

## Приложение I

**Списък на имената, фармацевтичните форми, концентрациите на ветеринарномедицинския продукт, видовете животни, начинът на прилагане, притежателят на лиценз за употреба в държавите членки**

| Държава членка на ЕС/ЕИП | Притежател на лиценз за употреба                                             | Име на продукта                            | Концентрация                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Фармацевтична форма   | Животински видове | Начин на прилагане        |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------|---------------------------|
| Австрия                  | Ceva Santé Animale<br>10, av. de La Ballastière<br>33500 Libourne<br>Франция | Coglapix suspension for injection for pigs | <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> серотип 1 (щам NT3) и <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> серотип 2 (щамове PO, U3, B4, SZ II) експресиращи<br>ApXI toxoid min. 28.9 ELISA unit/ml*<br>ApXII toxoid min. 16.7 ELISA unit/ml<br>ApXIII toxoid min. 6.8 ELISA unit/ml<br>* Elisa единица /ml калкулиран серологичен титър в серум от имунизирани зайци | Инжекционна суспензия | Прасета           | Интрамускулно инжектиране |
| Белгия                   | Ceva Santé Animale S.A/N.V.<br>Metrologielaan 6<br>1130 Brussel<br>Белгия    | Coglapix suspension for injection for pigs | <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> серотип 1 (щам NT3) и <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> серотип 2 (щамове PO, U3, B4, SZ II) експресиращи<br>ApXI toxoid min. 28.9 ELISA unit/ml*<br>ApXII toxoid min. 16.7 ELISA unit/ml<br>ApXIII toxoid min. 6.8 ELISA unit/ml<br>* Elisa единица /ml калкулиран серологичен титър в серум от имунизирани зайци | Инжекционна суспензия | Прасета           | Интрамускулно инжектиране |

| Държава<br>членка на<br>ЕС/ЕИП | Притежател на<br>лиценз за<br>употреба                                                            | Име на<br>продукта                                  | Концентрация                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Фармацевтична<br>форма   | Животински<br>видове | Начин на<br>прилагане        |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------|------------------------------|
| България                       | Ceva Animal<br>Health Bulgaria<br>ul. Elemag 26,<br>vh.b, Et.1, Apt .1<br>Sofia -1113<br>България | Coglapix<br>suspension<br>for injection<br>for pigs | <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> серотип 1 (щам<br>NT3) и <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> серотип<br>2 (щамове PO, U3, B4, SZ II)<br>експресиращи<br>ApXI toxoid min. 28.9 ELISA unit/ml*<br>ApXII toxoid min. 16.7 ELISA unit/ml<br>ApXIII toxoid min. 6.8 ELISA unit/ml<br>* Elisa единица /ml калкулиран серологичен<br>титър в серум от имунизирани зайци | Инжекционна<br>суспензия | Прасета              | Интрамускулно<br>инжектиране |
| Хърватска                      | Ceva Santé<br>Animale<br>10, av. de La<br>Ballastière<br>33500 Libourne<br>Франция                | Coglapix<br>suspension<br>for injection<br>for pigs | <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> серотип 1 (щам<br>NT3) и <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> серотип<br>2 (щамове PO, U3, B4, SZ II)<br>експресиращи<br>ApXI toxoid min. 28.9 ELISA unit/ml*<br>ApXII toxoid min. 16.7 ELISA unit/ml<br>ApXIII toxoid min. 6.8 ELISA unit/ml<br>* Elisa единица /ml калкулиран серологичен<br>титър в серум от имунизирани зайци | Инжекционна<br>суспензия | Прасета              | Интрамускулно<br>инжектиране |

