

ANNEX I

**LIJST MET DE NAMEN, FARMACEUTISCHE VORMEN,
STERKTES VAN DE DIERGENEESMIDDELEN,
DOELDIERSOORTEN, TOEDIENINGSWEGEN, WACHTTIJD,
REGISTRATIEHOUDERS IN DE LIDSTATEN**

Lidstaat / EEA	Registratiehouder	Productnaam	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Indicaties	Wachttijd
Oostenrijk	Intervet GmbH Siemensstrasse 107 1210 Wien Austria	PORCILIS M HYO	Concentraat van geïnactiveerde hele cellen van <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> stam 11: ≥ 7.0 log2 AI titer	Suspensie voor injectie	Varken (vleesvarken)	Actieve immunisatie van varkens ter vermindering van longbeschadigingen als gevolg van infectie met <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Nul dagen
België	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	PORCILIS M HYO	Concentraat van geïnactiveerde hele cellen van <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> stam 11: ≥ 7.0 log2 AI titer	Suspensie voor injectie	Varken (vleesvarken)	Actieve immunisatie van varkens ter vermindering van longbeschadigingen als gevolg van infectie met <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Nul dagen
Cyprus	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	PORCILIS M. HYO	Concentraat van geïnactiveerde hele cellen van <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> stam 11: ≥ 7.0 log2 AI titer	Suspensie voor injectie	Varken (vleesvarken)	Actieve immunisatie van varkens ter vermindering van longbeschadigingen als gevolg van infectie met <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Nul dagen
Tsjechië	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M HYO	Concentraat van geïnactiveerde hele cellen van <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> stam 11: ≥ 7.0 log2 AI titer	Suspensie voor injectie	Varken (vleesvarken)	Actieve immunisatie van varkens ter vermindering van longbeschadigingen als gevolg van infectie met <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Nul dagen

Denemarken	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M Hyo	Concentraat van geïnactiveerde hele cellen van <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> stam 11: ≥ 7.0 log2 AI titer	Suspensie voor injectie	Varken (vleesvarken)	Actieve immunisatie van varkens ter vermindering van longbeschadigingen als gevolg van infectie met <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Nul dagen
Estland	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M Hyo	Concentraat van geïnactiveerde hele cellen van <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> stam 11: ≥ 7.0 log2 AI titer	Suspensie voor injectie	Varken (vleesvarken)	Actieve immunisatie van varkens ter vermindering van longbeschadigingen als gevolg van infectie met <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Nul dagen
Finland	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M Hyo	Concentraat van geïnactiveerde hele cellen van <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> stam 11: ≥ 7.0 log2 AI titer	Suspensie voor injectie	Varken (vleesvarken)	Actieve immunisatie van varkens ter vermindering van longbeschadigingen als gevolg van infectie met <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Nul dagen
Frankrijk	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	PORCILIS Mhyo	Concentraat van geïnactiveerde hele cellen van <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> stam 11: ≥ 7.0 log2 AI titer	Suspensie voor injectie	Varken (vleesvarken)	Actieve immunisatie van varkens ter vermindering van longbeschadigingen als gevolg van infectie met <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Nul dagen

Duitsland	Intervet Deutschland GmbH Postfach 1130 85701 Unterschleißheim Germany	Porcilis M Hyo	Concentraat van geïnactiveerde hele cellen van <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> stam 11: ≥ 7.0 log2 AI titer	Suspensie voor injectie	Varken (vleesvarken)	Actieve immunisatie van varkens ter vermindering van longbeschadigingen als gevolg van infectie met <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Nul dagen
Griekenland	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	PORCILIS M.Hyo	Concentraat van geïnactiveerde hele cellen van <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> stam 11: ≥ 7.0 log2 AI titer	Suspensie voor injectie	Varken (vleesvarken)	Actieve immunisatie van varkens ter vermindering van longbeschadigingen als gevolg van infectie met <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Nul dagen
Hongarije	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M Hyo	Concentraat van geïnactiveerde hele cellen van <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> stam 11: ≥ 7.0 log2 AI titer	Suspensie voor injectie	Varken (vleesvarken)	Actieve immunisatie van varkens ter vermindering van longbeschadigingen als gevolg van infectie met <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Nul dagen
Ierland	Intervet Ireland Limited, Magna Drive Magna Business Park Citywest Road Dublin 24 Ireland	Porcilis M Hyo, suspension for injection	Concentraat van geïnactiveerde hele cellen van <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> stam 11: ≥ 7.0 log2 AI titer	Suspensie voor injectie	Varken (vleesvarken)	Actieve immunisatie van varkens ter vermindering van longbeschadigingen als gevolg van infectie met <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Nul dagen

