

ANNEXE I

**LISTE DES NOMS, FORME PHARMACEUTIQUE,
CONCENTRATION DES MEDICAMENTS VETERINAIRES,
ESPECES CIBLES, VOIES D'ADMINISTRATION, TEMPS
D'ATTENTE, TITULAIRES DE L'AUTORISATION DE MISE SUR
LE MARCHE DANS LES ETATS MEMBRES.**

Etat membre / EEE	Titulaire Autorisation de Mise sur le Marché	Nom	Concentration	Forme pharmaceutique	Espèces cibles	Indications	Temps d'attente
Autriche	Intervet GmbH Siemensstrasse 107 1210 Wien Austria	PORCILIS M HYO	Concentré de cellules entières inactivées de <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> souche 11 : ≥ 7.0 log ₂ titre en anticorps	Suspension injectable	Porcs (porcs charcutiers)	Chez les porcs : Immunisation active afin de réduire les lésions pulmonaires dues à l'infection par <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	Zéro jour
Belgique	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	PORCILIS M HYO	Concentré de cellules entières inactivées de <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> souche 11 : ≥ 7.0 log ₂ titre en anticorps	Suspension injectable	Porcs (porcs charcutiers)	Chez les porcs : Immunisation active afin de réduire les lésions pulmonaires dues à l'infection par <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	Zéro jour
Chypre	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	PORCILIS M. HYO	Concentré de cellules entières inactivées de <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> souche 11 : ≥ 7.0 log ₂ titre en anticorps	Suspension injectable	Porcs (porcs charcutiers)	Chez les porcs : Immunisation active afin de réduire les lésions pulmonaires dues à l'infection par <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	Zéro jour
République Tchèque	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M HYO	Concentré de cellules entières inactivées de <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> souche 11 : ≥ 7.0 log ₂ titre en anticorps	Suspension injectable	Porcs (porcs charcutiers)	Chez les porcs : Immunisation active afin de réduire les lésions pulmonaires dues à l'infection par <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	Zéro jour

Danemark	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M Hyo	Concentré de cellules entières inactivées de <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> souche 11 : ≥ 7.0 log ₂ titre en anticorps	Suspension injectable	Porcs (porcs charcutiers)	Chez les porcs : Immunisation active afin de réduire les lésions pulmonaires dues à l'infection par <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	Zéro jour
Estonie	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M Hyo	Concentré de cellules entières inactivées de <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> souche 11 : ≥ 7.0 log ₂ titre en anticorps	Suspension injectable	Porcs (porcs charcutiers)	Chez les porcs : Immunisation active afin de réduire les lésions pulmonaires dues à l'infection par <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	Zéro jour
Finlande	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M Hyo	Concentré de cellules entières inactivées de <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> souche 11 : ≥ 7.0 log ₂ titre en anticorps	Suspension injectable	Porcs (porcs charcutiers)	Chez les porcs : Immunisation active afin de réduire les lésions pulmonaires dues à l'infection par <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	Zéro jour
France	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	PORCILIS Mhyo	Concentré de cellules entières inactivées de <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> souche 11 : ≥ 7.0 log ₂ titre en anticorps	Suspension injectable	Porcs (porcs charcutiers)	Chez les porcs : Immunisation active afin de réduire les lésions pulmonaires dues à l'infection par <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	Zéro jour

Allemagne	Intervet Deutschland GmbH Postfach 1130 85701 Unterschleißheim Germany	Porcilis M Hyo	Concentré de cellules entières inactivées de <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> souche 11 : ≥ 7.0 log ₂ titre en anticorps	Suspension injectable	Porcs (porcs charcutiers)	Chez les porcs : Immunisation active afin de réduire les lésions pulmonaires dues à l'infection par <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	Zéro jour
Grèce	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	PORCILIS M.Hyo	Concentré de cellules entières inactivées de <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> souche 11 : ≥ 7.0 log ₂ titre en anticorps	Suspension injectable	Porcs (porcs charcutiers)	Chez les porcs : Immunisation active afin de réduire les lésions pulmonaires dues à l'infection par <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	Zéro jour
Hongrie	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M Hyo	Concentré de cellules entières inactivées de <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> souche 11 : ≥ 7.0 log ₂ titre en anticorps	Suspension injectable	Porcs (porcs charcutiers)	Chez les porcs : Immunisation active afin de réduire les lésions pulmonaires dues à l'infection par <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	Zéro jour
Irlande	Intervet Ireland Limited, Magna Drive Magna Business Park Citywest Road Dublin 24 Ireland	Porcilis M Hyo, suspension for injection	Concentré de cellules entières inactivées de <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> souche 11 : ≥ 7.0 log ₂ titre en anticorps	Suspension injectable	Porcs (porcs charcutiers)	Chez les porcs : Immunisation active afin de réduire les lésions pulmonaires dues à l'infection par <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	Zéro jour

