

ANNEX I

**LISTE DER NAMEN, DARREICHUNGSFORMEN, STÄRKEN DES
TIERARZNEIMITTELS, TIERART, ART DER ANWENDUNG,
ZULASSUNGSINHABER IM MITGLIEDSSTAAT**

Mitgliedsstaaten/EEA	Zulassungs Inhaber	Produkt Name	Stärke	Darreichungs-form	Tierart	Anwendungsgebiete	Wartezeit
Österreich	Intervet GmbH Siemensstrasse 107 1210 Wien Austria	PORCILIS M HYO	Inaktiviertes Ganzzellkonzentrat von <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> , Stamm 11: $\geq 7,0 \log_2$ AK-Titer	Injektionssuspension	Schweine (Mastschweine)	Aktive Immunisierung von Schweinen zur Verringerung von Lungenläsionen, die durch Infektion mit <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> hervorgerufen werden.	Null Tage
Belgien	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	PORCILIS M HYO	Inaktiviertes Ganzzellkonzentrat von <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> , Stamm 11: $\geq 7,0 \log_2$ AK-Titer	Injektionssuspension	Schweine (Mastschweine)	Aktive Immunisierung von Schweinen zur Verringerung von Lungenläsionen, die durch Infektion mit <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> hervorgerufen werden.	Null Tage
Cypern	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	PORCILIS M. HYO	Inaktiviertes Ganzzellkonzentrat von <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> , Stamm 11: $\geq 7,0 \log_2$ AK-Titer	Injektionssuspension	Schweine (Mastschweine)	Aktive Immunisierung von Schweinen zur Verringerung von Lungenläsionen, die durch Infektion mit <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> hervorgerufen werden.	Null Tage

Tschechische Republik	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M HYO	Inaktiviertes Ganzzellkonzentrat von <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> , Stamm 11: $\geq 7,0 \log_2$ AK-Titer	Injektionssuspension	Schweine (Mastschweine)	Aktive Immunisierung von Schweinen zur Verringerung von Lungenläsionen, die durch Infektion mit <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> hervorgerufen werden..	Null Tage
Dänemark	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M Hyo	Inaktiviertes Ganzzellkonzentrat von <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> , Stamm 11: $\geq 7,0 \log_2$ AK-Titer	Injektionssuspension	Schweine (Mastschweine)	Aktive Immunisierung von Schweinen zur Verringerung von Lungenläsionen, die durch Infektion mit <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> hervorgerufen werden.	Null Tage
Estland	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M Hyo	Inaktiviertes Ganzzellkonzentrat von <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> , Stamm 11: $\geq 7,0 \log_2$ AK-Titer	Injektionssuspension	Schweine (Mastschweine)	Aktive Immunisierung von Schweinen zur Verringerung von Lungenläsionen, die durch Infektion mit <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> hervorgerufen werden.	Null Tage

Finland	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M Hyo	Inaktiviertes Ganzzellkonzentrat von <i>Mycoplasma</i> <i>hyopneumoniae</i> , Stamm 11: $\geq 7,0 \log_2$ AK-Titer	Injektionssuspension	Schweine (Mastschweine)	Aktive Immunisierung von Schweinen zur Verringerung von Lungenläsionen, die durch Infektion mit <i>Mycoplasma</i> <i>hyopneumoniae</i> hervorgerufen werden.	Null Tage
Frankreich	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	PORCILIS Mhyo	Inaktiviertes Ganzzellkonzentrat von <i>Mycoplasma</i> <i>hyopneumoniae</i> , Stamm 11: $\geq 7,0 \log_2$ AK-Titer	Injektionssuspension	Schweine (Mastschweine)	Aktive Immunisierung von Schweinen zur Verringerung von Lungenläsionen, die durch Infektion mit <i>Mycoplasma</i> <i>hyopneumoniae</i> hervorgerufen werden.	Null Tage
Deutschland	Intervet Deutschland GmbH Postfach 1130 85701 Unterschleißheim Germany	Porcilis M Hyo	Inaktiviertes Ganzzellkonzentrat von <i>Mycoplasma</i> <i>hyopneumoniae</i> , Stamm 11: $\geq 7,0 \log_2$ AK-Titer	Injektionssuspension	Schweine (Mastschweine)	Aktive Immunisierung von Schweinen zur Verringerung von Lungenläsionen, die durch Infektion mit <i>Mycoplasma</i> <i>hyopneumoniae</i> hervorgerufen werden.	Null Tage

