

ALLEGATO I

**ELENCO DELLE DENOMINAZIONI, DELLE FORME
FARMACEUTICHE, DEI TITOLO DEI PRODOTTI MEDICINALI
VETERINARI, DELLE SPECIE ANIMALI, DELLE VIE DI
SOMMINISTRAZIONE, DEI TEMPI DI ATTESA, DEI
TITOLARI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO NEGLI STATI MEMBRI**

Stato Membro / EEA	Titolare dell' autorizzazione all'immissione in commercio	Denominazione del prodotto	Titolo	Forma farmaceutica	Specie animale	Indicazioni	Tempo di attesa
Austria	Intervet GmbH Siemensstrasse 107 1210 Wien Austria	PORCILIS M HYO	Cellule intere inattivate concentrate di <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> ceppo 11: $\geq 7.0 \log_2$ titolo Ab	Sospensione iniettabile	Suini (da ingrasso)	Per l'immunizzazione attiva dei suini al fine di ridurre le lesioni polmonari dovute all'infezione da <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Zero giorni
Belgio	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	PORCILIS M HYO	Cellule intere inattivate concentrate di <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> ceppo 11: $\geq 7.0 \log_2$ titolo Ab	Sospensione iniettabile	Suini (da ingrasso)	Per l'immunizzazione attiva dei suini al fine di ridurre le lesioni polmonari dovute all'infezione da <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Zero giorni
Cipro	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	PORCILIS M. HYO	Cellule intere inattivate concentrate di <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> ceppo 11: $\geq 7.0 \log_2$ titolo Ab	Sospensione iniettabile	Suini (da ingrasso)	Per l'immunizzazione attiva dei suini al fine di ridurre le lesioni polmonari dovute all'infezione da <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Zero giorni
Repubblica Ceca	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M HYO	Cellule intere inattivate concentrate di <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> ceppo 11: $\geq 7.0 \log_2$ titolo Ab	Sospensione iniettabile	Suini (da ingrasso)	Per l'immunizzazione attiva dei suini al fine di ridurre le lesioni polmonari dovute all'infezione da <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Zero giorni

Danimarca	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M Hyo	Cellule intere inattivate concentrate di <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> ceppo 11: ≥ 7.0 log2 titolo Ab	Sospensione iniettabile	Suini (da ingrasso)	Per l'immunizzazione attiva dei suini al fine di ridurre le lesioni polmonari dovute all'infezione da <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Zero giorni
Estonia	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M Hyo	Cellule intere inattivate concentrate di <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> ceppo 11: ≥ 7.0 log2 titolo Ab	Sospensione iniettabile	Suini (da ingrasso)	Per l'immunizzazione attiva dei suini al fine di ridurre le lesioni polmonari dovute all'infezione da <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Zero giorni
Finlandia	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M Hyo	Cellule intere inattivate concentrate di <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> ceppo 11: ≥ 7.0 log2 titolo Ab	Sospensione iniettabile	Suini (da ingrasso)	Per l'immunizzazione attiva dei suini al fine di ridurre le lesioni polmonari dovute all'infezione da <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Zero giorni
Francia	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	PORCILIS Mhyo	Cellule intere inattivate concentrate di <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> ceppo 11: ≥ 7.0 log2 titolo Ab	Sospensione iniettabile	Suini (da ingrasso)	Per l'immunizzazione attiva dei suini al fine di ridurre le lesioni polmonari dovute all'infezione da <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Zero giorni

Germania	Intervet Deutschland GmbH Postfach 1130 85701 Unterschleißheim Germany	Porcilis M Hyo	Cellule intere inattivate concentrate di <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> ceppo 11: ≥ 7.0 log2 titolo Ab	Sospensione iniettabile	Suini (da ingrasso)	Per l'immunizzazione attiva dei suini al fine di ridurre le lesioni polmonari dovute all'infezione da <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Zero giorni
Greece	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	PORCILIS M.Hyo	Cellule intere inattivate concentrate di <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> ceppo 11: ≥ 7.0 log2 titolo Ab	Sospensione iniettabile	Suini (da ingrasso)	Per l'immunizzazione attiva dei suini al fine di ridurre le lesioni polmonari dovute all'infezione da <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Zero giorni
Ungheria	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M Hyo	Cellule intere inattivate concentrate di <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> ceppo 11: ≥ 7.0 log2 titolo Ab	Sospensione iniettabile	Suini (da ingrasso)	Per l'immunizzazione attiva dei suini al fine di ridurre le lesioni polmonari dovute all'infezione da <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Zero giorni
Irlanda	Intervet Ireland Limited, Magna Drive Magna Business Park Citywest Road Dublin 24 Ireland	Porcilis M Hyo, suspension for injection	Cellule intere inattivate concentrate di <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> ceppo 11: ≥ 7.0 log2 titolo Ab	Sospensione iniettabile	Suini (da ingrasso)	Per l'immunizzazione attiva dei suini al fine di ridurre le lesioni polmonari dovute all'infezione da <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Zero giorni