Italie	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M-HYO	Concentré de cellules entières inactivées de <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> souche 11 : ≥ 7.0 log ₂ titre en anticorps	Suspension injectable	Porcs (porcs charcutiers)	Chez les porcs : Immunisation active afin de réduire les lésions pulmonaires dues à l'infection par <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	Zéro jour
Lettonie	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	PORCILIS M HYO	Concentré de cellules entières inactivées de <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> souche 11 : ≥ 7.0 log ₂ titre en anticorps	Suspension injectable	Porcs (porcs charcutiers)	Chez les porcs : Immunisation active afin de réduire les lésions pulmonaires dues à l'infection par <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	Zéro jour
Lituanie	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M Hyo	Concentré de cellules entières inactivées de <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> souche 11 : ≥ 7.0 log ₂ titre en anticorps	Suspension injectable	Porcs (porcs charcutiers)	Chez les porcs : Immunisation active afin de réduire les lésions pulmonaires dues à l'infection par <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	Zéro jour
Luxembourg	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M. Hyo, suspension injectable	Concentré de cellules entières inactivées de <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> souche 11 : ≥ 7.0 log ₂ titre en anticorps	Suspension injectable	Porcs (porcs charcutiers)	Chez les porcs : Immunisation active afin de réduire les lésions pulmonaires dues à l'infection par <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	Zéro jour

Malte	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M Hyo	Concentré de cellules entières inactivées de <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> souche 11 : ≥ 7.0 log ₂ titre en anticorps	Suspension injectable	Porcs (porcs charcutiers)	Chez les porcs : Immunisation active afin de réduire les lésions pulmonaires dues à l'infection par <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	Zéro jour
Norvège	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	PORCILIS M HYO	Concentré de cellules entières inactivées de <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> souche 11 : ≥ 7.0 log ₂ titre en anticorps	Suspension injectable	Porcs (porcs charcutiers)	Chez les porcs : Immunisation active afin de réduire les lésions pulmonaires dues à l'infection par <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	Zéro jour
Pologne	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M Hyo	Concentré de cellules entières inactivées de <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> souche 11 : ≥ 7.0 log ₂ titre en anticorps	Suspension injectable	Porcs (porcs charcutiers)	Chez les porcs : Immunisation active afin de réduire les lésions pulmonaires dues à l'infection par <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	Zéro jour
Portugal	Intervet Portugal – Saúde Animal, Lda Rua Aqualva dos Açores, n.º 16, 2735 – 557 Aqualva-Cacém Portugal	Porcilis M hyo, suspensão para injeção	Concentré de cellules entières inactivées de <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> souche 11 : ≥ 7.0 log ₂ titre en anticorps	Suspension injectable	Porcs (porcs charcutiers)	Chez les porcs : Immunisation active afin de réduire les lésions pulmonaires dues à l'infection par <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	Zéro jour

