

ANNEX I

**LISTE DER NAMEN, DARREICHUNGSFORM, STÄRKE DES
TIERARZNEIMITTELS, TIERART, ART DER ANWENDUNG,
ZULASSUNGSINHABER IM MITGLIEDSSTAAT**

Mitgliedsstaaten/EEA	Zulassungsinhaber	Produktname	Stärke	Darreichungsform	Tierart	Anwendungsgebiete	Wartezeit
Österreich	Intervet GmbH Siemensstrasse 107 1210 Wien Austria	Porcilis PRRS	PRRS-Virus, lebend, attenuiert, Stamm DV : 4,0 – 6,3 log ₁₀ GKID ₅₀ Pro Dosis	Lyophilisat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension	Schweine	Zur aktiven Immunisierung von klinisch gesunden Schweinen in einer PRRS-Virus-kontaminierten Umgebung und zur Verringerung der Virämie nach Infektion mit europäischen Stämmen des PRRS- Virus.	Null Tage
Belgien	Intervet International BV Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederland	PORCILIS PRRS	PRRS-Virus, lebend, attenuiert, Stamm DV : 4,0 – 6,3 log ₁₀ GKID ₅₀ Pro Dosis	Lyophilisat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension	Schweine	Zur aktiven Immunisierung von klinisch gesunden Schweinen in einer PRRS-Virus-kontaminierten Umgebung und zur Verringerung der Virämie nach Infektion mit europäischen Stämmen des PRRS- Virus.	Null Tage
Frankreich	INTERVET RUE OLIVIER DE SERRES ANGERS TECHNOPOLE 49071 BEAUCOUZE France	PORCILIS PRRS IM	PRRS-Virus, lebend, attenuiert, Stamm DV : 4,0 – 6,3 log ₁₀ GKID ₅₀ Pro Dosis	Lyophilisat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension	Schweine	Zur aktiven Immunisierung von klinisch gesunden Schweinen in einer PRRS-Virus-kontaminierten Umgebung und zur Verringerung der Virämie nach Infektion mit europäischen Stämmen des PRRS- Virus.	Null Tage

Deutschland	Intervet Deutschland GmbH Postfach 1130 85701 Unterschleißheim Germany	Porcilis PRRS	PRRS-Virus, lebend, attenuiert, Stamm DV : 4,0 – 6,3 log ₁₀ GKID ₅₀ Pro Dosis	Lyophilisat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension	Schweine	Zur aktiven Immunisierung von klinisch gesunden Schweinen in einer PRRS-Virus-kontaminierten Umgebung und zur Verringerung der Virämie nach Infektion mit europäischen Stämmen des PRRS- Virus.	Null Tage
Griechenland	Intervet International BV Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederland	PORCILIS PRRS	PRRS-Virus, lebend, attenuiert, Stamm DV : 4,0 – 6,3 log ₁₀ GKID ₅₀ Pro Dosis	Lyophilisat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension	Schweine	Zur aktiven Immunisierung von klinisch gesunden Schweinen in einer PRRS-Virus-kontaminierten Umgebung und zur Verringerung der Virämie nach Infektion mit europäischen Stämmen des PRRS- Virus.	Null Tage
Irland	Intervet Ireland Limited Magna Drive Magna Business Park Citywest Road Dublin 24 Ireland	Porcilis PRRS IM	PRRS-Virus, lebend, attenuiert, Stamm DV : 4,0 – 6,3 log ₁₀ GKID ₅₀ Pro Dosis	Lyophilisat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension	Schweine	Zur aktiven Immunisierung von klinisch gesunden Schweinen in einer PRRS-Virus-kontaminierten Umgebung und zur Verringerung der Virämie nach Infektion mit europäischen Stämmen des PRRS- Virus.	Null Tage
Irland	Intervet Ireland Limited Magna Drive Magna Business Park Citywest Road Dublin 24 Ireland	Porcilis PRRS IDAL	PRRS-Virus, lebend, attenuiert, Stamm DV : 4,0 – 6,3 log ₁₀ GKID ₅₀ Pro Dosis	Lyophilisat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension	Schweine	Zur aktiven Immunisierung von klinisch gesunden Schweinen in einer PRRS-Virus-kontaminierten Umgebung und zur Verringerung der Virämie nach Infektion mit europäischen Stämmen des PRRS- Virus.	Null Tage