Italia	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porsilis M-HYO	Cellule intere inattivate concentrate di <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> ceppo 11: $\geq 7.0 \log_2$ titolo Ab	Sospensione iniettabile	Suini (da ingrasso)	Per l'immunizzazione attiva dei suini al fine di ridurre le lesioni polmonari dovute all'infezione da <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Zero giorni
Lettonia	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	PORCILIS M HYO	Cellule intere inattivate concentrate di <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> ceppo 11: $\geq 7.0 \log_2$ titolo Ab	Sospensione iniettabile	Suini (da ingrasso)	Per l'immunizzazione attiva dei suini al fine di ridurre le lesioni polmonari dovute all'infezione da <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Zero giorni
Lituania	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M Hyo	Cellule intere inattivate concentrate di <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> ceppo 11: $\geq 7.0 \log_2$ titolo Ab	Sospensione iniettabile	Suini (da ingrasso)	Per l'immunizzazione attiva dei suini al fine di ridurre le lesioni polmonari dovute all'infezione da <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Zero giorni
Lussemburgo	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M. Hyo, suspension injectable	Cellule intere inattivate concentrate di <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> ceppo 11: $\geq 7.0 \log_2$ titolo Ab	Sospensione iniettabile	Suini (da ingrasso)	Per l'immunizzazione attiva dei suini al fine di ridurre le lesioni polmonari dovute all'infezione da <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Zero giorni

Malta	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M Hyo	Cellule intere inattivate concentrate di <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> ceppo 11: $\geq 7.0 \log_2$ titolo Ab	Sospensione iniettabile	Suini (da ingrasso)	Per l'immunizzazione attiva dei suini al fine di ridurre le lesioni polmonari dovute all'infezione da <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Zero giorni
Norvegia	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	PORCILIS M HYO	Cellule intere inattivate concentrate di <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> ceppo 11: $\geq 7.0 \log_2$ titolo Ab	Sospensione iniettabile	Suini (da ingrasso)	Per l'immunizzazione attiva dei suini al fine di ridurre le lesioni polmonari dovute all'infezione da <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Zero giorni
Polonia	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M Hyo	Cellule intere inattivate concentrate di <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> ceppo 11: $\geq 7.0 \log_2$ titolo Ab	Sospensione iniettabile	Suini (da ingrasso)	Per l'immunizzazione attiva dei suini al fine di ridurre le lesioni polmonari dovute all'infezione da <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Zero giorni
Portogallo	Intervet Portugal – Saúde Animal, Lda Rua Agualva dos Açores, n.º 16, 2735 – 557 Agualva- Cacém Portugal	Porcilis M hyo, suspensão para injecção	Cellule intere inattivate concentrate di <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> ceppo 11: $\geq 7.0 \log_2$ titolo Ab	Sospensione iniettabile	Suini (da ingrasso)	Per l'immunizzazione attiva dei suini al fine di ridurre le lesioni polmonari dovute all'infezione da <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Zero giorni

