat af <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> stamme 11: ≥ 7.0 log2 Ab titer	Injektionsvæske, suspension	Svin (slagtesvin)	Til aktiv immunisering af svin for at reducere lungelæsioner forårsaget af infektion med <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	0 døgn

Finland	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M Hyo	Inaktiveret helcellekoncentrat af <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> stamme 11: ≥ 7.0 log2 Ab titer	Injektionsvæske, suspension	Svin (slagtesvin)	Til aktiv immunisering af svin for at reducere lungelæsioner forårsaget af infektion med <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	0 døgn
Frankrig	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	PORCILIS Mhyo	Inaktiveret helcellekoncentrat af <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> stamme 11: ≥ 7.0 log2 Ab titer	Injektionsvæske, suspension	Svin (slagtesvin)	Til aktiv immunisering af svin for at reducere lungelæsioner forårsaget af infektion med <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	0 døgn
Tyskland	Intervet Deutschland GmbH Postfach 1130 85701 Unterschleißheim Germany	Porcilis M Hyo	Inaktiveret helcellekoncentrat af <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> stamme 11: ≥ 7.0 log2 Ab titer	Injektionsvæske, suspension	Svin (slagtesvin)	Til aktiv immunisering af svin for at reducere lungelæsioner forårsaget af infektion med <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	0 døgn

Grækenland	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	PORCILIS M.Hyo	Inaktiveret helcellekoncentrat af <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> stamme 11: ≥ 7.0 log2 Ab titer	Injektionsvæske, suspension	Svin (slagtesvin)	Til aktiv immunisering af svin for at reducere lungelæsioner forårsaget af infektion med <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	0 døgn
Ungarn	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M Hyo	Inaktiveret helcellekoncentrat af <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> stamme 11: ≥ 7.0 log2 Ab titer	Injektionsvæske, suspension	Svin (slagtesvin)	Til aktiv immunisering af svin for at reducere lungelæsioner forårsaget af infektion med <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	0 døgn
Irland	Intervet Ireland Limited, Magna Drive Magna Business Park Citywest Road Dublin 24 Ireland	Porcilis M Hyo, suspension for injection	Inaktiveret helcellekoncentrat af <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> stamme 11: ≥ 7.0 log2 Ab titer	Injektionsvæske, suspension	Svin (slagtesvin)	Til aktiv immunisering af svin for at reducere lungelæsioner forårsaget af infektion med <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	0 døgn

Italien	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porsilis M-HYO	Inaktiveret helcellekoncentrat af <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> stamme 11: ≥ 7.0 log2 Ab titer	Injektionsvæske, suspension	Svin (slagtesvin)	Til aktiv immunisering af svin for at reducere lungelæsioner forårsaget af infektion med <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	0 døgn
Letland	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	PORCILIS M HYO	Inaktiveret helcellekoncentrat af <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> stamme 11: ≥ 7.0 log2 Ab titer	Injektionsvæske, suspension	Svin (slagtesvin)	Til aktiv immunisering af svin for at reducere lungelæsioner forårsaget af infektion med <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	0 døgn
Litauen	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M Hyo	Inaktiveret helcellekoncentrat af <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> stamme 11: ≥ 7.0 log2 Ab titer	Injektionsvæske, suspension	Svin (slagtesvin)	Til aktiv immunisering af svin for at reducere lungelæsioner forårsaget af infektion med <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	0 døgn

Luxembourg	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M. Hyo, suspension injectable	Inaktiveret helcellekoncentrat af <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> stamme 11: ≥ 7.0 log2 Ab titer	Injektionsvæske, suspension	Svin (slagtesvin)	Til aktiv immunisering af svin for at reducere lungelæsioner forårsaget af infektion med <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	0 døgn
Malta	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M Hyo	Inaktiveret helcellekoncentrat af <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> stamme 11: ≥ 7.0 log2 Ab titer	Injektionsvæske, suspension	Svin (slagtesvin)	Til aktiv immunisering af svin for at reducere lungelæsioner forårsaget af infektion med <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	0 døgn
Norge	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	PORCILIS M HYO	Inaktiveret helcellekoncentrat af <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> stamme 11: ≥ 7.0 log2 Ab titer	Injektionsvæske, suspension	Svin (slagtesvin)	Til aktiv immunisering af svin for at reducere lungelæsioner forårsaget af infektion med <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	0 døgn