Italië	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porsilis M-HYO	Concentraat van geïnactiveerde hele cellen van <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> stam 11: ≥ 7.0 log ₂ AI titer	Suspensie voor injectie	Varken (vleesvarken)	Actieve immunisatie van varkens ter vermindering van longbeschadigingen als gevolg van infectie met <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Nul dagen
Letland	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	PORCILIS M HYO	Concentraat van geïnactiveerde hele cellen van <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> stam 11: ≥ 7.0 log ₂ AI titer	Suspensie voor injectie	Varken (vleesvarken)	Actieve immunisatie van varkens ter vermindering van longbeschadigingen als gevolg van infectie met <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Nul dagen
Litouwen	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M Hyo	Concentraat van geïnactiveerde hele cellen van <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> stam 11: ≥ 7.0 log ₂ AI titer	Suspensie voor injectie	Varken (vleesvarken)	Actieve immunisatie van varkens ter vermindering van longbeschadigingen als gevolg van infectie met <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Nul dagen
Luxemburg	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M. Hyo, suspension injectable	Concentraat van geïnactiveerde hele cellen van <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> stam 11: ≥ 7.0 log ₂ AI titer	Suspensie voor injectie	Varken (vleesvarken)	Actieve immunisatie van varkens ter vermindering van longbeschadigingen als gevolg van infectie met <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Nul dagen

Malta	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M Hyo	Concentraat van geïnactiveerde hele cellen van <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> stam 11: $\geq 7.0 \log_2$ AI titer	Suspensie voor injectie	Varken (vleesvarken)	Actieve immunisatie van varkens ter vermindering van longbeschadigingen als gevolg van infectie met <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Nul dagen
Noorwegen	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	PORCILIS M HYO	Concentraat van geïnactiveerde hele cellen van <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> stam 11: $\geq 7.0 \log_2$ AI titer	Suspensie voor injectie	Varken (vleesvarken)	Actieve immunisatie van varkens ter vermindering van longbeschadigingen als gevolg van infectie met <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Nul dagen
Polen	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M Hyo	Concentraat van geïnactiveerde hele cellen van <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> stam 11: $\geq 7.0 \log_2$ AI titer	Suspensie voor injectie	Varken (vleesvarken)	Actieve immunisatie van varkens ter vermindering van longbeschadigingen als gevolg van infectie met <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Nul dagen
Portugal	Intervet Portugal – Saúde Animal, Lda Rua Aqualva dos Açores, n.º 16, 2735 – 557 Aqualva- Cacém Portugal	Porcilis M hyo, suspensão para injeção	Concentraat van geïnactiveerde hele cellen van <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> stam 11: $\geq 7.0 \log_2$ AI titer	Suspensie voor injectie	Varken (vleesvarken)	Actieve immunisatie van varkens ter vermindering van longbeschadigingen als gevolg van infectie met <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Nul dagen

Slowakije	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcillis M.Hyo	Concentraat van geïnactiveerde hele cellen van <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> stam 11: $\geq 7.0 \log_2$ AI titer	Suspensie voor injectie	Varken (vleesvarken)	Actieve immunisatie van varkens ter vermindering van longbeschadigingen als gevolg van infectie met <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Nul dagen
Slovenië	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcillis M Hyo	Concentraat van geïnactiveerde hele cellen van <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> stam 11: $\geq 7.0 \log_2$ AI titer	Suspensie voor injectie	Varken (vleesvarken)	Actieve immunisatie van varkens ter vermindering van longbeschadigingen als gevolg van infectie met <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Nul dagen
Spanje	POLIG. INDUSTRIAL EL MONTALVO, PARCELA 39 CARBAJOSA DE LA SAGRADA 37188 SALAMANCA Spain	PORCILIS Mhyo	Concentraat van geïnactiveerde hele cellen van <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> stam 11: $\geq 7.0 \log_2$ AI titer	Suspensie voor injectie	Varken (vleesvarken)	Actieve immunisatie van varkens ter vermindering van longbeschadigingen als gevolg van infectie met <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Nul dagen
Zweden	Intervet International bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcillis M Hyo	Concentraat van geïnactiveerde hele cellen van <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> stam 11: $\geq 7.0 \log_2$ AI titer	Suspensie voor injectie	Varken (vleesvarken)	Actieve immunisatie van varkens ter vermindering van longbeschadigingen als gevolg van infectie met <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Nul dagen