Repubblica Slovacca	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcillis M.Hyo	Cellule intere inattivate concentrate di <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> ceppo 11: $\geq 7.0 \log_2$ titolo Ab	Sospensione iniettabile	Suini (da ingrasso)	Per l'immunizzazione attiva dei suini al fine di ridurre le lesioni polmonari dovute all'infezione da <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Zero giorni
Slovenia	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M Hyo	Cellule intere inattivate concentrate di <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> ceppo 11: $\geq 7.0 \log_2$ titolo Ab	Sospensione iniettabile	Suini (da ingrasso)	Per l'immunizzazione attiva dei suini al fine di ridurre le lesioni polmonari dovute all'infezione da <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Zero giorni
Spagna	POLIG. INDUSTRIAL EL MONTALVO, PARCELA 39 CARBAJOSA DE LA SAGRADA 37188 SALAMANCA Spain	PORCILIS Mhyo	Cellule intere inattivate concentrate di <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> ceppo 11: $\geq 7.0 \log_2$ titolo Ab	Sospensione iniettabile	Suini (da ingrasso)	Per l'immunizzazione attiva dei suini al fine di ridurre le lesioni polmonari dovute all'infezione da <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Zero giorni
Svezia	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M Hyo	Cellule intere inattivate concentrate di <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> ceppo 11: $\geq 7.0 \log_2$ titolo Ab	Sospensione iniettabile	Suini (da ingrasso)	Per l'immunizzazione attiva dei suini al fine di ridurre le lesioni polmonari dovute all'infezione da <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Zero giorni

Olanda	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M Hyo	Cellule intere inattivate concentrate di <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> ceppo 11: ≥ 7.0 log2 titolo Ab	Sospensione iniettabile	Suini (da ingrasso)	Per l'immunizzazione attiva dei suini al fine di ridurre le lesioni polmonari dovute all'infezione da <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Zero giorni
Regno Unito	Intervet International B.V. represented by Intervet UK Ltd Walton Manor Walton Milton Keynes Bucks MK7 7AJ	Porcilis M Hyo, suspension for injection	Cellule intere inattivate concentrate di <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> ceppo 11: ≥ 7.0 log2 titolo Ab	Sospensione iniettabile	Suini (da ingrasso)	Per l'immunizzazione attiva dei suini al fine di ridurre le lesioni polmonari dovute all'infezione da <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Zero giorni

ALLEGATO II

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA CONCESSIONE DELLA VARIAZIONE DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI PORCILIS M HYO (VEDI ALLEGATO I)

1. Introduzione

Porcilis M Hyo è un prodotto medicinale immunologico per uso veterinario che contiene *Mycoplasma hyopneumoniae* e dl- α -tocoferolo acetato come adiuvante. Il vaccino inattivato è sotto forma di sospensione iniettabile ed è indicato per suini in finissaggio dall'età di 1 settimana. I suini vanno vaccinati due volte a intervalli di 3 settimane. Il vaccino va somministrato per via intramuscolare (2 ml nel collo).

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, Intervet International BV, ha presentato una domanda di variazione di tipo II, soggetta alla procedura di mutuo riconoscimento delle autorizzazioni all'immissione in commercio del prodotto medicinale per uso veterinario Porcilis M Hyo, nel contesto dell'articolo 6 del regolamento (CE) n. 1084/2003 della Commissione.

La variazione in questione consiste nel consentire la miscelazione dei due vaccini, Porcilis PRRS e Porcilis M Hyo, prima della somministrazione. La frazione liofilizzata di Porcilis PRRS (che contiene l'antigene virale vivo) verrebbe ricostituita nel vaccino inattivato Porcilis M Hyo. Lo schema vaccinale proposto per i suini in finissaggio con il prodotto miscelato è il seguente: prima somministrazione di Porcilis M Hyo dalla 1^a settimana di età seguita dalla somministrazione di Porcilis PRRS miscelato con Porcilis M Hyo dalla 4^a settimana di età.

In seguito al mancato accordo con lo Stato membro di riferimento (il Regno Unito ha agito per conto della Francia come Stato membro di riferimento nell'ambito di un accordo di suddivisione del lavoro) e uno degli Stati membri interessati (Spagna) al 90° giorno della procedura del CMDv, la domanda è stata inviata al CVMP il 2 ottobre 2009. L'autorità nazionale competente spagnola era preoccupata che alcuni aspetti relativi a qualità, sicurezza ed efficacia non fossero adeguatamente giustificati dopo la miscelazione dei due prodotti (Porcilis PRRS e Porcilis M Hyo).