Polen	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M Hyo	Inaktiveret helcellekoncentrat af <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> stamme 11: ≥ 7.0 log2 Ab titer	Injektionsvæske, suspension	Svin (slagtesvin)	Til aktiv immunisering af svin for at reducere lungelæsioner forårsaget af infektion med <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	0 døgn
Portugal	Intervet Portugal – Saúde Animal, Lda Rua Agualva dos Açores, n.º 16, 2735 – 557 Agualva-Cacém Portugal	Porcilis M hyo, suspensão para injecção	Inaktiveret helcellekoncentrat af <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> stamme 11: ≥ 7.0 log2 Ab titer	Injektionsvæske, suspension	Svin (slagtesvin)	Til aktiv immunisering af svin for at reducere lungelæsioner forårsaget af infektion med <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Zero days
Slovakiet	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcillis M.Hyo	Inaktiveret helcellekoncentrat af <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> stamme 11: ≥ 7.0 log2 Ab titer	Injektionsvæske, suspension	Svin (slagtesvin)	Til aktiv immunisering af svin for at reducere lungelæsioner forårsaget af infektion med <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Zero days

Slovenien	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M Hyo	Inaktiveret helcellekoncentrat af <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> stamme 11: ≥ 7.0 log2 Ab titer	Injektionsvæske, suspension	Svin (slagtesvin)	Til aktiv immunisering af svin for at reducere lungelæsioner forårsaget af infektion med <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Zero days
Spanien	POLIG. INDUSTRIAL EL MONTALVO, PARCELA 39 CARBAJOSA DE LA SAGRADA 37188 SALAMANCA Spain	PORCILIS Mhyo	Inaktiveret helcellekoncentrat af <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> stamme 11: ≥ 7.0 log2 Ab titer	Injektionsvæske, suspension	Svin (slagtesvin)	Til aktiv immunisering af svin for at reducere lungelæsioner forårsaget af infektion med <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Zero days
Sverige	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M Hyo	Inaktiveret helcellekoncentrat af <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> stamme 11: ≥ 7.0 log2 Ab titer	Injektionsvæske, suspension	Svin (slagtesvin)	Til aktiv immunisering af svin for at reducere lungelæsioner forårsaget af infektion med <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Zero days

Holland	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M Hyo	Inaktiveret helcellekoncentrat af <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> stamme 11: ≥ 7.0 log2 Ab titer	Injektionsvæske, suspension	Svin (slagtesvin)	Til aktiv immunisering af svin for at reducere lungelæsioner forårsaget af infektion med <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Zero days
England	Intervet International B.V. represented by Intervet UK Ltd Walton Manor Walton Milton Keynes Bucks MK7 7AJ	Porcilis M Hyo, suspension for injection	Inaktiveret helcellekoncentrat af <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> stamme 11: ≥ 7.0 log2 Ab titer	Injektionsvæske, suspension	Svin (slagtesvin)	Til aktiv immunisering af svin for at reducere lungelæsioner forårsaget af infektion med <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Zero days

BILAG II

FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR GODKENDELSE AF ÆNDRINGEN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSERNE

SAMLET RESUMÉ AF DEN VIDENSKABELIGE VURDERING AF PORCILIS M HYO (SE BILAG I)

1. Indledning

Porcilis M Hyo er et immunologisk veterinærlægemiddel, der indeholder *Mycoplasma hyopneumoniae* og dl- α -tocopherolacetat som adjuvans. Den inaktiverede vaccine er en injektionsvæske, suspension. Det er indiceret til slagtesvin fra 1 uges alderen. Svinene bør vaccineres to gange med tre ugers interval. Vaccinen bør gives intramuskulært (2 ml i halsen).