Slovaquie	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M.Hyo	Concentré de cellules entières inactivées de <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> souche 11 : ≥ 7.0 \log_2 titre en anticorps	Suspension injectable	Porcs (porcs charcutiers)	Chez les porcs : Immunisation active afin de réduire les lésions pulmonaires dues à l'infection par <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	Zéro jour
Slovenie	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M Hyo	Concentré de cellules entières inactivées de <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> souche 11 : ≥ 7.0 \log_2 titre en anticorps	Suspension injectable	Porcs (porcs charcutiers)	Chez les porcs : Immunisation active afin de réduire les lésions pulmonaires dues à l'infection par <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	Zéro jour
Espagne	POLIG. INDUSTRIAL EL MONTALVO, PARCELA 39 CARBAJOSA DE LA SAGRADA 37188 SALAMANCA Spain	PORCILIS Mhyo	Concentré de cellules entières inactivées de <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> souche 11 : ≥ 7.0 \log_2 titre en anticorps	Suspension injectable	Porcs (porcs charcutiers)	Chez les porcs : Immunisation active afin de réduire les lésions pulmonaires dues à l'infection par <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	Zéro jour
Suède	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M Hyo	Concentré de cellules entières inactivées de <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> souche 11 : ≥ 7.0 \log_2 titre en anticorps	Suspension injectable	Porcs (porcs charcutiers)	Chez les porcs : Immunisation active afin de réduire les lésions pulmonaires dues à l'infection par <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Zéro jour

Pays-Bas	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M Hyo	Concentré de cellules entières inactivées de <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> souche 11 : ≥ 7.0 log ₂ titre en anticorps	Suspension injectable	Porcs (porcs charcutiers)	Chez les porcs : Immunisation active afin de réduire les lésions pulmonaires dues à l'infection par <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	Zéro jour
Royaume Uni	Intervet International B.V. represented by Intervet UK Ltd Walton Manor Walton Milton Keynes Bucks MK7 7AJ	Porcilis M Hyo, suspension for injection	Concentré de cellules entières inactivées de <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> souche 11 : ≥ 7.0 log ₂ titre en anticorps	Suspension injectable	Porcs (porcs charcutiers)	Chez les porcs : Immunisation active afin de réduire les lésions pulmonaires dues à l'infection par <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	Zéro jour

ANNEXE II

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DE PORCILIS M HYO (VOIR ANNEXE I)

1. Introduction

Porcilis M Hyo est un médicament vétérinaire immunologique contenant le micro-organisme *Mycoplasma hyopneumoniae* et de l'acétate de dl- α -tocophérol comme adjuvant. Le vaccin inactivé est une suspension injectable. Il est indiqué chez les porcs en finition à partir de l'âge d'une semaine. Les porcs doivent être vaccinés deux fois, à 3 semaines d'intervalle. Le vaccin doit être administré par voie intramusculaire (2 ml dans le muscle du cou).

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, Intervet International BV, a soumis une demande de modification de type II relevant de la procédure de reconnaissance mutuelle pour les autorisations de mise sur le marché du médicament vétérinaire Porcilis M Hyo dans le cadre de l'article 6 du règlement (CE) n° 1084/2003 de la Commission.

La modification en question consiste à autoriser le mélange de deux vaccins, Porcilis PRRS et Porcilis M Hyo, avant leur administration. La fraction lyophilisée de Porcilis PRRS (qui contient l'antigène virus actif) serait reconstituée dans le vaccin inactivé Porcilis M Hyo. Le schéma de vaccination proposé chez les porcs en finition par le mélange obtenu est le suivant: première administration de Porcilis M Hyo à partir de l'âge d'une semaine, suivie par l'administration de Porcilis PRRS mélangé à Porcilis M Hyo à partir de l'âge de 4 semaines.

Suite à l'absence d'accord entre l'État membre de référence (le Royaume-Uni agissait au nom de la France en tant qu'État membre de référence dans le cadre d'un arrangement de partage des tâches) et l'un des États membres concernés (l'Espagne), au jour 90 de la procédure du CMDv, l'affaire a été transmise au CVMP le 2 octobre 2009. L'autorité nationale compétente de l'Espagne s'inquiétait de ce que certains aspects concernant la qualité, la sécurité et l'efficacité après le mélange des deux produits (Porcilis PRRS et Porcilis M Hyo) n'avaient pas été suffisamment justifiés.