2. Discussione

2.1 Periodo di validità durante l'uso proposto dopo la miscelazione dei due prodotti (Porcilis PRRS e Porcilis M Hyo)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito dati sulla titolazione del virus PRRS dopo la miscelazione di Porcilis PRRS con Porcilis M Hyo a 0, 1, 2 e 3 ore. I risultati indicavano che dopo la miscelazione con Porcilis M Hyo si assisteva a una riduzione limitata del titolo del virus PRRS (riduzione media di 0,05 log dopo il dichiarato periodo di validità durante l'uso di 1 ora). Questo dato sosterebbe un periodo di validità di 1 ora durante l'uso, salvo il fatto che non sono state fornite le informazioni necessarie per valutare adeguatamente i risultati: in particolare, non sono stati forniti i protocolli sul rilascio dei lotti per i lotti utilizzati e i protocolli con le condizioni del test. Al fine di verificare che non ci sia una diminuzione significativa del titolo subito dopo la miscelazione (cioè al $t=0$) era ritenuto importante conoscere il titolo al momento del rilascio (o dopo la ricostituzione nella frazione diluente di Porcilis PRRS). Inoltre non era noto se gli studi fossero stati effettuati con un lotto di vaccini vicini alla scadenza.

Per quanto riguarda Porcilis M Hyo il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito i dati del contenuto di adiuvante (dl- α -tocoferolo acetato), pH e sterilità della

miscela dopo la ricostituzione di 2 lotti di Porcilis PRRS in 2 lotti di Porcilis M Hyo dopo la conservazione per 3 ore a temperatura ambiente. In aggiunta, si ritiene che la potenza della componente di Porcilis M Hyo dopo la miscelazione avrebbe dovuto essere analizzata per escludere un'interferenza di qualità subito dopo la miscelazione (al $t=0$) e dopo il periodo di validità durante l'uso proposto.

Sono stati forniti i protocolli sul rilascio dei lotti per gli studi di stabilità durante l'uso di Porcilis PRRS e Porcilis M Hyo. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito i dati per i titoli del virus PRRS di due lotti di Porcilis PRRS ricostituiti con ciascuno dei 10 lotti di Porcilis M Hyo dopo 0, 1, 2 e 3 ore di conservazione a temperatura ambiente.

Per quanto riguarda il motivo per cui gli studi di stabilità non sono stati effettuati con lotti vicini alla loro scadenza, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha commentato che non vi è un impatto sul titolo minimo esistente che sia stato dimostrato essere efficace:

- 1) viene sostenuto che la scadenza durante l'uso per il prodotto "miscelato" sia di un'ora;
- 2) nel corso di 1 ora l'apparente riduzione dal titolo al momento del rilascio ($6,4/6,2$ TCID₅₀) è $0,12/-0,02$ (media 0,05) che è nell'ambito della variabilità del test;
- 3) il titolo efficace minimo è $4,0$ TCID₅₀;
- 4) ciò significa che, nella peggiore delle ipotesi di un lotto miscelato a fine validità, non ci sarebbe una diminuzione statisticamente significativa al di sotto del titolo minimo oltre la sostenuta scadenza durante l'uso di 1 ora.

Per quanto riguarda la giustificazione del motivo per cui non è stato effettuato alcun test di potenza della componente di Porcilis M Hyo sui vaccini miscelati sia immediatamente dopo la miscelazione sia dopo la scadenza durante l'uso proposta, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha giustificato la mancata esecuzione di un test di potenza per la componente di Porcilis M Hyo sui vaccini miscelati affermando, con la presentazione di studi di sicurezza ed efficacia che utilizzavano i prodotti miscelati, che è stato dimostrato che nella miscela non ci sono interazioni che compromettano la potenza dello stesso prodotto miscelato. La linea guida sui requisiti per i dati a sostegno della stabilità durante l'uso per i vaccini veterinari ^{*fn}, afferma che *“per i vaccini inattivati, se il periodo di validità durante l'uso rientra in un giorno lavorativo (massimo 10 ore), è accettabile omettere il test di potenza dallo studio di stabilità per la scadenza durante l'uso”*.

2.2 Giustificazione dell'approccio seguito per dimostrare la sicurezza degli schemi di vaccinazione individuale quando i due prodotti sono somministrati insieme.

Lo schema vaccinale proposto per il prodotto miscelato è:

- Prima vaccinazione: Porcilis M Hyo a 1 settimana di età.
- Seconda vaccinazione: Porcilis M Hyo miscelato con Porcilis PRRS dalla 4^a settimana di età.