Indehaveren af markedsføringstilladelsen, Intervet International BV, indsendte en ansøgning om en type II-ændring af markedsføringstilladelsen for veterinærlægemidlet Porcilis M Hyo i henhold til proceduren for gensidig anerkendelse inden for rammerne af artikel 6 i Kommissionens forordning (EF) nr. 1084/2003.

Den pågældende ændring omfatter en tilladelse til at blande to vacciner, Porcilis PRRS og Porcilis M Hyo, før indgivelsen. Den lyofiliserede fraktion af Porcilis PRRS (som indeholder det levende virusantigen) ville blive rekonstitueret i den inaktiverede vaccine Porcilis M Hyo. Den foreslåede vaccinationsplan for slagtesvin med det blandede lægemiddel er som følger: Første vaccination med Porcilis M Hyo gives fra 1 uges alderen, hvorefter der gives en vaccination med Porcilis PRRS blandet med Porcilis M Hyo fra 4 ugers alderen.

Eftersom der ikke blev opnået enighed mellem referencemedlemsstaten (Det Forenede Kongerige repræsenterede Frankrig som referencemedlemsstat i en arbejdsdelingsordning) og en af de berørte medlemsstater (Spanien) på dag 90 i CMDv-proceduren, blev sagen indbragt for CVMP den 2. oktober 2009. Spaniens nationale kompetente myndigheder havde betænkeligheder med hensyn til, at nogle aspekter af kvalitet, sikkerhed og virkning efter blandingen af de to lægemidler (Porcilis PRRS og Porcilis M Hyo) ikke var tilstrækkeligt dokumenteret.

2. Drøftelse

2.1 Foreslået holdbarhed ved brug efter blandingen af de to lægemidler (Porcilis PRRS og Porcilis M Hyo)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen har fremlagt data for virustitrering 0, 1, 2 og 3 timer efter blanding af Porcilis PRRS med Porcilis M Hyo. Resultaterne viste, at der var et begrænset fald i PRRS-virustiter efter blanding med Porcilis M Hyo (gennemsnitligt fald efter den angivne 1 times holdbarhed ved brug på 0,05 log). Dette underbygger en holdbarhed ved brug på 1 time, undtagen hvad angår den manglende information, der er nødvendig for at evaluere resultatet korrekt. Batchfrigivelsesprotokollerne for de anvendte batcher og protokollerne med analysebetingelserne blev nemlig ikke fremlagt. For at fastslå, at der ikke er noget signifikant fald i titer lige efter blanding (dvs. ved $t=0$), blev det anset for vigtigt at kende titer ved frigivelse (eller efter rekonstituering i fortyndingsfraktionen af Porcilis PRRS). Desuden var det uvist, om undersøgelserne blev foretaget med batcher af vacciner, hvor holdbarheden var ved at være udløbet.

Hvad angår Porcilis M Hyo, har indehaveren af markedsføringstilladelsen fremsendt data om blandingens adjuvansindhold (dl- α -tocopherolacetat), pH og sterilitet efter rekonstituering af 2 batcher af Porcilis PRRS i 2 batcher af Porcilis M Hyo efter opbevaring i 3 timer ved stuetemperatur. Desuden var man af den opfattelse, at Porcilis M Hyo-komponentens styrke

efter blanding skulle have været analyseret for at udelukke en kvalitetsinterferens lige efter blandingen (ved $t=0$) og efter den foreslåede holdbarhed ved brug.

Der blev fremlagt batchfrigivelsesprotokoller for undersøgelserne af Porcilis PRRS' og Porcilis M Hyos stabilitet ved brug. Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde data om PRRS-virustitre for to batcher af Porcilis PRRS rekonstitueret med hver af 10 batcher af Porcilis M Hyo efter opbevaring i 0, 1, 2 og 3 timer ved stuetemperatur.