Griechenland	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	PORCILIS M.Hyo	Inaktiviertes Ganzzellkonzentrat von <i>Mycoplasma</i> <i>hyopneumoniae</i> , Stamm 11: $\geq 7,0 \log_2$ AK-Titer	Injektionssuspension	Schweine (Mastschweine)	Aktive Immunisierung von Schweinen zur Verringerung von Lungenläsionen, die durch Infektion mit <i>Mycoplasma</i> <i>hyopneumoniae</i> hervorgerufen werden.	Null Tage
Ungarn	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M Hyo	Inaktiviertes Ganzzellkonzentrat von <i>Mycoplasma</i> <i>hyopneumoniae</i> , Stamm 11: $\geq 7,0 \log_2$ AK-Titer	Injektionssuspension	Schweine (Mastschweine)	Aktive Immunisierung von Schweinen zur Verringerung von Lungenläsionen, die durch Infektion mit <i>Mycoplasma</i> <i>hyopneumoniae</i> hervorgerufen werden.	Null Tage
Irland	Intervet Ireland Limited, Magna Drive Magna Business Park Citywest Road Dublin 24 Ireland	Porcilis M Hyo, suspension for injection	Inaktiviertes Ganzzellkonzentrat von <i>Mycoplasma</i> <i>hyopneumoniae</i> , Stamm 11: $\geq 7,0 \log_2$ AK-Titer	Injektionssuspension	Schweine (Mastschweine)	Aktive Immunisierung von Schweinen zur Verringerung von Lungenläsionen, die durch Infektion mit <i>Mycoplasma</i> <i>hyopneumoniae</i> hervorgerufen werden.	Null Tage

Italien	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porsilis M- HYO	Inaktiviertes Ganzzellkonzentrat von <i>Mycoplasma</i> <i>hyopneumoniae</i> , Stamm 11: $\geq 7,0 \log_2$ AK-Titer	Injektionssuspension	Schweine (Mastschweine)	Aktive Immunisierung von Schweinen zur Verringerung von Lungenläsionen, die durch Infektion mit <i>Mycoplasma</i> <i>hyopneumoniae</i> hervorgerufen werden..	Null Tage
Lettland	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	PORCILIS M HYO	Inaktiviertes Ganzzellkonzentrat von <i>Mycoplasma</i> <i>hyopneumoniae</i> , Stamm 11: $\geq 7,0 \log_2$ AK-Titer	Injektionssuspension	Schweine (Mastschweine)	Aktive Immunisierung von Schweinen zur Verringerung von Lungenläsionen, die durch Infektion mit <i>Mycoplasma</i> <i>hyopneumoniae</i> hervorgerufen werden.	Null Tage
Litauen	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M Hyo	Inaktiviertes Ganzzellkonzentrat von <i>Mycoplasma</i> <i>hyopneumoniae</i> , Stamm 11: $\geq 7,0 \log_2$ AK-Titer	Injektionssuspension	Schweine (Mastschweine)	Aktive Immunisierung von Schweinen zur Verringerung von Lungenläsionen, die durch Infektion mit <i>Mycoplasma</i> <i>hyopneumoniae</i> hervorgerufen werden.	Null Tage

Luxemburg	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M. Hyo, suspension injectable	Inaktiviertes Ganzzellkonzentrat von <i>Mycoplasma</i> <i>hyopneumoniae</i> , Stamm 11: $\geq 7,0 \log_2$ AK-Titer	Injektionssuspension	Schweine (Mastschweine)	Aktive Immunisierung von Schweinen zur Verringerung von Lungenläsionen, die durch Infektion mit <i>Mycoplasma</i> <i>hyopneumoniae</i> hervorgerufen werden.	Null Tage
Malta	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M Hyo	Inaktiviertes Ganzzellkonzentrat von <i>Mycoplasma</i> <i>hyopneumoniae</i> , Stamm 11: $\geq 7,0 \log_2$ AK-Titer	Injektionssuspension	Schweine (Mastschweine)	Aktive Immunisierung von Schweinen zur Verringerung von Lungenläsionen, die durch Infektion mit <i>Mycoplasma</i> <i>hyopneumoniae</i> hervorgerufen werden.	Null Tage
Norwegen	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	PORCILIS M HYO	Inaktiviertes Ganzzellkonzentrat von <i>Mycoplasma</i> <i>hyopneumoniae</i> , Stamm 11: $\geq 7,0 \log_2$ AK-Titer	Injektionssuspension	Schweine (Mastschweine)	Aktive Immunisierung von Schweinen zur Verringerung von Lungenläsionen, die durch Infektion mit <i>Mycoplasma</i> <i>hyopneumoniae</i> hervorgerufen werden.	Null Tage