2. Discussion

2.1 Durée de conservation en cours d'utilisation proposée après le mélange des deux produits (Porcilis PRRS et Porcilis M Hyo)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a présenté des données de titration du virus SDRP après le mélange de Porcilis PRRS et de Porcilis M Hyo, aux temps 0, 1, 2 et 3 heures. Les résultats indiquaient une baisse limitée du titre du virus SDRP après le mélange avec Porcilis M Hyo (baisse moyenne après la période d'une heure revendiquée comme durée de conservation en cours d'utilisation de $\log(0,05)$). Cela étayerait une durée de conservation en cours d'utilisation d'une heure, sauf pour le défaut d'informations requises pour évaluer correctement les résultats: les protocoles de libération des lots utilisés et les protocoles décrivant les conditions du test n'ont pas été fournis. Afin d'établir qu'il n'y a pas de diminution significative du titre juste après le mélange (c'est-à-dire à $t = 0$), il a été considéré qu'il est important de connaître le titre au moment de la libération (ou après reconstitution dans la fraction de solvant de Porcilis PRRS). De plus, il n'avait pas été indiqué si les études avaient été réalisées avec des lots de vaccin proches de la date de péremption.

Concernant Porcilis M Hyo, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a présenté des données sur la composition de l'adjuvant (acétate de dl- α -tocophérol), le pH et la stérilité du mélange après reconstitution de 2 lots de Porcilis PRRS dans 2 lots de f Porcilis M Hyo, après une conservation de 3 heures à température ambiante. En outre, il est considéré que

l'activité du composant Porcilis M Hyo après le mélange aurait dû être analysée, afin d'exclure une interférence dans la qualité juste après le mélange (à $t = 0$) et après la durée de conservation en cours d'utilisation proposée.

Les protocoles de libération des lots pour les études de la stabilité en cours d'utilisation de Porcilis PRRS et de Porcilis M Hyo ont été fournis. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a présenté des données pour les titres de virus SDRP de deux lots de Porcilis PRRS, reconstitués avec chacun des lots de Porcilis M Hyo d'un ensemble de dix, après 0, 1, 2 et 3 heures de conservation à température ambiante.

Pour ce qui est de la raison pour laquelle les études de stabilité n'ont pas été réalisées avec des lots approchant de leur date de préemption, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a déclaré qu'il n'y a pas d'impact sur le titre maximal existant dont l'efficacité est prouvée:

- 1) la durée de conservation en cours d'utilisation revendiquée pour le produit «mêlé» est d'une heure;
- 2) la baisse apparente en 1 heure du titre au moment de la libération ($DITC_{50}$ de 6,4/6,2) est de 0,12/-0,02 (moyenne 0,05), valeurs qui se situent dans l'intervalle de la variabilité du test;
- 3) le titre efficace minimum est de 4,0 $DITC_{50}$;
- 4) cela signifie que dans le scénario du cas le plus défavorable d'un lot en fin de durée de conservation intégré au mélange, il n'y aura pas de chute statistiquement significative du titre en dessous du titre minimum pendant la durée de conservation en cours d'utilisation de 1 heure, qui est revendiquée.

En ce qui concerne la justification de la raison pour laquelle aucun test d'activité du composant de Porcilis M Hyo n'a été effectué sur les vaccins mélangés, immédiatement après le mélange et après la durée de conservation en cours d'utilisation proposée, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a avancé l'argument qu'en produisant des études de sécurité et d'efficacité réalisées avec le produit mélangé, il avait montré qu'il n'y avait pas d'interaction dans le mélange modifiant l'activité du produit mélangé. La ligne directrice sur les exigences en matière de données étayant les revendications de stabilité en cours d'utilisation pour les vaccins vétérinaires* énonce que *«Pour les vaccins inactivés, si la durée de conservation en cours d'utilisation proposée est d'un jour ouvrable (maximum 10 heures), il est acceptable d'omettre le test d'activité de l'étude de la stabilité au cours de la durée de conservation en cours d'utilisation.»*

2.2 Justification de l'approche utilisée pour démontrer la sécurité des schémas de vaccination individuelle, lorsque les deux produits sont administrés ensemble

Le schéma de vaccination proposé du produit mélangé est le suivant:

- première vaccination: Porcilis M Hyo à l'âge d'une semaine;
- seconde vaccination: Porcilis M Hyo mélangé à Porcilis PRRS à partir de l'âge de 4 semaines.