Hvad angår årsagen til, at stabilitetsundersøgelserne ikke blev foretaget med batcher, hvis holdbarhed var ved at være udløbet, bemærkede indehaveren af markedsføringstilladelsen, at der ikke er nogen effekt på den eksisterende minimumstiter, hvis virkning er dokumenteret:

- 1) den angivne holdbarhed ved brug for det "blandede" lægemiddel er 1 time
- 2) det umiddelbare fald over 1 time i titeren ved frigivelse ($6,4/6,2 \text{ TCID}_{50}$) er $0,12/-0,02$ (gennemsnit $0,05$), hvilket ligger inden for analyseafvigeligheden
- 3) den minimale effektive titer er $4,0 \text{ TCID}_{50}$
- 4) det betyder, at der i det værst tænkelige scenario, hvor man blander et batch, hvis holdbarhed er ved at være udløbet, ikke vil være noget statistisk signifikant fald under minimumstiter i den angivne holdbarhed ved brug på 1 time.

Hvad angår begrundelserne for, at der ikke blev foretaget nogen styrketest af Porcilis M Hyo-komponenten i de blandede vacciner både umiddelbart efter blandingen og efter den foreslåede holdbarhed ved brug, begrundede indehaveren af markedsføringstilladelsen den manglende udførelse af en styrketest for Porcilis M Hyo-komponenten i de blandede vacciner med, at fremlæggelsen af virknings- og sikkerhedsundersøgelser for det blandede lægemiddel havde vist, at der ikke er nogen interaktioner i blandingen, som har indflydelse på det blandede lægemiddels styrke. I retningslinjerne for krav til data til støtte for veterinære vacciners stabilitet ved brug (Guideline on data requirements to support in-use stability claims for veterinary vaccines)* står der, at *"for inaktiverede vacciner er det, hvis den foreslåede holdbarhed ved brug er højst én arbejdsdag (maksimalt 10 timer), acceptabelt at udelade styrketesten fra undersøgelsen af stabilitet under holdbarhed ved brug."*

2.2 Begrundelse for den anvendte tilgang med henblik på at påvise sikkerheden af de individuelle vaccinationsplaner, når de to lægemidler indgives sammen

Den foreslåede vaccinationsplan for det blandede lægemiddel er som følger:

- Første vaccination: Porcilis M Hyo i 1 uges alderen.
- Anden vaccination: Porcilis M Hyo blandet med Porcilis PRRS fra 4 ugers alderen.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen har fremlagt data om sikkerhedsundersøgelser (enkelt dosis, overdosis, gentagen dosis) fra 4 ugers alderen med Porcilis PRRS, som er blandet med Porcilis M Hyo, i betragtning af at 4 uger er den yngste alder, der anbefales til indgivelsen af det blandede lægemiddel.

* CVMP's retningslinjer for krav til data til støtte for veterinære vacciners stabilitet ved brug (Guideline on data requirements to support in-use stability claims for veterinary vaccines) (EMA/CVMP/IWP/250147/2008-CONSULTATION) - <http://www.ema.europa.eu/pdfs/vet/iwp/25014708en.pdf>