Polen	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M Hyo	Inaktiviertes Ganzzellkonzentrat von <i>Mycoplasma</i> <i>hyopneumoniae</i> , Stamm 11: $\geq 7,0 \log_2$ AK-Titer	Injektionssuspension	Schweine (Mastschweine)	Aktive Immunisierung von Schweinen zur Verringerung von Lungenläsionen, die durch Infektion mit <i>Mycoplasma</i> <i>hyopneumoniae</i> hervorgerufen werden.	Null Tage
Portugal	Intervet Portugal – Saúde Animal, Lda Rua Aqualva dos Açores, n.º 16, 2735 – 557 Aqualva- Cacém Portugal	Porcilis M hyo, suspensão para injecção	Inaktiviertes Ganzzellkonzentrat von <i>Mycoplasma</i> <i>hyopneumoniae</i> , Stamm 11: $\geq 7,0 \log_2$ AK-Titer	Injektionssuspension	Schweine (Mastschweine)	Aktive Immunisierung von Schweinen zur Verringerung von Lungenläsionen, die durch Infektion mit <i>Mycoplasma</i> <i>hyopneumoniae</i> hervorgerufen werden.	Null Tage
Slovakai	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcillis M.Hyo	Inaktiviertes Ganzzellkonzentrat von <i>Mycoplasma</i> <i>hyopneumoniae</i> , Stamm 11: $\geq 7,0 \log_2$ AK-Titer	Injektionssuspension	Schweine (Mastschweine)	Aktive Immunisierung von Schweinen zur Verringerung von Lungenläsionen, die durch Infektion mit <i>Mycoplasma</i> <i>hyopneumoniae</i> hervorgerufen werden.	Null Tage

Slovenien	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M Hyo	Inaktiviertes Ganzzellkonzentrat von <i>Mycoplasma</i> <i>hyopneumoniae</i> , Stamm 11: $\geq 7,0 \log_2$ AK-Titer	Injektionssuspension	Schweine (Mastschweine)	Aktive Immunisierung von Schweinen zur Verringerung von Lungenläsionen, die durch Infektion mit <i>Mycoplasma</i> <i>hyopneumoniae</i> hervorgerufen werden.	Null Tage
Spanien	POLIG. INDUSTRIAL EL MONTALVO, PARCELA 39 CARBAJOSA DE LA SAGRADA 37188 SALAMANCA Spain	PORCILIS Mhyo	Inaktiviertes Ganzzellkonzentrat von <i>Mycoplasma</i> <i>hyopneumoniae</i> , Stamm 11: $\geq 7,0 \log_2$ AK-Titer	Injektionssuspension	Schweine (Mastschweine)	Aktive Immunisierung von Schweinen zur Verringerung von Lungenläsionen, die durch Infektion mit <i>Mycoplasma</i> <i>hyopneumoniae</i> hervorgerufen werden.	Null Tage
Schweden	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M Hyo	Inaktiviertes Ganzzellkonzentrat von <i>Mycoplasma</i> <i>hyopneumoniae</i> , Stamm 11: $\geq 7,0 \log_2$ AK-Titer	Injektionssuspension	Schweine (Mastschweine)	Aktive Immunisierung von Schweinen zur Verringerung von Lungenläsionen, die durch Infektion mit <i>Mycoplasma</i> <i>hyopneumoniae</i> hervorgerufen werden.	Null Tage

Niederlande	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M Hyo	Inaktiviertes Ganzzellkonzentrat von <i>Mycoplasma</i> <i>hyopneumoniae</i> , Stamm 11: $\geq 7,0 \log_2$ AK-Titer	Injektionssuspension	Schweine (Mastschweine)	Aktive Immunisierung von Schweinen zur Verringerung von Lungenläsionen, die durch Infektion mit <i>Mycoplasma</i> <i>hyopneumoniae</i> hervorgerufen werden.	Null Tage
Vereinigtes Königreich	Intervet International B.V. represented by Intervet UK Ltd Walton Manor Walton Milton Keynes Bucks MK7 7AJ	Porcilis M Hyo, suspension for injection	Inaktiviertes Ganzzellkonzentrat von <i>Mycoplasma</i> <i>hyopneumoniae</i> , Stamm 11: $\geq 7,0 \log_2$ AK-Titer	Injektionssuspension	Schweine (Mastschweine)	Aktive Immunisierung von Schweinen zur Verringerung von Lungenläsionen, die durch Infektion mit <i>Mycoplasma</i> <i>hyopneumoniae</i> hervorgerufen werden.	Null Tage

ANHANG II

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG FÜR DIE ERTEILUNG DER ÄNDERUNG DER GENEHMIGUNGEN FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON PORCILIS M HYO (SIEHE ANHANG I)

1. Einführung

Porcilis M Hyo ist ein immunologisches Tierarzneimittel, das *Mycoplasma hyopneumoniae* und dl- α -Tocopherolacetat als Hilfsstoff (Adjuvans) enthält. Der inaktivierte Impfstoff ist eine Injektionssuspension. Er ist für Mastschweine ab der ersten Lebenswoche indiziert. Die Schweine sollten innerhalb eines Zeitraums von 3 Wochen zweimal geimpft werden. Das Präparat ist intramuskulär zu verabreichen (2 ml in den Hals).