Italien	Intervet International BV Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederland	Porsilis PRRS	PRRS-Virus, lebend, attenuiert, Stamm DV : 4,0 – 6,3 log ₁₀ GKID ₅₀ Pro Dosis	Lyophilisat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension	Schweine	Zur aktiven Immunisierung von klinisch gesunden Schweinen in einer PRRS-Virus-kontaminierten Umgebung und zur Verringerung der Virämie nach Infektion mit europäischen Stämmen des PRRS- Virus.	Null Tage
Luxenburg	Intervet International BV Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederland	PORCILIS PRRS	PRRS-Virus, lebend, attenuiert, Stamm DV : 4,0 – 6,3 log ₁₀ GKID ₅₀ Pro Dosis	Lyophilisat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension	Schweine	Zur aktiven Immunisierung von klinisch gesunden Schweinen in einer PRRS-Virus-kontaminierten Umgebung und zur Verringerung der Virämie nach Infektion mit europäischen Stämmen des PRRS- Virus.	Null Tage
Portugal	Intervet Portugal – Saúde Animal, Lda Rua Agualva dos Açores, n.º 16, 2735 – 557 Agualva- Cacém Portugal	PORCILIS PRSS	PRRS-Virus, lebend, attenuiert, Stamm DV : 4,0 – 6,3 log ₁₀ GKID ₅₀ Pro Dosis	Lyophilisate and solvent for suspension for injection	Schweine	Zur aktiven Immunisierung von klinisch gesunden Schweinen in einer PRRS-Virus-kontaminierten Umgebung und zur Verringerung der Virämie nach Infektion mit europäischen Stämmen des PRRS- Virus.	Null Tage
Spain	Intervet International BV Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederland	PORCILIS PRSS	PRRS-Virus, lebend, attenuiert, Stamm DV : 4,0 – 6,3 log ₁₀ GKID ₅₀ Pro Dosis	Lyophilisate and solvent for suspension for injection	Schweine	Zur aktiven Immunisierung von klinisch gesunden Schweinen in einer PRRS-Virus-kontaminierten Umgebung und zur Verringerung der Virämie nach Infektion mit europäischen Stämmen des PRRS- Virus.	Null Tage

Niederlande	Intervet International BV Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederland	Porcilis PRRS	PRRS-Virus, lebend, attenuiert, Stamm DV : 4,0 – 6,3 log ₁₀ GKID ₅₀ Pro Dosis	Lyophilisate and solvent for suspension for injection	Schweine	Zur aktiven Immunisierung von klinisch gesunden Schweinen in einer PRRS-Virus-kontaminierten Umgebung und zur Verringerung der Virämie nach Infektion mit europäischen Stämmen des PRRS- Virus.	Null Tage
Vereinigtes Königreich	Intervet UK Ltd. Walton Manor, Walton Milton Keynes, Bucks MK7 7AJ United Kingdom	Porcilis PRRS	PRRS-Virus, lebend, attenuiert, Stamm DV : 4,0 – 6,3 log ₁₀ GKID ₅₀ Pro Dosis	Lyophilisate and solvent for suspension for injection	Schweine	Zur aktiven Immunisierung von klinisch gesunden Schweinen in einer PRRS-Virus-kontaminierten Umgebung und zur Verringerung der Virämie nach Infektion mit europäischen Stämmen des PRRS- Virus.	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 PRRS (SIEHE ANHANG I)

1. Einführung

Porcilis PRRS ist ein immunologisches Tierarzneimittel, das das PRRS-Virus enthält, welches das porcine respiratorische und reproduktive Syndrom verursacht. Der Lebendimpfstoff besteht aus der lyophilisierten Fraktion, die das Antigen enthält, und einem Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension. Das Lösungsmittel enthält das Adjuvans dl-Alpha-Tocopherolacetat. Es ist für Zucht- und Mastschweine ab der zweiten Lebenswoche indiziert. Bei Mastschweinen wird eine Einzeldosis entweder intrakutan oder intramuskulär verabreicht.

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 PRRS 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. Die lyophilisierte Fraktion von Porcilis PRRS (die 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 (Vereinigtes Königreich) 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 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-Alpha-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 wurde 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 stattfänden, welche die Wirkstärke des gemischten Produktes beeinflussen würden. Die Leitlinie für Datenanforderungen zur Unterstützung von Angaben zur Stabilität von Tierarzneimitteln nach der ersten Entnahme¹ besagt: *„Bei inaktivierten Impfstoffen ist es zulässig, bei der Untersuchung der Stabilität der Haltbarkeit nach der ersten Entnahme keine Wirkstärkeprüfung durchzuführen, wenn die*

¹ 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>

vorgeschlagene Haltbarkeitsdauer nach der ersten Entnahme einen Arbeitstag (maximal 10 Stunden) nicht überschreitet“.