Indehaveren af markedsføringstilladelsen blev bedt om at begrunde, hvorfor den foreslåede vaccinationsplan (Porcilis M Hyo i 1 uges alderen og Porcilis M Hyo blandet med Porcilis PRRS i 4 ugers alderen) ikke blev fulgt for at påvise den indgivne blandings sikkerhed.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen undersøgte den gentagne indgivelse af en enkeltdosis af hver vaccine indgivet samtidig med et interval på 14 dage hos dyr, der er 4 uger gamle. Ifølge den tilrådede vaccinationsplan skal Porcilis M Hyo og Porcilis PRRS først anvendes samtidig ved anden indgivelse af Porcilis M Hyo. Dette sker tre uger efter den første injektion med Porcilis M Hyo, som skal gives fra 1 uges alderen. Den yngste alder, som de to lægemidler skal anvendes i samtidig, er således 4 uges alderen. Ph.Eur.- og EU-retningslinjerne kræver sikkerhedsundersøgelser for at anvende dyr, der er seronegative over for antigenerne i vaccinenes komponenter. Dette blev betragtet som det værst tænkelige scenario, når man brugte de mest modtagelige dyr. Indehaveren af markedsføringstilladelsen har overholdt disse krav med tilrettelæggelsen af denne undersøgelse. Mens det blev anført, at de fremlagte data ikke var tilstrækkelige, eftersom dyrene ikke havde fået en enkelt M Hyo-vaccination i 1 uges alderen i forbindelse med denne undersøgelses tilrettelæggelse, og at den samlede vaccinationsplan sikkerhed således ikke var påvist, havde indehaveren af markedsføringstilladelsen påvist det værst tænkelige scenario med en gentagen dosis af samtidig vaccinering med de to vacciner hos modtagelige (seronegative) dyr i minimumsalderen.

2.3 Potentiel indvirkning på virkningsparameteret immunitetsvarighed som følge af en interferens, der skyldes blandingen af de to lægemidler

Der blev fremlagt data fra laboratorievirkningsundersøgelser og fra en feltundersøgelse, og de viste, at reduktionen af lungelæsjonsscore hos svin, der er vaccineret med det blandede lægemiddel, svarer til reduktionen af lungelæsjonsscore hos svin, der er vaccineret med Porcilis M Hyo alene.

På baggrund af retningslinjerne for samtidig indgivelse af immunologiske veterinærlægemidler ("Guideline on requirements for concurrent administration of immunological veterinary medicinal products") var indehaveren af markedsføringstilladelsen af den opfattelse, at virkningsdataene for de individuelle lægemidler, herunder immunitetsvarighed, kan anvendes for samtidig brug af lægemidlerne, hvis det påvises, at der ikke er immunologisk interferens. Eftersom scoren for beskyttende immunitet mod lungelæsjon ikke ændres med indgivelsen af det blandede lægemiddel, var indehaveren af markedsføringstilladelsen af den opfattelse, at alle de andre virkningsparametre heller ikke ændrer sig, og at det derfor ikke er nødvendigt med flere data til støtte for immunitetsvarigheden for det blandede lægemiddel.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen har begrundet, at den aktuelle immunitetsvarighed for Porcilis PRRS stadig er underbygget, når de to lægemidler blandes. Indehaveren af markedsføringstilladelsen har ved hjælp af adskillige challengeundersøgelser og feltundersøgelser påvist, at den grad af beskyttelse, som de individuelle lægemidler giver, ikke ændres, når lægemidlerne blandes. Disse undersøgelser kan anses for at påvise en ækvivalent immunrespons, og det forventes ikke, at varigheden af immunresponsen bliver anderledes, hvis immunresponsen ikke ændres på et tidspunkt. Indehaveren af markedsføringstilladelsen har påvist, at der ikke er nogen immunologisk interferens, når

* CVMP Guideline on requirements for concurrent administration of immunological veterinary medicinal products (EMA/CVMP/550/02-FINAL) - <http://www.ema.europa.eu/pdfs/vet/iwp/055002en.pdf>

vaccinerne blandes, eftersom undersøgelsen af et virkningsparameter, nemlig reduktionen af viræmi, viste, at der opnås samme virkningsniveau (en reduktion på 70-75 % efter samtidig brug og en reduktion på 72-75 % efter brug af Porcilis PRRS alene). Man skal huske, at PRRS er en multifaktoriel sygdom, og derfor er alle kliniske tegn ikke altid tydelige ved laboratorieundersøgelser (dyrene holdes fri for andre stoffer) og i feltundersøgelser. Der er ingen grund til at antage, at andre virkningsparametre ville blive påvirket anderledes på dette område.