Im Rahmen von Artikel 6 der Verordnung (EG) Nr. 1084/2003 der Kommission reichte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, Intervet International BV, einen Antrag auf Änderung vom Typ II der Genehmigungen für das Inverkehrbringen des Tierarzneimittels Porcilis M Hyo ein, der dem Verfahren der gegenseitigen Anerkennung unterliegt.

Die betreffende Änderung sieht die Genehmigung des Mischens von zwei Impfstoffen, Porcilis PRRS und Porcilis M Hyo, vor der Anwendung vor. Der lyophilisierte Anteil von Porcilis PRRS (der das Lebendvirusantigen enthält) würde in dem inaktivierten Impfstoff Porcilis M Hyo rekonstituiert werden. Für Mastschweine wird folgender Impfplan mit dem gemischten Produkt vorgeschlagen: Erste Anwendung von Porcilis M Hyo nach der ersten Lebenswoche, gefolgt von der Anwendung von Porcilis PRRS, gemischt mit Porcilis M Hyo, nach der vierten Lebenswoche.

Da zwischen dem Referenzmitgliedstaat (das Vereinigte Königreich fungierte im Rahmen einer Arbeitsteilungsvereinbarung im Namen Frankreichs als Referenzmitgliedstaat) und einem der betroffenen Mitgliedstaaten (Spanien) an Tag 90 des CMDv-Verfahrens keine Einigung erzielt wurde, wurde die Angelegenheit am 2. Oktober 2009 an den CVMP verwiesen. Die nationale zuständige Behörde in Spanien hatte Bedenken, dass einige Aspekte im Hinblick auf die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit nach Mischen der beiden Produkte (Porcilis PRRS und Porcilis M Hyo) nicht angemessen begründet seien.

2. Diskussion

2.1 Vorgeschlagene Haltbarkeit nach der ersten Entnahme nach Mischen der beiden Produkte (Porcilis PRRS und Porcilis M Hyo)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte Daten über die PRRS-Virustitration nach Mischen von Porcilis PRRS mit Porcilis M Hyo nach 0, 1, 2 und 3 Stunden vor. Den Ergebnissen zufolge gab es nach Mischen mit Porcilis M Hyo einen Abfall des PRRS-Virustiters in begrenztem Umfang (durchschnittlicher Abfall nach der beanspruchten 1-stündigen Haltbarkeit nach der ersten Entnahme von 0,05 log). Von den fehlenden Informationen abgesehen, die zur ordnungsgemäßen Evaluierung der Ergebnisse erforderlich sind, würde dies für eine Haltbarkeitsdauer von einer Stunde nach der ersten Entnahme

sprechen: Die Chargenfreigabeprotokolle der verwendeten Chargen und die Protokolle mit den Testbedingungen wurden nicht vorgelegt. Um sicherzustellen, dass es direkt nach dem Mischen keinen wesentlichen Titeranstieg gibt (d. h. zum Zeitpunkt $t = 0$), wurde als wichtig erachtet, Kenntnis über den Titer bei der Freigabe (oder nach der Rekonstitution in der Verdünnungsmittelfraktion von Porcilis PRRS) zu haben. Darüber hinaus war nicht bekannt, ob die Studien mit Impfstoffchargen durchgeführt worden waren, deren Haltbarkeitsdauer sich dem Ende neigte.

Was Porcilis M Hyo anbelangte, so hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Daten zum Hilfsstoffgehalt (dl- α -Tocopherolacetat), zum pH-Wert und zur Sterilität des Gemisches nach Rekonstitution von 2 Chargen Porcilis PRRS in 2 Chargen Porcilis M Hyo nach 3-stündiger Aufbewahrung bei Raumtemperatur eingereicht. Darüber hinaus wird eine Analyse der Wirkstärke der Komponente Porcilis M Hyo nach dem Mischen in Betracht gezogen, um eine Beeinträchtigung der Qualität direkt nach dem Mischen (zum Zeitpunkt $t = 0$) und nach der vorgeschlagenen Haltbarkeitsdauer nach der ersten Entnahme auszuschließen.

Es wurden Chargenfreigabeprotokolle für die Studien der Stabilität von Porcilis PRRS und Porcilis M Hyo nach der ersten Entnahme vorgelegt. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte Daten über die PRRS-Virustiter in zwei Chargen von Porcilis PRRS, die jeweils mit jeder Charge aus insgesamt 10 Chargen Porcilis M Hyo rekonstituiert worden waren, nach Aufbewahrung bei Raumtemperatur für einen Zeitraum von 0, 1, 2 und 3 Stunden vor.