* CVMP 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>

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a présenté des données d'études de sécurité (dose unique, surdose, dose répétée), commençant à l'âge de 4 semaines avec Porcilis PRRS mélangé avec Porcilis M Hyo, en considérant que 4 semaines est le plus jeune âge recommandé pour l'administration du produit mélangé.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a été invité à justifier pourquoi le schéma de vaccination proposé (Porcilis M Hyo à l'âge de 1 semaine et Porcilis M Hyo mélangé avec Porcilis PRRS à l'âge de 4 semaines) n'a pas été adopté pour montrer l'innocuité de l'administration du mélange.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a examiné l'administration répétée d'une dose unique de chaque vaccin administré simultanément, avec un intervalle de 14 jours, chez des animaux âgés de 4 semaines. Conformément au calendrier de vaccination conseillé, Porcilis M Hyo et Porcilis PRRS sont utilisés simultanément pour la première fois lors de la seconde administration de Porcilis M Hyo, qui a lieu trois semaines après la première injection de Porcilis M Hyo, à administrer à partir de l'âge d'une semaine. Le plus jeune âge auquel les deux produits doivent être utilisés simultanément est donc de quatre semaines. La Ph.Eur. et les lignes directrices de l'UE exigent que dans les études de sécurité soient utilisés des animaux séronégatifs pour les antigènes des composants du vaccin. Cela a été considéré comme représentant le scénario du cas le plus défavorable utilisant les animaux les plus sensibles. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a respecté ces conditions dans la conception de cette étude. Alors qu'il a été suggéré que les données présentées n'étaient pas appropriées parce que les animaux n'avaient pas reçu une vaccination uniquement par Porcilis M Hyo à l'âge de 1 semaine dans le cadre de la conception de cette étude et que par conséquent l'innocuité du calendrier global n'était pas prouvée, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a démontré le scénario du cas le plus défavorable d'une dose répétée de vaccination simultanée chez des animaux sensibles (séronégatifs) à l'âge minimum.

2.3 Impact potentiel de la durée de l'immunité sur les paramètres d'efficacité, dû à une interférence causée par le mélange des deux produits

Des données d'études d'efficacité menées en laboratoire et d'une étude de terrain ont été présentées, montrant que la réduction du score d'évaluation des lésions pulmonaires et dysgénésiques chez les porcs vaccinés avec le mélange des deux produits est similaire à celle du score d'évaluation des lésions pulmonaires et dysgénésiques chez les porcs vaccinés avec Porcilis M Hyo seul.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a considéré que, sur la base de la «ligne directrice sur les exigences en matière d'administration simultanée de médicaments vétérinaires immunologiques»^{*}, les données d'efficacité obtenues pour les deux produits séparés, notamment la durée de l'immunité, peuvent s'appliquer à leur utilisation simultanée, si l'absence d'interférence immunologique est démontrée. Dans la mesure où l'immunité protectrice en termes de score d'évaluation des lésions pulmonaires n'est pas modifiée par l'administration en mélange, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a estimé que tous les autres paramètres d'efficacité ne seraient pas non plus modifiés et que par conséquent il n'est pas nécessaire de produire davantage de données pour démontrer la durée de l'immunité pour l'administration en mélange.

^{*} 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>

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a justifié le fait que la durée actuelle de l'immunité pour Porcilis PRRS est encore démontrée lorsque les deux produits sont mélangés. Il a démontré que le degré de protection conféré par les produits séparés n'était pas modifié par le fait de mélanger les produits dans plusieurs études d'épreuves virulentes en laboratoire et des études de terrain. Ces études peuvent être considérées comme démontrant l'équivalence de la réponse immunitaire et si cette dernière n'est pas modifiée à un instant donné, il n'y a pas de raison a priori qu'il en soit autrement pour la durée de cette réponse. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a démontré qu'il n'y avait pas d'interférence immunologique lorsque les vaccins étaient mélangés, d'où le maintien du même niveau d'efficacité mesuré par un paramètre d'efficacité, à savoir la réduction de la virémie (réduction de 70 à 75 % après utilisation simultanée et réduction de 72 à 75 % après utilisation de Porcilis PRRS seul). Il convient de garder à l'esprit que le SDRP est une maladie multifactorielle et que de ce fait tous les signes cliniques peuvent ne pas toujours se manifester dans les études en laboratoire (animaux maintenus exempts d'autres agents) comme dans les études de terrain. Il n'y a pas de raison de croire que d'autres paramètres d'efficacité seraient influencés de quelque autre manière sur le terrain.