Nederland	Intervet Nederland bv Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Porcilis M Hyo	Concentraat van geïnactiveerde hele cellen van <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> stam 11: $\geq 7.0 \log_2$ AI titer	Suspensie voor injectie	Varken (vleesvarken)	Actieve immunisatie van varkens ter vermindering van longbeschadigingen als gevolg van infectie met <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Nul dagen
Verenigd Koninkrijk	Intervet International B.V. represented by Intervet UK Ltd Walton Manor Walton Milton Keynes Bucks MK7 7AJ	Porcilis M Hyo, suspension for injection	Concentraat van geïnactiveerde hele cellen van <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> stam 11: $\geq 7.0 \log_2$ AI titer	Suspensie voor injectie	Varken (vleesvarken)	Actieve immunisatie van varkens ter vermindering van longbeschadigingen als gevolg van infectie met <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> .	Nul dagen

BIJLAGE II

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE GOEDKEURING VAN DE WIJZIGING VAN DE HANDELSVERGUNNINGEN

SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN PORCILIS M HYO (ZIE BIJLAGE I)

1. Inleiding

Porcilis M Hyo is een immunologisch geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik dat *Mycoplasma hyopneumoniae* bevat en dl- α -tocoferolacetaat als adjuvans. Het geïnactiveerde vaccin is een suspensie voor injectie. Het is geïndiceerd voor vleesvarkens vanaf 1 week oud. De varkens moeten tweemaal worden gevaccineerd met een interval van 3 weken. Het middel moet intramusculair worden toegediend (2 ml in de nek).

Intervet International BV, de houder van de vergunning voor het in de handel brengen, diende overeenkomstig de procedure van wederzijdse erkenning voor de handelsvergunningen van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik Porcilis M Hyo een aanvraag in voor een type II-wijziging binnen het kader van artikel 6 van Verordening (EG) nr. 1084/2003 van de Commissie.

De betreffende wijziging bestaat uit de toestemming voor het mengen van twee vaccins, Porcilis PRRS en Porcilis M Hyo, vóór toediening. De gevriesdroogde fractie van Porcilis PRRS (dat het antigeen van het levende virus bevat) zou worden gereconstitueerd in het geïnactiveerde vaccin Porcilis M Hyo. Het voorgestelde vaccinatieschema voor vleesvarkens met het gemengde geneesmiddel is: eerste toediening van Porcilis M Hyo vanaf de leeftijd van 1 week gevolgd door de toediening van Porcilis PRRS gemengd met Porcilis M Hyo vanaf de leeftijd van 4 weken.

In verband met het gebrek aan overeenstemming tussen de rapporterende lidstaat (het Verenigd Koninkrijk trad namens Frankrijk op als de rapporterende lidstaat in een gezamenlijke regeling) en een van de betrokken lidstaten (Spanje) op dag 90 van de CMDv-procedure, werd de zaak op 2 oktober 2009 doorverwezen naar het CVMP. De nationale bevoegde instantie van Spanje was bezorgd dat sommige aspecten inzake kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid na het mengen van de twee geneesmiddelen (Porcilis PRRS en Porcilis M Hyo) onvoldoende was onderbouwd.

2. Discussie

2.1 De voorgestelde 'in-use'-houdbaarheid na het mengen van de twee geneesmiddelen (Porcilis PRRS en Porcilis M Hyo)

De vergunninghouder verstreekte gegevens over de PRRS-virustitratie na het mengen van Porcilis PRRS met Porcilis M Hyo na 0, 1, 2 en 3 uur. De resultaten duiden erop dat er sprake was van een beperkte daling van de PRRS-virustiter na het mengen met Porcilis M Hyo (gemiddelde daling van 0,05 log na de geclaimde 'in-use'-houdbaarheid van 1 uur). Dit zou een 'in-use'-houdbaarheid van één uur ondersteunen, ware het niet dat de informatie ontbreekt om de resultaten op afdoende wijze te beoordelen: de batch-releaseprotocollen van de gebruikte partijen en de protocollen met de omstandigheden van de test werden niet meegeleverd. Om na te gaan of er geen sprake was van een aanzienlijke daling van de titer vlak na het mengen (d.w.z. bij $t=0$), werd geoordeeld dat het belangrijk was te weten wat de titer bij afgifte was (of na reconstitutie in de diluensfractie van Porcilis PRRS). Bovendien was onbekend of de onderzoeken waren uitgevoerd met partijen van de vaccins waarvan de houdbaarheidsdatum bijna was verstreken.