Auf die Frage, warum die Stabilitätsstudien nicht mit Chargen durchgeführt worden sind, deren Haltbarkeitsdauer sich dem Ende zuneigte, kommentierte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, der Einfluss auf den vorhandenen Mindesttiter habe sich als nicht maßgeblich erwiesen:

- 1) Die beanspruchte Haltbarkeitsdauer nach der ersten Entnahme des „gemischten“ Produkts beträgt eine Stunde;
- 2) Der offensichtliche Abfall des Titers über 1 Stunde bei der Freigabe ($6,4/6,2$ TCID₅₀) beträgt $0,12/-0,02$ (Durchschnitt: $0,05$), was innerhalb der Variabilität des Assays liegt;
- 3) Der wirksame Mindesttiter beträgt $4,0$ TCID₅₀;
- 4) Dies bedeutet, dass im schlimmsten Fall (d. h. wenn eine Charge, bei der das Ende ihrer Haltbarkeit erreicht ist, gemischt wird) im Lauf der beanspruchten Haltbarkeitsdauer nach der ersten Entnahme von 1 Stunde kein statistisch signifikanter Abfall unter den Mindesttiter stattfindet.

Die Tatsache, dass mit den Impfstoffgemischen keine Wirkstärkeprüfung der Komponente Porcilis M Hyo (sowohl unmittelbar nach dem Mischen und nach Ablauf der vorgeschlagenen Haltbarkeitsdauer nach der ersten Entnahme) durchgeführt worden ist, wurde vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen so begründet, er habe durch Vorlage der

Sicherheits- und Wirksamkeitsstudien unter Verwendung des gemischten Produktes gezeigt, dass in dem Gemisch keine Wechselwirkungen stattfinden, welche die Wirkstärke des gemischten Produktes beeinflussen würden. Die Leitlinie für Datenanforderungen zur Unterstützung von Angaben zur Stabilität von Tierarzneimitteln nach der ersten Entnahme* besagt: „Bei inaktivierten Impfstoffen ist es zulässig, bei der Untersuchung der Stabilität der Haltbarkeit nach der ersten Entnahme keine Wirkstärkeprüfung durchzuführen, wenn die vorgeschlagene Haltbarkeitsdauer nach der ersten Entnahme einen Arbeitstag (maximal 10 Stunden) nicht überschreitet“.

2.2 Begründung für den verfolgten Ansatz, die Sicherheit der einzelnen Impfpläne aufzuzeigen, wenn die beiden Produkte gemeinsam verabreicht werden

Für das gemischte Produkt wird folgender Impfplan vorgeschlagen:

- Erste Impfung: Porcilis M Hyo nach der ersten Lebenswoche
- Zweite Impfung: Porcilis M Hyo, gemischt mit Porcilis PRRS, ab der vierten Lebenswoche

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte Daten über Sicherheitsprüfungen (Einzeldosis, Überdosis, Mehrfachdosis) vor, die bei Tieren ab der vierten Lebenswoche mit Porcilis PRRS, gemischt mit Porcilis M Hyo, durchgeführt worden waren. Hierbei wurde berücksichtigt, dass 4 Wochen das jüngste, für die Anwendung des gemischten Produktes empfohlene Alter darstellt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurde gebeten zu begründen, warum nicht der vorgeschlagene Impfplan (Porcilis M Hyo nach der ersten Lebenswoche und mit Porcilis PRRS gemischtes Porcilis M Hyo nach der vierten Lebenswoche) befolgt wurde, um die Sicherheit der Anwendung des Mischproduktes aufzuzeigen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen untersuchte die wiederholte Anwendung einer Einzeldosis eines jeden Impfstoffes bei gleichzeitiger Verabreichung in einem Abstand von 14 Tagen bei vier Wochen alten Tieren. Dem empfohlenen Impfplan zufolge werden Porcilis M Hyo und Porcilis PRRS erst bei der zweiten Anwendung von Porcilis M Hyo gleichzeitig verwendet. Dies findet drei Wochen nach der ersten Injektion von Porcilis M Hyo statt, die ihrerseits ab der ersten Lebenswoche verabreicht werden soll. Das jüngste Alter, ab dem die beiden Produkte gleichzeitig angewendet werden sollen, beträgt somit vier Wochen. Das Europäische Arzneibuch und die EU-Leitlinien schreiben Sicherheitsstudien mit Tieren vor, die hinsichtlich der Antigene der Impfstoffkomponenten seronegativ sind. Die Verwendung von Tieren mit höchster Anfälligkeit wurde als „Worst-Case“-Szenario betrachtet. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat mit dem Design dieser Studie diesen Kriterien entsprochen. Zwar wurde der Einwand vorgebracht, die vorgelegten Daten seien nicht ausreichend, weil die Tiere im Rahmen des Studiendesigns