Den argumentation, som indehaveren af markedsføringstilladelsen har fremført hidtil, giver anledning til visse betænkeligheder med hensyn til, hvorvidt nogle af virkningsangivelserne for de monovalente lægemidler opnås, når lægemidlerne blandes. Indehaveren af markedsføringstilladelsen blev anmodet om at fremlægge yderligere data og en begrundelse for, at virkningsangivelserne og immunitetsvarigheden for Porcilis PRRS ikke ændres, når vaccinen indgives samtidig med Porcilis M Hyo. Den generelle påstand om en reduktion af viræmi er kun blevet påvist i laboratorieundersøgelser. De specifikke påstande om, at slagtesvins opdrætsresultater forbedres, er ikke blevet påvist. Immunitetsvarigheden for Porcilis PRRS er heller ikke blevet påvist, når det gælder samtidig indgivelse. Det er ikke blevet konkluderet, at der ikke er immunologisk interferens, men det er tydeligt påvist ved hjælp af laboratoriechallengedata, som viste, at der ikke er nogen signifikant forskel i beskyttelsen af dyr, der er vaccineret med det blandede lægemiddel, og dyr, der er vaccineret med de enkelte lægemidler.

3. Benefit / risk-vurdering

Der er både praktiske grunde og kliniske fordele forbundet med at indgive disse 2 lægemidler sammen, som giver en overordnet forbedring af dyrevelfærden. De blandede vacciners stabilitet ved brug er blevet tilstrækkeligt påvist under en brugstid på en time, som er tilstrækkelig til at vaccinere et antal dyr, der repræsenterer et realistisk scenario. Regimenets sikkerhed for både individuelle og blandede vacciner er blevet dokumenteret. Sikkerhedsundersøgelserne, hvor der anvendes passende belastninger for Porcilis M Hyo og Porcilis PRRS, har vist, at samtidig indgivelse ikke har nogen indvirkning på virkningsparametrene for reduceret viræmi og reduktion af lungelæsioner. Eftersom den manglende interferens er blevet påvist, er et specifikt tidspunkt for immunitetsvarigheden det samme som det oprindeligt påviste. Det skal understreges, at de lokale og systemiske reaktioner ikke var signifikante (de var milde og forekom hos en lille andel af dyrene), og at de var i overensstemmelse med dem, der forekom, når vaccinerne blev anvendt alene. Det overordnede benefit/risk-forhold anses således for at være positivt.

BEGRUNDELSER FOR GODKENDELSE AF ÆNDRINGEN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSERNE

Ud fra følgende betragtninger:

- CVMP var af den opfattelse, at stabiliteten af det blandede lægemiddel i op til 1 time efter blandingen, som angivet i produktresuméet, blev underbygget af de fremlagte data,
- CVMP var af den opfattelse, at den blandede vaccines sikkerhed og virkning med hensyn til *Mycoplasma hyopneumoniae*-komponenten blev underbygget af de fremlagte data,

anbefalede CVMP godkendelse af ændringen af markedsføringstilladelserne for Porcilis M Hyo og tilknyttede navne (se bilag I). Ændringerne af de relevante punkter i produktresuméet og indlægssedlen fremgår af bilag III.

ANNEX III

ÆNDRINGER TIL PRODUKTRESUME OG INDLÆGSSEDDEL

ÆNDRINGER SOM SKAL INKLUDERES I RELEVANTE AFSNIT I PRODUKTRESUMEET

4.6 Bivirkninger (hyppighed og sværhedsgrad)

En forbigående gennemsnitlig stigning i legemstemperaturen på ca. 0,3°C, hos nogle svin op til 2,0°C, kan forekomme 1 til 2 døgn efter vaccination. Alle dyr vil vende tilbage til deres normale tilstand igen den følgende dag. En forbigående hævelse/rødmen (maks. 5 cm i diameter) kan forekomme på injektionsstedet men forsvinder i løbet af maksimalt 14 dage. Overfølsomhedsreaktioner kan forekomme i sjældne tilfælde.