^{*} Linea guida del CVMP sui requisiti per i dati a sostegno della stabilità durante l'uso per i vaccini veterinari (EMA/CVMP/IWP/250147/2008-CONSULTATION) - <http://www.ema.europa.eu/pdfs/vet/iwp/25014708en.pdf>

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato i dati degli studi di sicurezza (dose singola, sovradosaggio, dose ripetuta) dalla 4^a settimana di età con Porcilis PRRS miscelato con Porcilis M Hyo, considerando che quella di 4 settimane è la più giovane età raccomandata per la somministrazione del prodotto miscelato.

Al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è stato chiesto di giustificare il motivo per cui, per dimostrare la sicurezza della somministrazione miscelata, non fosse stato seguito lo schema vaccinale proposto (Porcilis M Hyo a 1 settimana di età e Porcilis M Hyo miscelato con Porcilis PRRS a 4 settimane di età).

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha esaminato la somministrazione ripetuta di una dose singola di ciascun vaccino somministrato contemporaneamente a un intervallo di 14 giorni in animali di 4 settimane di età. In base allo schema vaccinale consigliato, Porcilis M Hyo e Porcilis PRRS sono da usare contemporaneamente per la prima volta alla seconda somministrazione di Porcilis M Hyo. Ciò avviene tre settimane dopo la prima iniezione di Porcilis M Hyo, che deve essere praticata a partire da una settimana di età. L'età minima per l'uso contemporaneo dei due prodotti è quindi quattro settimane di età. Le linee guida dell'Unione europea e della farmacopea europea richiedono che gli studi di sicurezza utilizzino animali sieronegativi per gli antigeni delle componenti del vaccino. Ciò è stato considerato lo scenario peggiore in cui sono utilizzati gli animali più suscettibili. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha rispettato questi requisiti nel disegno di questo studio. Poiché è stato suggerito che i dati forniti non fossero adeguati perché nel disegno dello studio gli animali non avevano ricevuto una vaccinazione M Hyo singola a 1 settimana di età, e quindi non fosse dimostrata la sicurezza dello schema vaccinale completo, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha dimostrato il caso del peggior scenario possibile di una dose ripetuta di vaccinazione simultanea con i due vaccini in animali suscettibili (sieronegativi) di età minima.

2.3 Impatto potenziale sul parametro di efficacia relativo alla durata dell'immunità dovuta a un'interferenza causata dalla miscelazione dei due prodotti.

Sono stati forniti i dati da studi di efficacia di laboratorio e da uno studio sul campo che dimostravano che la riduzione del punteggio di lesione polmonare dei suini vaccinati con il prodotto miscelato è simile alla riduzione del punteggio di lesione polmonare di suini vaccinati con il solo Porcilis M Hyo.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha concluso che, in base alla "Linea guida sui requisiti per la somministrazione concomitante di prodotti medicinali immunologici per uso veterinario" *, i dati di efficacia dei prodotti individuali, compresa la durata dell'immunità, si possono applicare per il loro uso concomitante se si dimostra l'assenza di un'interferenza immunologica. Dato che l'immunità protettiva nei confronti del punteggio di lesione polmonare non è alterata dalla somministrazione miscelata, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha ritenuto che anche tutti gli altri parametri di efficacia non si sarebbero alterati e quindi non fossero necessari altri dati a sostegno della durata dell'immunità per la somministrazione miscelata.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha giustificato questo fatto sostenendo che la durata attuale dell'immunità per Porcilis PRRS è ancora mantenuta quando

* Linea guida del CVMP sui requisiti per la somministrazione concomitante di prodotti medicinali immunologici per uso veterinario (EMA/CVMP/550/02-FINAL) - <http://www.ema.europa.eu/pdfs/vet/iwp/055002en.pdf>

i due prodotti vengono miscelati. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha dimostrato con alcuni studi di provocazione in laboratorio e studi sul campo che il grado di protezione fornito dai prodotti individuali non è stato alterato dalla miscelazione dei due prodotti. Questi possono essere considerati come dimostrazione dell'equivalenza della risposta immunitaria e non ci si aspetterebbe che la durata di detta risposta sia in alcun modo diversa se la risposta immunitaria non è alterata in un certo momento. Studiando un parametro di efficacia, la riduzione della viremia (riduzione del 70-75% con l'utilizzo simultaneo e riduzione del 72-75% con l'utilizzo del solo Porcilis PRRS), il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha dimostrato che non esiste alcuna interferenza immunologica quando i vaccini sono stati miscelati e che conservano lo stesso livello di efficacia. Va tenuto presente che la PRRS è una malattia multifattoriale e quindi tutti i segni clinici potrebbero non essere sempre osservati negli studi di laboratorio (animali separati da altri agenti) come negli studi sul campo. Non ci sono motivi per credere che, sul campo, altri parametri di efficacia sarebbero influenzati in qualsiasi altro modo.