Voor Porcilis M Hyo heeft de vergunninghouder gegevens overgelegd over de samenstelling van het adjuvans (dl- α -tocoferolacetaat), pH en steriliteit van het mengsel na reconstitutie van twee partijen Porcilis PRRS in twee partijen Porcilis M Hyo na opslag bij kamertemperatuur gedurende 3 uur. Daarnaast werd geoordeeld dat de sterkte van de Porcilis M Hyo-component na het mengen geanalyseerd had moeten worden om een verstoring van de kwaliteit na het mengen (bij t=0) en na de voorgestelde 'in-use'-houdbaarheid uit te sluiten.

Batch-releaseprotocollen voor de 'in use'-stabiliteitsonderzoeken van Porcilis PRRS en Porcilis M Hyo werden meegeleverd. De vergunninghouder verstreekte gegevens over de PRRS-virustiters van twee partijen Porcilis PRRS gereconstitueerd met elk van de tien partijen Porcilis M Hyo na 0, 1, 2 en 3 uur bewaring bij kamertemperatuur.

Wat betreft de vraag waarom de stabiliteitsonderzoeken niet waren uitgevoerd met partijen waarvan de houdbaarheidsdatum bijna was verstreken, merkte de vergunninghouder op dat er geen invloed is op de bestaande minimale titer met bewezen werkzaamheid:

- 1) de geclaimde 'in-use'-houdbaarheid voor het 'gemengde' geneesmiddel is 1 uur;
- 2) de kennelijke daling gedurende 1 uur vanaf de titer bij afgifte (6,4/6,2 TCID₅₀) is 0,12/-0,02 (gemiddeld 0,05), wat binnen de testvariabiliteit ligt;
- 3) de minimale werkzame titer is 4,0 TCID₅₀;
- 4) dit betekent dat – volgens het ongunstigste scenario waarbij een partij wordt gemengd waarvan de houdbaarheidsdatum bijna is verstreken – er gedurende de geclaimde 'in-use'-houdbaarheid van 1 uur geen statistisch significante daling tot onder de minimumtiter optreedt.

Als rechtvaardiging van het feit dat er zowel onmiddellijk na het mengen als na de voorgestelde 'in-use'-houdbaarheid geen potentietest van de Porcilis M Hyo-component is uitgevoerd met de gemengde vaccins, voerde de vergunninghouder aan dat hij, door het overleggen van onderzoeken naar de veiligheid en werkzaamheid met het gemengde geneesmiddel, heeft aangetoond dat er geen sprake is van interacties binnen het mengsel die de sterkte van het gemengde geneesmiddel aantasten. Het richtsnoer inzake gegevensvereisten ter ondersteuning van claims over 'in use'-stabiliteit voor diergeneeskundige vaccins*, vermeldt: *"Als de voorgestelde 'in use'-houdbaarheid binnen één werkdag valt (maximaal 10 uur), is het voor geïnactiveerde vaccins aanvaardbaar het testen van de sterkte uit het onderzoek naar 'in-use'-houdbaarheidsstabiliteit achterwege te laten."*

2.2 Rechtvaardiging van de gevolgde benadering voor het aantonen van de veiligheid van de afzonderlijke vaccinatieschema's wanneer de twee geneesmiddelen tegelijk worden toegediend

Het voorgestelde vaccinatieschema voor het gemengde geneesmiddel is:

- eerste vaccinatie: Porcilis M Hyo op de leeftijd van 1 week
- tweede vaccinatie: Porcilis M Hyo gemengd met Porcilis PRRS vanaf de leeftijd van 4 weken

* CVMP-richtsnoer inzake gegevensvereisten ter ondersteuning van claims van 'in use'-stabiliteit voor vaccins voor diergeneeskundig gebruik (EMA/CVMP/IWP/250147/2008-CONSULTATION) - <http://www.ema.europa.eu/pdfs/vet/iwp/25014708en.pdf>

De vergunninghouder heeft gegevens overgelegd over veiligheidsonderzoeken (enkelvoudige dosis, overdosis, herhaalde dosis) te beginnen op een leeftijd van 4 weken met Porcilis PRRS gemengd met Porcilis M Hyo, aangezien 4 weken de jongst aanbevolen leeftijd is voor toediening van het gemengde geneesmiddel.