L'argumentation fournie par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché à ce jour soulève cependant quelques inquiétudes que le mélange des produits puisse empêcher d'atteindre certaines des revendications en matière d'efficacité. Il a été demandé au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de présenter des données supplémentaires et de justifier que les revendications d'efficacité, ainsi que la durée de l'immunité de Porcilis PRRS ne sont pas modifiées lorsque le vaccin est administré mélangé avec Porcilis M Hyo. La revendication générale de réduction de la virémie n'a été démontrée que dans des études de laboratoire. Les revendications spécifiques pour les porcs en finition d'amélioration des résultats d'élevage n'ont pas été démontrées. La durée de l'immunité de Porcilis PRRS n'a pas non plus été démontrée pour l'administration simultanée. Néanmoins, l'absence d'interférence immunologique n'a pas été déduite, mais clairement démontrée par la présentation de résultats d'épreuves de virulence réalisées en laboratoire, qui ont montré qu'il n'y avait pas de différence significative de protection entre les animaux vaccinés par les produits mélangés et ceux vaccinés par les produits séparés.

3. Évaluation du rapport bénéfice-risque

Il y a à la fois des raisons pratiques et des avantages cliniques à administrer ces 2 produits ensemble, ce qui conduit à une amélioration globale du bien-être des animaux. La stabilité en cours d'utilisation des vaccins mélangés a été correctement démontrée sur une période en cours d'utilisation d'une heure, ce qui est suffisant pour vacciner le nombre d'animaux représentatif d'un scénario réaliste. L'innocuité de la posologie tant pour les vaccins séparés que pour le mélange a été démontrée. Les études d'efficacité avec utilisation d'épreuves de virulence appropriées pour Porcilis M Hyo et Porcilis PRRS ont montré que l'administration simultanée n'induisait pas de modification des paramètres d'efficacité, qu'il s'agisse de la réduction de la virémie ou de celle des lésions pulmonaires. Étant donné que l'absence d'interférence a été démontrée pour un instant donné, la durée de l'immunité reste inchangée, comme prouvé initialement. Il convient de noter que les réactions locales et systémiques étaient discrètes (légères et observées chez une faible proportion d'animaux) et cohérentes avec celles observées lorsque les vaccins étaient utilisés séparément. Le rapport global bénéfice-risque est donc considéré comme étant positif.

MOTIFS DE L'OCTROI DE LA MODIFICATION DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ

Considérant que

- le CVMP a estimé que la stabilité du produit mélangé jusqu'à 1 heure après la réalisation du mélange, comme revendiquée dans le résumé des caractéristiques du produit, a été étayée par les données fournies;
- le CVMP a considéré que la sécurité et l'efficacité du vaccin mélangé en ce qui concerne le composant *Mycoplasma hyopneumoniae* ont été suffisamment justifiées par les données présentées,

le CVMP a recommandé l'octroi de la modification des autorisations de mise sur le marché pour Porcilis M Hyo et les noms associés (voir annexe I). Les modifications des rubriques correspondantes du résumé des caractéristiques du produit et de la notice sont exposées dans l'annexe III.

ANNEXE III

MODIFICATIONS APORTEES AU RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT ET A LA NOTICE

MODIFICATIONS A INCLURE DANS LES RUBRIQUES APPROPRIÉES DU RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

4.6. Effets indésirables (fréquence et gravité)

Une augmentation transitoire de la température corporelle, en moyenne de 0,3°C, pouvant aller jusqu'à 2,0°C chez certains sujets, peut être observée dans les deux premiers jours suivant la vaccination. Tous les animaux retrouvent des températures normales le jour suivant. Un œdème et une rougeur transitoires (diamètre maximum : 5 cm) peuvent apparaître au point d'injection chez quelques animaux, et régressent sur une période maximale de 14 jours.