Tuttavia l'argomentazione fornita ad oggi dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio solleva alcune preoccupazioni sul fatto che miscelando i prodotti non si possano ottenere gli stessi livelli di efficacia sostenuti per i prodotti monovalenti. Al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è stato chiesto di fornire dati aggiuntivi e giustificazioni sul fatto che l'efficacia sostenuta e la durata dell'immunità di Porcilis PRRS non siano alterate quando il vaccino è somministrato miscelato con Porcilis M Hyo. L'affermazione generica secondo cui si ridurrebbe la viremia è stata dimostrata solo in studi di laboratorio. L'affermazione specifica secondo cui si migliorerebbero i risultati di allevamento dei suini in finissaggio non è stata dimostrata. Anche la durata dell'immunità indotta da Porcilis PRRS non è stata dimostrata per quanto riguarda la somministrazione simultanea. Nonostante ciò, l'assenza di un'interferenza immunologica non è stata presunta ma è stata chiaramente dimostrata fornendo dati di provocazione in laboratorio che dimostravano che non c'è una differenza significativa di protezione tra gli animali vaccinati con i prodotti miscelati e quelli vaccinati con i prodotti singoli.

3. Valutazione del rapporto rischi/benefici

Esistono sia motivi pratici sia vantaggi clinici per somministrare insieme questi due prodotti, che comportano un miglioramento globale del benessere degli animali. La stabilità durante l'utilizzo dei vaccini miscelati è stata dimostrata adeguatamente durante il periodo di utilizzo di un'ora, che è sufficiente per vaccinare il numero di animali rappresentativo di uno scenario realistico. La sicurezza del protocollo è stata dimostrata sia per i vaccini singoli sia per quelli miscelati. Gli studi di efficacia, utilizzando metodi di provocazione appropriati per Porcilis M Hyo e Porcilis PRRS, hanno dimostrato che la somministrazione simultanea non influenza i parametri di efficacia di ridotta viremia e di riduzione delle lesioni polmonari. Dato che è stata dimostrata una mancanza di interferenza in un momento specifico, la durata dell'immunità rimane la stessa dimostrata originariamente. Va notato che le reazioni locali e sistemiche sono state irrilevanti (lievi e osservate in una piccola parte degli animali) e coerenti con quelle rilevate quando i vaccini sono stati utilizzati da soli. Il rapporto complessivo benefici/rischi, quindi, è considerato positivo.

MOTIVI DELLA CONCESSIONE DELLA VARIAZIONE DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Considerando quanto segue:

- il CVMP ha ritenuto che la stabilità del prodotto miscelato fino a 1 ora dopo la miscelazione, come previsto nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto, sia stato sostenuto dai dati forniti;
- il CVMP ha ritenuto che la sicurezza e l'efficacia del vaccino miscelato nei confronti del componente *Mycoplasma hyopneumoniae* siano state sufficientemente confermate dai dati forniti;

il CVMP ha raccomandato l'approvazione della modifica delle Autorizzazioni all'immissione in commercio per Porcilis M Hyo e denominazioni associate (vedi Allegato I). Le modifiche nelle sezioni pertinenti del Riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo sono riportate nell'Allegato III.

ALLEGATO III

MODIFICHE DEL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO E DEL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

MODIFICHE CHE DEVONO ESSERE INCLUSE NELLE RISPETTIVE SEZIONI DEL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

4.6 Reazioni avverse (frequenza e gravità)

Nei primi 1-2 giorni dopo la vaccinazione, può verificarsi un aumento medio transitorio della temperatura corporea di circa 0,3°C, che in qualche soggetto può arrivare fino a 2,0°C. Gli animali tornano alla normalità entro 1 giorno. Al sito d'inoculo si può verificare una transitoria tumefazione/arrossamento (diametro massimo di 5 cm), che diminuisce nell'arco di un periodo massimo di 14 giorni.

In casi isolati si possono verificare reazioni di ipersensibilità.