| Държава<br>членка на<br>ЕС/ЕИП | Притежател на<br>лиценз за<br>употреба                                                      | Име на<br>продукта                                  | Концентрация                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Фармацевтична<br>форма   | Животински<br>видове | Начин на<br>прилагане        |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------|------------------------------|
| Кипър                          | Ceva Santé<br>Animale<br>10, av. de La<br>Ballastière<br>33500 Libourne<br>Франция          | Coglapix<br>suspension<br>for injection<br>for pigs | <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> серотип 1 (щам<br>NT3) и <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> серотип<br>2 (щамове PO, U3, B4, SZ II)<br>експресиращи<br>ApXI toxoid min. 28.9 ELISA unit/ml*<br>ApXII toxoid min. 16.7 ELISA unit/ml<br>ApXIII toxoid min. 6.8 ELISA unit/ml<br>* Elisa единица /ml калкулиран серологичен<br>титър в серум от имунизирани зайци | Инжекционна<br>суспензия | Прасета              | Интрамускулно<br>инжектиране |
| Република<br>Чехия             | Ceva Animal<br>Health Slovakia,<br>s.r.o.<br>Račianska 153<br>831 53 Bratislava<br>Словакия | Coglapix<br>suspension<br>for injection<br>for pigs | <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> серотип 1 (щам<br>NT3) и <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> серотип<br>2 (щамове PO, U3, B4, SZ II)<br>експресиращи<br>ApXI toxoid min. 28.9 ELISA unit/ml*<br>ApXII toxoid min. 16.7 ELISA unit/ml<br>ApXIII toxoid min. 6.8 ELISA unit/ml<br>* Elisa единица /ml калкулиран серологичен<br>титър в серум от имунизирани зайци | Инжекционна<br>суспензия | Прасета              | Интрамускулно<br>инжектиране |

| Държава<br>членка на<br>ЕС/ЕИП | Притежател на<br>лиценз за<br>употреба                                             | Име на<br>продукта                                  | Концентрация                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Фармацевтична<br>форма   | Животински<br>видове | Начин на<br>прилагане        |
|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------|------------------------------|
| Естония                        | Ceva Santé<br>Animale<br>10, av. de La<br>Ballastière<br>33500 Libourne<br>Франция | Coglapix<br>suspension<br>for injection<br>for pigs | <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> серотип 1 (щам<br>NT3) и <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> серотип<br>2 (щамове PO, U3, B4, SZ II)<br>експресиращи<br>ApXI toxoid min. 28.9 ELISA unit/ml*<br>ApXII toxoid min. 16.7 ELISA unit/ml<br>ApXIII toxoid min. 6.8 ELISA unit/ml<br>* Elisa единица /ml калкулиран серологичен<br>титър в серум от имунизирани зайци | Инжекционна<br>суспензия | Прасета              | Интрамускулно<br>инжектиране |
| Финландия                      | Ceva Santé<br>Animale<br>10, av. de La<br>Ballastière<br>33500 Libourne<br>Франция | Coglapix<br>suspension<br>for injection<br>for pigs | <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> серотип 1 (щам<br>NT3) и <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> серотип<br>2 (щамове PO, U3, B4, SZ II)<br>експресиращи<br>ApXI toxoid min. 28.9 ELISA unit/ml*<br>ApXII toxoid min. 16.7 ELISA unit/ml<br>ApXIII toxoid min. 6.8 ELISA unit/ml<br>* Elisa единица /ml калкулиран серологичен<br>титър в серум от имунизирани зайци | Инжекционна<br>суспензия | Прасета              | Интрамускулно<br>инжектиране |

| Държава<br>членка на<br>ЕС/ЕИП | Притежател на<br>лиценз за<br>употреба                                          | Име на<br>продукта                                  | Концентрация                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Фармацевтична<br>форма   | Животински<br>видове | Начин на<br>прилагане        |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------|------------------------------|
| Германия                       | Ceva<br>Tiergesundheit<br>GmbH<br>Kanzlerstr. 4<br>40472 Düsseldorf<br>Германия | Coglapix<br>suspension<br>for injection<br>for pigs | <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> серотип 1 (щам NT3) и <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> серотип 2 (щамове PO, U3, B4, SZ II)<br>експресиращи<br>ApXI toxoid min. 28.9 ELISA unit/ml*<br>ApXII toxoid min. 16.7 ELISA unit/ml<br>ApXIII toxoid min. 6.8 ELISA unit/ml<br>* Elisa единица /ml калкулиран серологичен титър в серум от имунизирани зайци | Инжекционна<br>суспензия | Прасета              | Интрамускулно<br>инжектиране |
| Гърция                         | Ceva Hellas LLC<br>15, Agiou<br>Nikolaou str.<br>17455 ALIMOS<br>Гърция         | Coglapix<br>suspension<br>for injection<br>for pigs | <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> серотип 1 (щам NT3) и <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> серотип 2 (щамове PO, U3, B4, SZ II)<br>експресиращи<br>ApXI toxoid min. 28.9 ELISA unit/ml*<br>ApXII toxoid min. 16.7 ELISA unit/ml<br>ApXIII toxoid min. 6.8 ELISA unit/ml<br>* Elisa единица /ml калкулиран серологичен титър в серум от имунизирани зайци | Инжекционна<br>суспензия | Прасета              | Интрамускулно<br>инжектиране |