De vergunninghouder werd verzocht toe te lichten waarom het voorgestelde vaccinatieschema (Porcilis M Hyo bij 1 week oud en Porcilis M Hyo Porcilis gemengd met PRRS bij 4 weken oud) niet werd gevolgd om de veiligheid van de gemengde toediening aan te tonen.

De vergunninghouder onderzocht de herhaalde toediening van een enkelvoudige dosis van elk vaccin die met een interval van 14 dagen gelijktijdig werden toegediend bij dieren van 4 weken oud. Volgens het geadviseerde vaccinatieschema worden Porcilis M Hyo en Porcilis PRRS voor het eerst gelijktijdig toegepast bij de tweede toediening van Porcilis M Hyo. Dit is drie weken na de eerste injectie met Porcilis M Hyo, die dient te worden toegediend vanaf de leeftijd van 1 week. De jongste leeftijd voor de gelijktijdige toepassing van de twee geneesmiddelen is dus 4 weken. De Ph. Eur. en de EU-richtlijnen vereisen dat bij veiligheidsonderzoeken dieren worden gebruikt die seronegatief zijn voor de antigenen van de vaccincomponenten. Dit werd beschouwd als het ongunstigste scenario met de gevoeligste dieren. Met de opzet van dit onderzoek heeft de vergunninghouder aan deze vereisten voldaan. Hoewel werd gesuggereerd dat de verstrekte gegevens niet toereikend waren omdat de dieren binnen de opzet van dit onderzoek geen enkelvoudige M Hyo-vaccinatie hadden gekregen toen ze 1 week oud waren en dus de veiligheid van het totale schema onbewezen was, heeft de vergunninghouder bewijs geleverd voor het ongunstigste scenario met een herhaalde dosis van gelijktijdige vaccinatie met de twee vaccins bij gevoelige dieren (seronegatief) van de minimumleeftijd.

2.3 Potentiële invloed op de werkzaamheidsparameter van immuniteitsduur ten gevolge van een verstoring veroorzaakt door het mengen van de twee geneesmiddelen

Gegevens van laboratoriumonderzoeken naar de werkzaamheid en één veldonderzoek werden overgelegd waaruit bleek dat de afname van de score voor longlaesies bij met de gemengde geneesmiddelen gevaccineerde varkens overeenkomt met die bij met Porcilis M Hyo gevaccineerde varkens.

De vergunninghouder was van oordeel dat, op grond van het "Richtsnoer inzake vereisten voor gelijktijdige toediening van immunologische diergeneesmiddelen"* , de gegevens over de werkzaamheid van de afzonderlijke geneesmiddelen, inclusief de immuniteitsduur, kunnen worden gebruikt voor de gelijktijdige toepassing van de middelen als wordt aangetoond dat er geen immunologische verstoring optreedt. Aangezien de beschermende immuniteit tegen longlaesies niet wordt beïnvloed door gemengde toediening, was de vergunninghouder van oordeel dat alle andere werkzaamheidsparameters ook niet zullen worden beïnvloed en dat er daarom geen verdere gegevens noodzakelijk zijn ter ondersteuning van de immuniteitsduur voor de toediening van het mengsel.

De vergunninghouder heeft onderbouwd dat de huidige immuniteitsduur voor Porcilis PRRS nog steeds wordt ondersteund wanneer de twee geneesmiddelen worden gemengd. De

* CVMP-richtsnoer inzake vereisten voor gelijktijdige toediening van immunologische diergeneesmiddelen (EMA/CVMP/550/02-FINAL) - <http://www.ema.europa.eu/pdfs/vet/iwp/055002en.pdf>