4.8 Interazione con altri medicinali veterinari ed altre forme di interazione

Per i suini a partire dalle 4 settimane di età in poi, sono disponibili dati di sicurezza ed efficacia che dimostrano che questo vaccino può essere miscelato con Porsilis PRRS. Leggere anche il foglietto illustrativo di Porsilis PRRS prima di somministrare i due prodotti miscelati.

Non sono disponibili informazioni sulla sicurezza ed efficacia di questo vaccino quando utilizzato con altri medicinali veterinari ad eccezione del prodotto sopra menzionato.

Pertanto la decisione di utilizzare questo vaccino prima o dopo un altro medicinale veterinario deve essere valutata caso per caso.

Non sono disponibili informazioni sulla sicurezza ed efficacia dell'utilizzo di Porsilis M Hyo miscelato con Porsilis PRRS in animali riproduttori o durante la gravidanza.

4.9 Posologia e via di somministrazione

Inoculare per via intramuscolare di 2 ml nel collo dei suini, nell'area dietro l'orecchio.

Schema vaccinale:

Vaccinare i suini per due volte con un intervallo di tre settimane. La prima iniezione può essere somministrata a partire da 1 settimana di età in poi.

Per l'uso concomitante con Porsilis PRRS nei suini in finissaggio a partire dalle 4 settimane di età (3 settimane dopo la prima vaccinazione), il vaccino può essere utilizzato per la ricostituzione appena prima della vaccinazione.

In tal caso, osservare le seguenti istruzioni:

Porsilis PRRS	Porsilis M Hyo
10 dosi	+ 20 ml
25 dosi	+ 50 ml
50 dosi	+ 100 ml
100 dosi	+ 200 ml

Somministrare una dose singola (2 ml) di Porsilis M Hyo miscelato con Porsilis PRRS per via intramuscolare nel collo.

Lasciare che il vaccino raggiunga la temperatura ambiente (15-25°C) e agitare bene prima dell'uso.

Usare siringhe ed aghi sterili.

Evitare di introdurre contaminanti.

6.2 Incompatibilità

Non miscelare con altri medicinali veterinari con l'eccezione di Porsilis PRRS.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Dopo prima apertura: 3 ore.

Dopo miscelazione con Porsilis PRRS: 1 ora (a temperatura ambiente).

**MODIFICHE CHE DEVONO ESSERE INCLUSE NELLE RISPETTIVE SEZIONI DEL
FOGLIETTO ILLUSTRATIVO**

6. REAZIONI AVVERSE

.....

In casi isolati si possono verificare reazioni di ipersensibilità.

8. POSOLOGIA PER CIASCUNA SPECIE, VIA E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

.....

Per l'uso concomitante con Porsilis PRRS nei suini in finissaggio a partire dalle 4 settimane di età (3 settimane dopo la prima vaccinazione), il vaccino può essere utilizzato per la ricostituzione appena prima della vaccinazione.

In tal caso, osservare le seguenti istruzioni:

Porsilis PRRS		Porsilis M Hyo
10 dosi	+	20 ml
25 dosi	+	50 ml
50 dosi	+	100 ml
100 dosi	+	200 ml

Somministrare una dose singola (2 ml) di Porsilis M Hyo miscelato con Porsilis PRRS per via intramuscolare nel collo.

9. AVVERTENZE PER UNA CORRETTA SOMMINISTRAZIONE

.....

Per i suini a partire dalle 4 settimane di età in poi, sono disponibili dati di sicurezza ed efficacia che dimostrano che questo vaccino può essere miscelato con Porsilis PRRS. Leggere anche il foglietto illustrativo di Porsilis PRRS prima di somministrare i due prodotti miscelati.

Non sono disponibili informazioni sulla sicurezza ed efficacia di questo vaccino quando utilizzato con altri medicinali veterinari ad eccezione del prodotto sopra menzionato.

Pertanto la decisione di utilizzare questo vaccino prima o dopo un altro medicinale veterinario deve essere valutata caso per caso.

Non sono disponibili informazioni sulla sicurezza ed efficacia dell'utilizzo di Porsilis M Hyo miscelato con Porsilis PRRS nei riproduttori o durante la gravidanza.

11. PARTICOLARI PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE

.....

Dopo miscelazione con Porsilis PRRS: 1 ora (a temperatura ambiente).