2.2 Begründung für die aktuellen Angaben für Porcilis PRRS betreffend die deutliche Verbesserung der Aufzuchtergebnisse (verringerte Sterblichkeit infolge einer PRRS-Infektion, besseres tägliches Wachstum und bessere Futtermittelverwertung) bis zum Ende der Mastzeit bei Mischung mit Porcilis M Hyo

Die Angaben von Porcilis PRRS sind laut dem Abschnitt Anwendungsgebiete des SPC (Abschnitt 4.2) die folgenden:

„Zur aktiven Immunisierung von klinisch gesunden Schweinen in einer PRRS-Virus-kontaminierten Umgebung und zur Verringerung der Virämie nach Infektion mit europäischen Stämmen des PRRS-Virus

Spezifische Angaben

Bei Mastschweinen ist insbesondere die Auswirkung des Virus auf die Atemwege von Bedeutung. Eine deutliche Verbesserung der Aufzuchtergebnisse (verringerte Sterblichkeit infolge einer PRRS-Infektion, besseres tägliches Wachstum und bessere Futtermittelverwertung) bis zum Ende der Mastzeit wurde bei geimpften Mastschweinen bei Feldversuchen beobachtet, insbesondere bei denjenigen Schweinen, die im Alter von 6 Wochen geimpft worden waren.

Bei Zuchtschweinen...“

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vertritt die Ansicht, dass die Verringerung der klinischen Symptome die direkte Folge der Verringerung der Virämie ist. Die Verringerung der Virämie wurde in zwei Laboruntersuchungen der Wirksamkeit nachgewiesen und dies wurde vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen als für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit ausreichend erachtet.

Allerdings wurde die Auffassung vertreten, dass alle Angaben, die im SPC erscheinen werden, aufgezeigt werden sollten. Zusätzlich zu den oben genannten Laborstudien legte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Daten zur Wirksamkeit gemischter Produkte aus zwei Feldstudien vor. In beiden Studien wurde keine Erhöhung beim durchschnittlichen Tagesgewicht bei den geimpften Tieren aufgezeigt, auch wenn es Zeichen dafür gab, dass eine PRRS-Infektion aufgetreten war. Daher wurden die spezifischen Angaben für Mastschweine „deutliche Verbesserung der Aufzuchtergebnisse (verringerte Sterblichkeit infolge einer PRRS-Infektion, besseres tägliches Wachstum und bessere Futtermittelverwertung) bis zum Ende der Mastzeit“ nicht belegt und die Wirksamkeit des gemischten Produkts wurde nicht bewiesen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat das Nichtvorhandensein von Daten, die die Wirksamkeit des gemischten Produkts belegen, begründet. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat darauf hingewiesen, dass die verfügbaren Daten zur Angabe der aktuellen Wirksamkeit von Porcilis PRRS auch weiterhin gelten, wenn die beiden Produkte gemischt werden. 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.

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

Es wurden zwei Laboruntersuchungen der Wirksamkeit vorgelegt, die zeigen, dass Schweine, die mit dem gemischten Produkt geimpft worden waren, eine ähnliche Verringerung der PRRS-Virämie aufwiesen, wie Schweine, die nur mit Porcilis PRRS geimpft worden waren. Die serologische Reaktion auf die PRRS-Impfung war auch in beiden Gruppen ähnlich.

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“¹ auch auf die gleichzeitige Anwendung der Produkte angewendet werden, wenn keine immunologische Interferenz aufgezeigt wird. Weil der Immunitätsschutz im Hinblick auf Virämie 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. Der CVMP gelangte daher zu dem Schluss dass die Wirksamkeit des gemischten Impfstoffs betreffend den PRRS-Anteil hinreichend nachgewiesen wurde.

Allerdings warf 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. Es sollte beachtet werden, dass die allgemeine Angabe der Verringerung der Virämie lediglich in Laborstudien aufgezeigt wurde. Die spezifischen Angaben in Bezug auf Mastschweine hinsichtlich einer Verbesserung der Aufzuchtergebnisse wurden nicht belegt. Auch wurden, was die gleichzeitige Anwendung anbelangt, keine Daten

¹ CVMP-Leitlinie für Anforderungen für die gleichzeitige Anwendung von immunologischen Tierarzneimitteln (EMA/CVMP/550/02-FINAL) -

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 PRRS und Porcilis M Hyo 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.