vergunninghouder heeft met een aantal veldonderzoeken en provocatieonderzoeken in het laboratorium aangetoond dat de mate van bescherming door de afzonderlijke geneesmiddelen niet werd gewijzigd door het mengen van de geneesmiddelen. Deze onderzoeken tonen equivalentie van de immuunrespons aan en het is niet te verwachten dat als de immuunrespons op een gegeven moment onveranderd is, de duur van die respons wel gewijzigd zou zijn. Door het onderzoeken van één werkzaamheidsparameter, verminderde viremie (reductie met 70-75% na gelijktijdig gebruik en reductie met 72-75% na gebruik van alleen Porcilis PRRS) heeft de vergunninghouder aangetoond dat er geen sprake was van immunologische verstoring wanneer de vaccins werden gemengd zodat dezelfde mate van werkzaamheid gehandhaafd bleef. Men moet in gedachten houden dat PRRS een multifactoriële ziekte is en dat bij laboratoriumonderzoeken (met dieren die niet aan andere ziekteverwekkers worden blootgesteld) niet altijd alle klinische verschijnselen worden waargenomen, zoals bij veldonderzoeken. Er is geen reden aan te nemen dat andere werkzaamheidsparameters in het veld anders zouden worden beïnvloed.

De door de vergunninghouder tot nu toe verstrekte bewijsvoering is echter reden tot bezorgdheid dat door het mengen van de geneesmiddelen enkele van de werkzaamheidsclaims voor de monovalente geneesmiddelen niet zouden worden bereikt. De vergunninghouder werd verzocht aanvullende gegevens over te leggen, evenals een verantwoording dat de claims inzake werkzaamheid en immuniteitsduur met Porcilis PRRS niet veranderen wanneer het vaccin gemengd met Porcilis M Hyo wordt toegediend. De algemene claim dat viremie wordt verminderd, is uitsluitend in laboratoriumonderzoeken bewezen. De specifieke claims voor vleesvarkens als zou het fokresultaten verbeteren, zijn niet aangetoond. De immuniteitsduur met Porcilis PRRS is ook niet aangetoond voor gelijktijdige toediening. Hoewel het niet optreden van immunologische verstoring niet is geïmpliceerd, is door het overleggen van gegevens over provocatie in het laboratorium duidelijk aangetoond dat er geen significant verschil in bescherming is tussen dieren die werden gevaccineerd met de gemengde geneesmiddelen en de dieren gevaccineerd met de afzonderlijke geneesmiddelen.

3. Baten-risicobeoordeling

Er zijn zowel praktische redenen als klinische voordelen verbonden aan gelijktijdige toediening van deze twee geneesmiddelen, die leidt tot een algehele verbetering in het dierenwelzijn. De 'in use'-stabiliteit van de gemengde vaccins is voldoende bewezen tijdens een 'in-use'-periode van een uur, die voldoende is om een realistisch aantal dieren te vaccineren. De veiligheid van het toedieningsschema voor zowel de afzonderlijke als de gemengde vaccins is ondersteund. Uit de onderzoeken naar de werkzaamheid waarin de juiste provocaties voor Porcilis M Hyo en Porcilis PRRS werden uitgevoerd, blijkt dat gelijktijdige toediening geen effect heeft op de werkzaamheidsparameters 'verminderde viremie' en 'vermindering van de longlaesies'. Gezien het feit dat is bewezen dat er geen verstoring plaatsvindt op een specifiek meetpunt, blijft de immuniteitsduur hetzelfde als de oorspronkelijk bewezen duur. Opgemerkt dient te worden dat lokale en systemische reacties onopvallend waren (licht en waargenomen bij een klein deel van de dieren) en consistent met die bij de afzonderlijke toepassing van de vaccins. De algehele baten-risicoverhouding wordt dus als positief beoordeeld.

REDENEN VOOR DE GOEDKEURING VAN DE WIJZIGING VAN DE HANDELSVERGUNNINGEN

Overwegende dat:

- het CVMP van oordeel was dat stabiliteit van het gemengde geneesmiddel tot 1 uur na het mengen zoals geclaimd in de samenvatting van de productkenmerken werd ondersteund door de verstrekte gegevens;
- het CVMP van oordeel was dat de veiligheid en werkzaamheid van het gemengde vaccin ten aanzien van de component tegen *Mycoplasma hyopneumoniae* voldoende werden ondersteund door de verstrekte gegevens,

adviseert het CVMP de goedkeuring van de wijziging van de handelsvergunningen voor Porcilis M Hyo en aanverwante namen (zie bijlage I). De wijzigingen van de betreffende rubrieken in de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter worden beschreven in bijlage III.

ANNEX III

WIJZIGINGEN IN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN EN DE BIJSLUITER

AMENDMENTS TO BE INCLUDED IN THE RELEVANT SECTIONS OF THE SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

4.6 Bijwerkingen (frequentie and ernst)

Een voorbijgaande toename van de lichaamstemperatuur van ongeveer 0,3°C, bij enkele varkens tot 2°C, kan de eerste twee dagen na vaccinatie voorkomen. De dag erna is bij de dieren de temperatuur weer normaal.