Dans certains cas isolés, des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir.

4.8 Interactions médicamenteuses et autres

Des données d'innocuité et d'efficacité sont disponibles chez les porcs à partir de 4 semaines d'âge, prouvant que ce vaccin peut être mélangé au vaccin Porcilis PRRS. L'étiquetage et la notice de Porcilis PRRS doivent également être consultés avant l'administration du produit mélangé.

Aucune information n'est disponible sur l'innocuité et l'efficacité de ce vaccin lors de l'utilisation avec tout autre médicament vétérinaire, à l'exception du produit mentionné ci-dessus. Par conséquent, la décision d'utiliser ce vaccin avant ou après tout autre médicament vétérinaire devra être prise au cas par cas. Aucune information n'est disponible sur l'innocuité et l'efficacité de l'utilisation de Porcilis M Hyo mélangé à Porcilis PRRS chez les porcs reproducteurs ou pendant la gestation.

4.9 Posologie et voie d'administration

Une dose de 2 ml par animal, par voie intramusculaire, au niveau du cou en arrière de l'oreille.

Programme de vaccination :

Vacciner les porcs deux fois à trois semaines d'intervalle. La première injection peut être réalisée à partir d'une semaine d'âge.

Pour l'utilisation simultanée avec Porcilis PRRS chez les porcs charcutiers à partir de 4 semaines d'âge (3 semaines après la primovaccination), le vaccin peut être utilisé pour reconstitution peu de temps avant la vaccination.

Dans ce cas, les instructions suivantes doivent être respectées :

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

Une dose unique (2 ml) de Porcilis M Hyo mélangé à Porcilis PRRS est administrée par voie intramusculaire dans le cou.

Avant utilisation, placer le vaccin à température ambiante (15-25°C) et bien agiter avant utilisation.

Utiliser des seringues et des aiguilles stériles.

Eviter toute contamination.

6.2 Incompatibilités

Ne pas mélanger avec tout autre médicament vétérinaire, à l'exception de Porcilis PRRS.

6.3 Durée de conservation

3 ans

Après ouverture : 3 heures

Après reconstitution avec Porcilis PRRS : 1 heure (à température ambiante)

MODIFICATIONS A INCLURE DANS LES RUBRIQUES APPROPRIEES DE LA NOTICE

6. EFFETS INDESIRABLES

.....

Dans certains cas isolés, des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir.

8. POSOLOGIE POUR CHAQUE ESPECE, VOIE(S) ET MODE D'ADMINISTRATION

.....

Pour l'utilisation simultanée avec Porcilis PRRS chez les porcs charcutiers à partir de 4 semaines d'âge (3 semaines après la primovaccination), le vaccin peut être utilisé pour reconstitution peu de temps avant la vaccination.

Dans ce cas, les instructions suivantes doivent être respectées :

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

Une dose unique (2 ml) de Porcilis M Hyo mélangé à Porcilis PRRS est administrée par voie intramusculaire dans le cou.

9. CONSEILS POUR UNE ADMINISTRATION CORRECTE

.....

Des données d'innocuité et d'efficacité sont disponibles chez les porcs à partir de 4 semaines d'âge, prouvant que ce vaccin peut être mélangé au vaccin Porcilis PRRS. L'étiquetage de Porcilis PRRS doit également être consulté avant l'administration du produit mélangé.

Aucune information n'est disponible sur l'innocuité et l'efficacité de ce vaccin lors de l'utilisation avec tout autre médicament vétérinaire, à l'exception du produit mentionné ci-dessus. Par conséquent, la décision d'utiliser ce vaccin avant ou après tout autre médicament vétérinaire devra être prise au cas par cas. Aucune information n'est disponible sur l'innocuité et l'efficacité de l'utilisation de Porcilis M Hyo mélangé à Porcilis PRRS chez les porcs reproducteurs ou pendant la gestation.

11. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

.....

Après reconstitution avec Porcilis PRRS : 1 heure (à température ambiante)