4.8 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der foreligger oplysninger om sikkerhed og effekt i grise fra 4 ugers-alderen, som viser, at vaccinen kan blandes med Porcilis PRRS.

Produktresumé/indlægsseddel for Porcilis PRRS bør læses inden administration af den blandede vaccine.

Der foreligger ingen oplysninger om sikkerhed og effekt af vaccinen ved samtidig brug med andre lægemidler til dyr end dem, der er nævnt ovenfor. En eventuel beslutning om at anvende vaccinen umiddelbart før eller efter brug af et andet lægemiddel til dyr skal derfor tages med udgangspunkt i det enkelte tilfælde. Der foreligger ingen oplysninger om sikkerhed og effekt ved brug af Porcilis M Hyo blandet med Porcilis PRRS til avlsdyr eller under drægtighed.

4.9 Dosering og indgivelsesmåde

2 ml pr. gris ved intramuskulær injektion i halsmuskulaturen bag dyrets øre.

Vaccinationsprogram:

Grisene vaccineres to gange med tre ugers interval. Første vaccination kan gives fra 1-uges alderen.

Ved samtidig brug med Porcilis PRRS til slagtesvin fra 4-ugers alderen (3 uger efter første vaccination) kan vaccinen anvendes til rekonstitution kort tid før vaccination,. Følgende blandingsanvisning bør bruges:

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

En enkelt dosis (2 ml) af Porcilis M Hyo blandet med Porcilis PRRS gives ved intramuskulær injektion i nakken.

Før vaccinen anvendes, skal den have rumtemperatur (15-25°C) og omrystes grundigt. Anvend sterile sprøjter og kanyler. Undgå kontaminering.

6.2 Uforligeligheder

Må ikke blandes med andre veterinærlægemidler med undtagelse af Porcilis PRRS.

6.3 Opbevaringstid

3 år

Efter anbrud: 3 timer.

Efter blanding med Porcilis PRRS: 1 time (ved stuetemperatur)

ÆNDRINGER SOM SKAL INDFØJES I RELEVANTE AFSNIT I INDLÆGGSSEDDEL

6. BIVIRKNINGER

.....

Overfølsomhedsreaktioner kan forekomme i sjældne tilfælde.

8. DOSERING FOR HVER DYREART, ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

.....

Ved samtidig brug af Porcilis PRRS og Porcilis M Hyo til slagtesvin fra 4-ugers alderen (3 uger efter første vaccination) kan sidstnævnte, kort tid før vaccination, anvendes som solvens. Følgende blandingsanvisning bør bruges:

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

En enkelt dosis (2 ml) af den blandede vaccine gives ved dyb intramuskulær injektion i nakken.

9. OPLYSNINGER OM KORREKT ANVENDELSE

.....

Der foreligger oplysninger om sikkerhed og effekt i grise fra 4 ugers alderen, som dokumenterer, at vaccinen kan blandes med Porcilis PRRS.

Produktresumé/indlægsseddel for Porcilis PRRS bør læses inden administration af den blandede vaccine.

Der foreligger ingen oplysninger om sikkerhed og effekt af vaccinen ved samtidig brug med noget andet lægemiddel til dyr bortset fra det, der er nævnt ovenfor. En eventuel beslutning om at anvende vaccinen umiddelbart før eller efter brug af et andet lægemiddel til dyr skal derfor tages med udgangspunkt i det enkelte tilfælde. Der foreligger ingen oplysninger om sikkerhed og effekt ved brug af Porcilis M Hyo blandet med Porcilis PRRS til avlsdyr eller under drægtighed.

11. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VEDRØRENDE OPBEVARING

.....

Efter blanding med Porcilis PRRS: 1 time (ved stuetemperatur)