| Държава<br>членка на<br>ЕС/ЕИП | Притежател на<br>лиценз за<br>употреба                                                          | Име на<br>продукта                                  | Концентрация                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Фармацевтична<br>форма   | Животински<br>видове | Начин на<br>прилагане        |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------|------------------------------|
| Унгария                        | CEVA-Phylaxia<br>Veterinary<br>Biologicals Co. Ltd<br>Szállás u. 5.<br>1107 Budapest<br>Унгария | Coglapix<br>suspension<br>for injection<br>for pigs | <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> серотип 1 (щам NT3) и <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> серотип 2 (щамове PO, U3, B4, SZ II)<br>експресиращи<br>ApXI toxoid min. 28.9 ELISA unit/ml*<br>ApXII toxoid min. 16.7 ELISA unit/ml<br>ApXIII toxoid min. 6.8 ELISA unit/ml<br>* Elisa единица /ml калкулиран серологичен титър в серум от имунизирани зайци | Инжекционна<br>суспензия | Прасета              | Интрамускулно<br>инжектиране |
| Исландия                       | Ceva Santé<br>Animale<br>10, av. de La<br>Ballastière<br>33500 Libourne<br>Франция              | Coglapix<br>suspension<br>for injection<br>for pigs | <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> серотип 1 (щам NT3) и <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> серотип 2 (щамове PO, U3, B4, SZ II)<br>експресиращи<br>ApXI toxoid min. 28.9 ELISA unit/ml*<br>ApXII toxoid min. 16.7 ELISA unit/ml<br>ApXIII toxoid min. 6.8 ELISA unit/ml<br>* Elisa единица /ml калкулиран серологичен титър в серум от имунизирани зайци | Инжекционна<br>суспензия | Прасета              | Интрамускулно<br>инжектиране |

| Държава<br>членка на<br>ЕС/ЕИП | Притежател на<br>лиценз за<br>употреба                                                        | Име на<br>продукта                                  | Концентрация                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Фармацевтична<br>форма   | Животински<br>видове | Начин на<br>прилагане        |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------|------------------------------|
| Ирландия                       | Ceva Santé<br>Animale<br>10, av. de La<br>Ballastière, 33500<br>Libourne<br>Франция           | Coglapix<br>suspension<br>for injection<br>for pigs | <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> серотип 1 (щам<br>NT3) и <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> серотип<br>2 (щамове PO, U3, B4, SZ II)<br>експресиращи<br>ApXI toxoid min. 28.9 ELISA unit/ml*<br>ApXII toxoid min. 16.7 ELISA unit/ml<br>ApXIII toxoid min. 6.8 ELISA unit/ml<br>* Elisa единица /ml калкулиран серологичен<br>титър в серум от имунизирани зайци | Инжекционна<br>суспензия | Прасета              | Интрамускулно<br>инжектиране |
| Италия                         | Ceva Salute<br>Animale S.p.A.<br>Viale Colleoni 15,<br>20864 Agrate<br>Brianza (MB)<br>Италия | Coglapix<br>suspension<br>for injection<br>for pigs | <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> серотип 1 (щам<br>NT3) и <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> серотип<br>2 (щамове PO, U3, B4, SZ II)<br>експресиращи<br>ApXI toxoid min. 28.9 ELISA unit/ml*<br>ApXII toxoid min. 16.7 ELISA unit/ml<br>ApXIII toxoid min. 6.8 ELISA unit/ml<br>* Elisa единица /ml калкулиран серологичен<br>титър в серум от имунизирани зайци | Инжекционна<br>суспензия | Прасета              | Интрамускулно<br>инжектиране |