* CVMP-Leitlinie für Datenanforderungen zur Unterstützung von Angaben zur Stabilität von Tierarzneimitteln nach der ersten Entnahme (EMA/CVMP/IWP/250147/2008-KONSULTATION) - <http://www.ema.europa.eu/pdfs/vet/iwp/25014708en.pdf>

nicht im Alter von 1 Woche eine Einzelimpfung mit M Hyo erhalten hätten und die Sicherheit des Impfplans insgesamt nicht erwiesen sei, aber dennoch hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen das „Worst-Case“-Szenario einer Mehrfachdosis einer gleichzeitigen Impfung mit den beiden Impfstoffen bei anfälligen Tieren (seronegativ) im Mindestalter bewiesen.

2.3 Mögliche Auswirkungen auf den Wirksamkeitsparameter der Dauer der Immunität infolge einer durch Mischen der beiden Produkte verursachten Interferenz

Es wurden Laboruntersuchungen der Wirksamkeit und eine Feldstudie vorgelegt, die zeigen, dass Schweine, die mit dem gemischten Produkt geimpft worden waren, eine ähnliche Verringerung des Lungenläsionswerts aufwiesen, wie Schweine, die nur mit Porcilis M Hyo geimpft worden waren.

Nach Ansicht des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen können die Wirksamkeitsdaten der einzelnen Produkte, einschließlich der Dauer der Immunität, ausgehend von der „Leitlinie über Anforderungen für die gleichzeitige Anwendung immunologischer Tierarzneimittel“* auch auf die gleichzeitige Anwendung der Produkte angewendet werden, wenn keine immunologische Interferenz aufgezeigt wird. Weil der Immunitätsschutz im Hinblick auf den Lungenläsionswert durch Anwendung des Mischprodukts nicht verändert ist, sind nach Ansicht des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen auch alle übrigen Wirksamkeitsparameter unverändert. Daher seien keine weiteren Daten erforderlich, um die Immunitätsdauer bei Anwendung des Mischproduktes zu belegen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen argumentierte, dass die aktuelle Immunitätsdauer für Porcilis PRRS auch bei Mischung der beiden Produkte gilt. Er hat in mehreren Labor-Belastungsstudien und Feldstudien gezeigt, dass der Umfang des von den einzelnen Produkten vermittelten Schutzes durch Mischen des Produktes nicht verändert wird. Dies kann als gleichbedeutend mit dem Aufzeigen einer Äquivalenz der Immunantwort betrachtet werden. Es wäre überdies nicht zu erwarten, dass sich, wenn sich die Immunantwort zu einem beliebigen Zeitpunkt nicht verändert hat, die Dauer dieser Antwort verändert. Durch die Untersuchung eines Wirksamkeitsparameters, der Verringerung der Virämie (Verringerung um 70-75 % nach gleichzeitiger Anwendung und Verringerung um 72-75 % nach Anwendung von PRRS alleine), hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen gezeigt, dass es keine immunologischen Interferenzen gibt, wenn die Impfstoffe gemischt werden, sodass die Wirksamkeit gleich groß bleibt. Es ist festzuhalten, dass PRRS eine multifaktorielle Krankheit ist, und daher sind in Laborstudien (bei Tieren, die mit keinem anderen Erreger in Kontakt kommen) möglicherweise nicht alle klinischen Anzeichen festzustellen, wie es bei Feldstudien der Fall wäre. Es gibt keinen Grund anzunehmen, andere Wirksamkeitsparameter würden im Feld anders beeinflusst.

Allerdings wirft die bislang vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegte Argumentation gewisse Bedenken auf, dass einige der Wirksamkeitsangaben für die monovalenten Produkte durch Mischen der Produkte möglicherweise nicht erfüllt werden. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurde gebeten, zusätzliche Daten und Begründungen in Bezug auf die Frage vorzulegen, ob die Angaben zur Wirksamkeit und die Immunitätsdauer von Porcilis PRRS unverändert sind, wenn der Impfstoff mit Porcilis M Hyo gemischt angewendet wird. Die allgemeine Angabe der Verringerung der Virämie wurde lediglich in Laborstudien aufgezeigt. Die spezifischen Angaben in Bezug auf Mastschweine hinsichtlich einer Verbesserung der Aufzuchtergebnisse wurden nicht belegt. Auch wurden, was die gleichzeitige Anwendung anbelangt, keine Daten zur Immunitätsdauer von Porcilis PRRS vorgelegt. Dessen ungeachtet, wurde das Nichtvorhandensein einer immunologischen Interferenz nicht abgeleitet, sondern klar aufgezeigt, indem Labor-Belastungsdaten vorgelegt worden sind, aus denen hervorgeht, dass es im Hinblick auf den Schutz von Tieren, die mit den gemischten Produkten geimpft worden waren, und solchen, welche die Einzelprodukte erhalten hatten, keinen signifikanten Unterschied gab.