Een voorbijgaande zwelling/roodheid op de injectieplaats (maximale diameter 5 cm), die in een periode van maximaal 14 dagen afneemt, kan voorkomen.

In uitzonderlijke gevallen kan een overgevoeligheidsreactie voorkomen.

4.8 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn veiligheids- en werkzaamheidsgegevens beschikbaar voor varkens vanaf de leeftijd van 4 weken waaruit blijkt dat het vaccin gemengd kan worden met Porcilis PRRS. De bijsluiter van Porcilis PRRS dient ook geraadpleegd te worden voor toediening van het gemengde product.

Er is geen informatie beschikbaar over de veiligheid en werkzaamheid van dit vaccin bij gebruik in combinatie met enig ander diergeneesmiddel, behalve het bovenstaande product. Ten aanzien van het gebruik van dit vaccin vóór of na enig ander diergeneesmiddel dient per geval een besluit te worden genomen.

Er is geen informatie beschikbaar over de veiligheid en werkzaamheid van het gebruik van Porcilis M Hyo gemengd met Porcilis PRRS bij vermeerderingsdieren of tijdens de dracht.

4.9 Dosering en toedieningsweg

Intramusculaire injectie van 2 ml per dier in de nek achter het oor.

Vaccinatieschema:

Tweevoudige vaccinatie met een interval van 3 weken. De eerste injectie kan vanaf de leeftijd van 1 week gegeven worden.

Voor gelijktijdig gebruik met Porcilis PRRS bij vleesvarkens vanaf de leeftijd van 4 weken (3 weken na priming) kan het vaccin kort voor vaccinatie als oplosmiddel gebruikt worden, waarbij de volgende aanwijzingen dienen te worden gevolgd:

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

Dien een enkelvoudige dosis (2 ml) Porcilis M Hyo gemengd met Porcilis PRRS intramusculair in de nek toe.

Laat het vaccin voor gebruik op kamertemperatuur (15-25°C) komen en schud goed voor gebruik.

Gebruik steriele spuit en naalden.

Voorkom contaminatie.

6.2 Onverenigbaarheden

Niet vermengen met enig ander diergeneesmiddel, behalve met Porcilis PRRS.

6.3 SHoudbaarheidstermijn

3 jaar

Na opening: 3 uur

Na oplossen met Porcilis PRRS: 1 uur (bij kamertemperatuur)

WIJZIGINGEN IN DE RELEVANTE RUBRIEKEN VAN DE BIJSLUITER

6. BIJWERKINGEN

.....

In uitzonderlijke gevallen kan een overgevoeligheidsreactie voorkomen.

8. DOSERING VOOR ELKE DOELDIERSOORT, WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

.....

Voor gelijktijdig gebruik met Porcilis PRRS bij vleesvarkens vanaf de leeftijd van 4 weken (3 weken na priming) kan het vaccin kort voor vaccinatie als oplosmiddel gebruikt worden, waarbij de volgende aanwijzingen dienen te worden gevolgd:

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

Dien een enkelvoudige dosis (2 ml) Porcilis M Hyo gemengd met Porcilis PRRS intramusculair in de nek toe.

9. AANWIJZINGEN VOOR EEN JUISTE TOEDIENING

.....

Er zijn veiligheids- en werkzaamheidsgegevens beschikbaar voor varkens vanaf de leeftijd van 4 weken waaruit blijkt dat het vaccin gemengd kan worden met Porcilis PRRS. De bijsluiter van Porcilis PRRS dient ook geraadpleegd te worden voor toediening van het gemengde product.

Er is geen informatie beschikbaar over de veiligheid en werkzaamheid van dit vaccin bij gebruik in combinatie met enig ander diergeneesmiddel, behalve het bovenstaande product. Ten aanzien van het gebruik van dit vaccin vóór of na enig ander diergeneesmiddel dient per geval een besluit te worden genomen.

Er is geen informatie beschikbaar over de veiligheid en werkzaamheid van het gebruik van Porcilis M Hyo gemengd met Porcilis PRRS bij vermeerderingsdieren of tijdens de dracht.

11. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN BIJ BEWAREN

.....

Na oplossen in Porcilis PRRS: 1 uur (bij kamertemperatuur)