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 Wirksamkeit des gemischten Impfstoffes in Bezug auf die PRRS-Komponente durch die vorgelegten Daten ausreichend bewiesen –

hat der CVMP die Erteilung der Änderung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für Porcilis PRRS 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

4.8 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen

Es liegen Daten zur Unschädlichkeit und Wirksamkeit für die intramuskuläre Injektion bei Mastschweinen ab einem Alter von 4 Wochen vor, welche belegen, dass dieser Impfstoff mit Porcilis M Hyo gemischt werden kann.

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

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

Es liegen 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

Der Impfstoff ist in der entsprechenden Menge des Lösungsmittels zu rekonstituieren (nur Diluvac Forte verwenden).

Anzahl der Dosen je Behältnis	benötigte Menge (ml) des Lösungsmittels für	
	intramuskuläre Injektion	intradermale Injektion
10	20	2
25	50	5
50	100	10
100	200	20

Dosierung:

Intramuskuläre Injektion: 2 ml in den Nacken

Intradermale Anwendung: 0,2 ml im Bereich des Nackens (dorsal, links- oder rechtsseitig) oder entlang der Rückenmuskulatur mit einem intradermalen Applikator. Nach korrekt durchgeführter intradermaler Impfung ist eine kleine, vorübergehende intradermale Verdickung erkennbar.

Impfschema:

Schweine ab einem Alter von 2 Wochen sind einmal zu impfen.

Mastschweine: Eine Impfung bietet bis zur Schlachtung ausreichenden Schutz.

Zuchtschweine: Für Jungsaugen wird eine (Wiederholungs)-Impfung 2 – 4 Wochen vor der Belegung empfohlen.

Um einen hohen und gleichmäßigen Immunitätsstatus aufrecht zu erhalten, werden Wiederholungsimpfungen in regelmäßigen Abständen empfohlen, entweder vor jeder Trächtigkeit oder regelmäßig alle 4 Monate. Trächtige Saugen sollten nur nach vorherigem Kontakt mit europäischem PRRS-Virus geimpft werden.

Grundsätzlich ist es ratsam, alle zu impfenden Schweine eines Bestandes vom frühest empfohlenen Zeitpunkt an zu impfen. Maternale Antikörper können jedoch möglicherweise die Impfantwort beeinträchtigen.

Neu eingestellte Tiere, die mit PRRS-Virus noch nicht in Kontakt waren (z. B. Jungsaugen aus PRRS-Virus-naiven Herden) sollten vor der Trächtigkeit geimpft werden.

Zum Zwecke der gleichzeitigen Impfung mit Porcilis M Hyo von Mastschweinen ab einem Alter von 4 Wochen wird der Impfstoff kurz vor der Impfung mit Porcilis M Hyo rekonstituiert, dabei sind folgende Anweisungen zu beachten:

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

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

Nur steriles Impfbesteck oder saubere intradermale Ausrüstung verwenden.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht mit anderen Impfstoffen, immunologischen Produkten oder Tierarzneimitteln außer dem mitgelieferten Lösungsmittel oder Porcilis M Hyo mischen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Gefriergetrockneter Impfstoff: 12 Monate bei 2 °C bis 8 °C (zuvor 12 Monate Lagerung bei < -20 °C durch den Hersteller möglich)

Lösungsmittel: in Glasflaschen 4 Jahre, in PET-Flaschen 24 Monate

Haltbarkeit nach Rekonstitution: 3 Stunden bei Raumtemperatur.

Haltbarkeit nach dem Mischen mit Porcilis M Hyo: 1 Stunde bei Raumtemperatur

IN DEN ENTSPRECHENDEN ABSCHNITTEN DER GEBRAUCHSINFORMATION VORZUNEHMENDE ÄNDERUNGEN

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

.....

Zum Zwecke der gleichzeitigen Impfung mit Porcilis M Hyo von Mastschweinen ab einem Alter von 4 Wochen wird der Impfstoff kurz vor der Impfung mit Porcilis M Hyo rekonstituiert, dabei sind folgende Anweisungen zu beachten:

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

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

.....

9. HINWEISE FÜR DIE RICHTIGE ANWENDUNG

.....

Es liegen Daten zur Unschädlichkeit und Wirksamkeit für die intramuskuläre Injektion bei Mastschweinen ab einem Alter von 4 Wochen vor, welche belegen, dass dieser Impfstoff mit Porcilis M Hyo gemischt werden kann.

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

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

Es liegen 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 außer dem mitgelieferten Lösungsmittel oder Porcilis M Hyo mischen.

11. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

.....

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