3. Nutzen/Risiko-Bewertung

Für die gemeinsame Anwendung dieser beiden Produkte gibt es sowohl praktische Gründe als auch klinische Argumente, was insgesamt zu einer Verbesserung des Wohlbefindens der Tiere führt. Die Stabilität der gemischten Impfstoffe nach der ersten Entnahme wurde über den Zeitraum von einer Stunde nach der ersten Entnahme adäquat aufgezeigt. Dieser Zeitraum ist ausreichend, um so viele Tiere zu impfen, wie es einem realistischen Szenario entspricht. Die Sicherheit des Impfplans wurde sowohl für die Einzelimpfstoffe als auch für die gemischten Impfstoffe belegt. Die Wirksamkeitsstudien, in denen angemessene Belastungsinfektionen für Porcilis M Hyo und Porcilis PRRS durchgeführt wurden, haben gezeigt, dass die gleichzeitige Anwendung keinen Einfluss auf die Wirksamkeitsparameter reduzierte Virämie und eine Verringerung der Lungenläsionen hat. In Anbetracht dessen, dass keine Interferenzen aufgezeigt wurden, bleibt die Immunitätsdauer gegenüber den ursprünglich belegten Angaben unverändert. Es ist festzuhalten, dass lokale und systemische Reaktionen unbedeutend waren (leicht und nur bei einem kleinen Teil der Tiere auftretend) und mit denen übereinstimmten, die bei Einzelanwendung der Impfstoffe auftraten. Das Nutzen/Risiko-Profil wird daher im Allgemeinen als positiv erachtet.

* CVMP-Leitlinie für Anforderungen für die gleichzeitige Anwendung von immunologischen Tierarzneimitteln (EMA/CVMP/550/02-FINAL) - <http://www.ema.europa.eu/pdfs/vet/iwp/055002en.pdf>

BEGRÜNDUNG FÜR DAS ERTEILEN DER ÄNDERUNG DER GENEHMIGUNGEN FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Nach Ansicht des CVMP wurde die Stabilität des gemischten Produktes über einen Zeitraum von bis zu 1 Stunde nach dem Mischen, wie in der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, durch die vorgelegten Daten bewiesen,
- Nach Ansicht des CVMP wurden die Sicherheit und Wirksamkeit des gemischten Impfstoffes in Bezug auf die Komponente *Mycoplasma hyopneumoniae* durch die vorgelegten Daten ausreichend bewiesen –

hat der CVMP die Erteilung der Änderung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für Porcilis M Hyo und damit verbundene Bezeichnungen (siehe Anhang I) empfohlen. Die Änderungen der betreffenden Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels und der Packungsbeilage sind in Anhang III ausgeführt.

ANNEX III

ÄNDERUNGEN DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES MITTELS UND DER PACKUNGSBEILAGE

IN DEN ENTSPRECHENDEN ABSCHNITTEN DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES MITTELS VORZUNEHMENDE ÄNDERUNGEN

4.6 Nebenwirkungen (Häufigkeit und Schwere)

Eine vorübergehende Erhöhung der Körpertemperatur um durchschnittlich 0,3 °C (bei einzelnen Tieren um bis zu 2,0 °C) kann in den ersten beiden Tagen nach der Impfung auftreten. Der Zustand der Tiere normalisiert sich bis zum nächsten Tag. An der Injektionsstelle kann eine vorübergehende Schwellung oder Rötung (maximaler Durchmesser 5 cm) auftreten, die nach spätestens 14 Tagen abgeklungen ist. In Einzelfällen können Überempfindlichkeitsreaktionen vorkommen.

4.8 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen

Es liegen Daten zur Unschädlichkeit und Wirksamkeit für Mastschweine ab einem Alter von 4 Wochen vor, welche belegen, dass dieser Impfstoff mit Porcilis PRRS gemischt werden kann.

Die Produktliteratur von Porcilis PRRS sollte vor Verabreichung des gemischten Produktes ebenfalls herangezogen werden.

Es liegen keine Informationen zur Unschädlichkeit und Wirksamkeit bei Verwendung von Porcilis M Hyo gemischt mit Porcilis PRRS bei Zuchtschweinen oder während der Trächtigkeit vor.