| Държава<br>членка на<br>ЕС/ЕИП | Притежател на<br>лиценз за<br>употреба                                             | Име на<br>продукта                                  | Концентрация                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Фармацевтична<br>форма   | Животински<br>видове | Начин на<br>прилагане        |
|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------|------------------------------|
| Латвия                         | Ceva Santé<br>Animale<br>10, av. de La<br>Ballastière<br>33500 Libourne<br>Франция | Coglapix<br>suspension<br>for injection<br>for pigs | <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> серотип 1 (щам<br>NT3) и <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> серотип<br>2 (щамове PO, U3, B4, SZ II)<br>експресиращи<br>ApXI toxoid min. 28.9 ELISA unit/ml*<br>ApXII toxoid min. 16.7 ELISA unit/ml<br>ApXIII toxoid min. 6.8 ELISA unit/ml<br>* Elisa единица /ml калкулиран серологичен<br>титър в серум от имунизирани зайци | Инжекционна<br>суспензия | Прасета              | Интрамускулно<br>инжектиране |
| Литва                          | Ceva Santé<br>Animale<br>10, av. de La<br>Ballastière<br>33500 Libourne<br>Франция | Coglapix<br>suspension<br>for injection<br>for pigs | <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> серотип 1 (щам<br>NT3) и <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> серотип<br>2 (щамове PO, U3, B4, SZ II)<br>експресиращи<br>ApXI toxoid min. 28.9 ELISA unit/ml*<br>ApXII toxoid min. 16.7 ELISA unit/ml<br>ApXIII toxoid min. 6.8 ELISA unit/ml<br>* Elisa единица /ml калкулиран серологичен<br>титър в серум от имунизирани зайци | Инжекционна<br>суспензия | Прасета              | Интрамускулно<br>инжектиране |



| Държава<br>членка на<br>ЕС/ЕИП | Притежател на<br>лиценз за<br>употреба                                                   | Име на<br>продукта                                  | Концентрация                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Фармацевтична<br>форма   | Животински<br>видове | Начин на<br>прилагане        |
|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------|------------------------------|
| Холандия                       | Ceva Sante<br>Animale B.V.<br>Tiendweg 8 с,<br>2670 AB<br>Naaldwijk<br>Холандия          | Coglapix<br>suspension<br>for injection<br>for pigs | <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> серотип 1 (щам NT3) и <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> серотип 2 (щамове PO, U3, B4, SZ II)<br>експресиращи<br>ApXI toxoid min. 28.9 ELISA unit/ml*<br>ApXII toxoid min. 16.7 ELISA unit/ml<br>ApXIII toxoid min. 6.8 ELISA unit/ml<br>* Elisa единица /ml калкулиран серологичен титър в серум от имунизирани зайци | Инжекционна<br>суспензия | Прасета              | Интрамускулно<br>инжектиране |
| Полша                          | Ceva Animal<br>Health Polska Sp.<br>z o.o.<br>ul. Okrzei 1A,<br>03-715 Warszawa<br>Полша | Coglapix<br>suspension<br>for injection<br>for pigs | <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> серотип 1 (щам NT3) и <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> серотип 2 (щамове PO, U3, B4, SZ II)<br>експресиращи<br>ApXI toxoid min. 28.9 ELISA unit/ml*<br>ApXII toxoid min. 16.7 ELISA unit/ml<br>ApXIII toxoid min. 6.8 ELISA unit/ml<br>* Elisa единица /ml калкулиран серологичен титър в серум от имунизирани зайци | Инжекционна<br>суспензия | Прасета              | Интрамускулно<br>инжектиране |

| Държава<br>членка на<br>ЕС/ЕИП | Притежател на<br>лиценз за<br>употреба                                                                                                                                                   | Име на<br>продукта                                  | Концентрация                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Фармацевтична<br>форма   | Животински<br>видове | Начин на<br>прилагане        |
|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------|------------------------------|
| Португалия                     | Ceva Saúde<br>Animal<br>Produtos<br>Farmacéuticos e<br>Imunológicos,<br>Lda.<br>Rua Doutor<br>António Loureiro<br>Borges<br>9/9A - 9ºA,<br>Miraflares, 1495 –<br>131 Algès<br>Португалия | Coglapix<br>suspension<br>for injection<br>for pigs | <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> серотип 1 (щам<br>NT3) и <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> серотип<br>2 (щамове PO, U3, B4, SZ II)<br>експресиращи<br>ApXI toxoid min. 28.9 ELISA unit/ml*<br>ApXII toxoid min. 16.7 ELISA unit/ml<br>ApXIII toxoid min. 6.8 ELISA unit/ml<br>* Elisa единица /ml калкулиран серологичен<br>титър в серум от имунизирани зайци | Инжекционна<br>суспензия | Прасета              | Интрамускулно<br>инжектиране |
| Румъния                        | Ceva Santé<br>Animale Romania<br>Str. Chindiei nr. 5<br>Sector 4<br>040185 Bucharest<br>Румъния                                                                                          | Coglapix<br>suspension<br>for injection<br>for pigs | <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> серотип 1 (щам<br>NT3) и <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> серотип<br>2 (щамове PO, U3, B4, SZ II)<br>експресиращи<br>ApXI toxoid min. 28.9 ELISA unit/ml*<br>ApXII toxoid min. 16.7 ELISA unit/ml<br>ApXIII toxoid min. 6.8 ELISA unit/ml<br>* Elisa единица /ml калкулиран серологичен<br>титър в серум от имунизирани зайци | Инжекционна<br>суспензия | Прасета              | Интрамускулно<br>инжектиране |

| Държава<br>членка на<br>ЕС/ЕИП | Притежател на<br>лиценз за<br>употреба                                                      | Име на<br>продукта                                  | Концентрация                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Фармацевтична<br>форма   | Животински<br>видове | Начин на<br>прилагане        |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------|------------------------------|
| Словакия                       | Ceva Animal<br>Health Slovakia,<br>s.r.o.<br>Račianska 153<br>831 53 Bratislava<br>Словакия | Coglapix<br>suspension<br>for injection<br>for pigs | <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> серотип 1 (щам<br>NT3) и <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> серотип<br>2 (щамове PO, U3, B4, SZ II)<br>експресиращи<br>ApXI toxoid min. 28.9 ELISA unit/ml*<br>ApXII toxoid min. 16.7 ELISA unit/ml<br>ApXIII toxoid min. 6.8 ELISA unit/ml<br>* Elisa единица /ml калкулиран серологичен<br>титър в серум от имунизирани зайци | Инжекционна<br>суспензия | Прасета              | Интрамускулно<br>инжектиране |
| Словения                       | Ceva Santé<br>Animale<br>10, av. de La<br>Ballastière<br>33500 Libourne<br>Франция          | Coglapix<br>suspension<br>for injection<br>for pigs | <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> серотип 1 (щам<br>NT3) и <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> серотип<br>2 (щамове PO, U3, B4, SZ II)<br>експресиращи<br>ApXI toxoid min. 28.9 ELISA unit/ml*<br>ApXII toxoid min. 16.7 ELISA unit/ml<br>ApXIII toxoid min. 6.8 ELISA unit/ml<br>* Elisa единица /ml калкулиран серологичен<br>титър в серум от имунизирани зайци | Инжекционна<br>суспензия | Прасета              | Интрамускулно<br>инжектиране |

| Държава<br>членка на<br>ЕС/ЕИП | Притежател на<br>лиценз за<br>употреба                                                                                        | Име на<br>продукта                                  | Концентрация                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Фармацевтична<br>форма   | Животински<br>видове | Начин на<br>прилагане        |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------|------------------------------|
| Швеция                         | Ceva Animal<br>Health A.B.<br>Annedalsvägen 9<br>227 64 Lund<br>Швеция                                                        | Coglapix<br>suspension<br>for injection<br>for pigs | <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> серотип 1 (щам<br>NT3) и <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> серотип<br>2 (щамове PO, U3, B4, SZ II)<br>експресиращи<br>ApXI toxoid min. 28.9 ELISA unit/ml*<br>ApXII toxoid min. 16.7 ELISA unit/ml<br>ApXIII toxoid min. 6.8 ELISA unit/ml<br>* Elisa единица /ml калкулиран серологичен<br>титър в серум от имунизирани зайци | Инжекционна<br>суспензия | Прасета              | Интрамускулно<br>инжектиране |
| Великобритания                 | Ceva Animal<br>Health Ltd<br>Unit 3, Anglo<br>Office Park, White<br>Lion Road<br>Amersham, Bucks<br>HP7 9FB<br>Великобритания | Coglapix<br>suspension<br>for injection<br>for pigs | <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> серотип 1 (щам<br>NT3) и <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> серотип<br>2 (щамове PO, U3, B4, SZ II)<br>експресиращи<br>ApXI toxoid min. 28.9 ELISA unit/ml*<br>ApXII toxoid min. 16.7 ELISA unit/ml<br>ApXIII toxoid min. 6.8 ELISA unit/ml<br>* Elisa единица /ml калкулиран серологичен<br>титър в серум от имунизирани зайци | Инжекционна<br>суспензия | Прасета              | Интрамускулно<br>инжектиране |