Es liegen auch keine Informationen zur Unschädlichkeit und Wirksamkeit des Impfstoffes bei gleichzeitiger Anwendung eines anderen veterinärmedizinischen Produktes mit Ausnahme des oben genannten vor. Ob der Impfstoff vor oder nach Verabreichung eines anderen veterinärmedizinischen Produktes verwendet werden sollte, muss daher fallweise entschieden werden.

4.9 Dosierung und Art der Anwendung

Schweine erhalten eine intramuskuläre Injektion von 2 ml in den Nackenbereich hinter dem Ohr.

Impfschema:

Zwei Impfungen im Abstand von 3 Wochen. Die erste Impfung kann ab Vollendung der ersten Lebenswoche verabreicht werden.

Zur gleichzeitigen Anwendung mit Porcilis PRRS bei Mastschweinen ab einem Alter von 4 Wochen (3 Wochen nach Erstimmunisierung) wird der Impfstoff kurz vor der Impfung als Lösungsmittel zur Rekonstitution von Porcilis PRRS verwendet.

Dabei sind folgende Anweisungen zu beachten:

<u>Porcilis PRRS</u>		<u>Porcilis M Hyo</u>
10 Dosen	+	20 ml
25 Dosen	+	50 ml
50 Dosen	+	100 ml
100 Dosen	+	200 ml

Eine Einzeldosis (2 ml) von Porcilis M Hyo gemischt mit Porcilis PRRS wird intramuskulär in den Nacken verabreicht.

Vor Gebrauch den Impfstoff auf Raumtemperatur (15- 25 °C) erwärmen und gut schütteln.

Nur steriles Impfbesteck verwenden.

Eintrag von Kontaminationen vermeiden.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht mit anderen Impfstoffen, immunologischen Produkten oder Tierarzneimitteln mischen, mit Ausnahme von Porcilis PRRS.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit des Tierarzneimittels laut Verkaufsverpackung: 3 Jahre

Haltbarkeit nach erstmaligem Öffnen der Primärverpackung: 3 Stunden

Haltbarkeit nach dem Mischen mit Porcilis PRRS: 1 Stunde (bei Raumtemperatur)

IN DEN ENTSPRECHENDEN ABSCHNITTEN DER GEBRAUCHSINFORMATION VORZUNEHMENDE ÄNDERUNGEN

6. NEBENWIRKUNGEN

.....
In Einzelfällen können Überempfindlichkeitsreaktionen vorkommen.
.....

8. DOSIERUNG FÜR JEDE TIERART, ART UND DAUER DER ANWENDUNG

.....

Zur gleichzeitigen Anwendung mit Porcilis PRRS bei Mastschweinen ab einem Alter von 4 Wochen (3 Wochen nach Erstimmunisierung) wird der Impfstoff kurz vor der Impfung als Lösungsmittel zur Rekonstitution von Porcilis PRRS I verwendet. Dabei sind folgende Anweisungen zu beachten:

<u>Porcilis PRRS</u>		<u>Porcilis M Hyo</u>
10 Dosen	+	20 ml
25 Dosen	+	50 ml
50 Dosen	+	100 ml
100 Dosen	+	200 ml

Eine Einzeldosis (2 ml) von Porcilis M Hyo gemischt mit Porcilis PRRS wird intramuskulär in den Nacken verabreicht.

9. HINWEISE FÜR DIE RICHTIGE ANWENDUNG

.....

Es liegen Daten zur Unschädlichkeit und Wirksamkeit für Mastschweine ab einem Alter von 4 Wochen vor, welche belegen, dass dieser Impfstoff mit Porcilis PRRS gemischt werden kann.

Die Produktliteratur von Porcilis PRRS sollte vor Verabreichung des gemischten Produktes ebenfalls herangezogen werden.

Es liegen keine Informationen zur Unschädlichkeit und Wirksamkeit bei Verwendung von Porcilis M Hyo gemischt mit Porcilis PRRS bei Zuchtschweinen oder während der Trächtigkeit vor.

Es liegen auch keine Informationen zur Unschädlichkeit und Wirksamkeit des Impfstoffes bei gleichzeitiger Anwendung eines anderen veterinärmedizinischen Produktes mit Ausnahme des oben genannten vor. Ob der Impfstoff vor oder nach Verabreichung eines anderen veterinärmedizinischen Produktes verwendet werden sollte, muss daher fallweise entschieden werden.

Nicht mit anderen Impfstoffen, immunologischen Produkten oder Tierarzneimitteln mischen, mit Ausnahme von Porcilis PRRS.

11. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

.....

Haltbarkeit nach dem Mischen mit Porcilis PRRS: 1 Stunde (bei Raumtemperatur)