## **Приложение II**

**Научни заключения и основания за издаване на лиценз за употреба на Coglarix инжекционна суспензия за прасета**

# Цялостно обобщение на научната оценка на Coglarix инжекционна суспензия за прасета (вж. Приложение I)

## 1. Въведение

Coglarix инжекционна суспензия за прасета (наричан за краткост „Coglarix“) представлява инактивирана бактериална ваксина срещу актинобацилоза при прасета. Ваксината съдържа пет щамове на *Actinobacillus pleuropneumoniae*, инактивирани с формалдехид. Щамовете принадлежат към групите серотип 1 или серотип 2. Ваксината се предлага в многодозови опаковки под формата на инжекционна суспензия, съдържаща адювант на основата на алуминиев хидроксид. Ваксината е предназначена за активна имунизация на прасета срещу плевропневмония, причинена от *A. pleuropneumoniae* серотипове 1 и 2, с цел намаляване на клиничните признаци и белодробните лезии, свързани със заболяването. Ваксинационната схема включва 2 дози, които се прилагат на животни на възраст от 7 седмици, с интервал от 3 седмици между дозите. Началото на имунитета е 21 дни след втората ваксинация. Продължителността на имунитета е 16 седмици след втората ваксинация

Притежателят на лиценз за употреба (ПЛУ), Ceva-Phylaxia Veterinary Biologicals Co. Ltd., подава заявление за взаимно признаване на лиценз за употреба, издаден от Унгария съгласно член 32 от Директива 2001/82/ЕО. За целите на процедурата по взаимно признаване (MRP) Унгария действа в качеството на референтна държава членка и Австрия, Белгия, България, Хърватия, Кипър, Чешката република, Естония, Финландия, Германия, Гърция, Исландия, Ирландия, Италия, Латвия, Литва, Нидерландия, Полша, Португалия, Румъния, Словакия, Словения, Швеция и Обединеното кралство са заинтересовани държави членки.

По време на MRP ПЛУ намалява броя на първоначалните показания от четири клинични параметъра (клинични признаци, загуби, белодробни лезии и инфекции, свързани със заболяването) само до два, т.е. намаляване на клиничните признаци и белодробните лезии (и двете включени в монография 04/2013:1360 от Европейската фармакопея (Ph. Eur.), Ваксини срещу актинобацилоза при прасета (инактивирани)).

По време на MRP Италия, като заинтересована държава членка, излага становището, че Coglarix може да представлява потенциален сериозен риск за здравето на животните. По-конкретно Италия счита, че (i) корелацията между намаляването на белодробните лезии и намаляването на клиничните признаци не е показана в достатъчна степен; (ii) не е показана ползата от ваксината при употреба в практиката (напр. намаляване на белодробните лезии и клиничните признаци, водещо до намаляване на загубите на прираст при ваксинираните животни) и (iii) от периода на имунологичните проучвания са получени непоследователни резултати. Изтъкнатите проблеми остават неразрешени и поради това започва сезиране по чл. 33, параграф 1 от Директива 2001/82/ЕО на Координационната група за процедурата по взаимно признаване и за децентрализираната процедура — ветеринарни продукти (CMD(v)). Тъй като повдигнатите от Италия въпроси остават неразрешени, заинтересованите държави членки не постигат споразумение относно ефикасността на Coglarix и в резултат на 24 октомври 2014 г. CVMP е сезиран съгласно чл. 33, параграф 4 от Директива 2001/82/ЕО.

CVMP е помолен да прегледа наличните данни в подкрепа на ефикасността на Coglarix и да излезе със заключение дали ветеринарномедицинският продукт може да представлява потенциален сериозен риск за здравето на животните.

## 2. Оценка на представените данни

### Данни относно ефикасността

ПЛУ представя данни от 12 лабораторни проучвания и 3 практически проучвания в подкрепа на твърденията за ефикасност. За да се демонстрира имуногенността на ваксината, са проведени шест лабораторни проучвания на ефикасността с приемлив стандарт и дизайн, с цел да се установи началото и продължителността на имунитета и да се отговори на критериите на монографията 04/2013:1360 от Ph. Eur. . ПЛУ провежда 2 проучвания за оценка на началото на имунитета и 4 проучвания за оценка на продължителността на имунитета, като използва подходящи провокационни щамове за двата серотипа на *A. pleuropneumoniae* (1 и 2), включени във ваксината. В тези проучвания при ваксинираните животни се наблюдава по-ниска честота на типичните клинични признаци (диспнея, кашлица и повръщане) и белодробни лезии, дължащи се на плевропневмония при прасета, свързана с инфектиране от микроорганизми, в сравнение с контролните животни.

Представени са и шест допълнителни лабораторни проучвания, но те са проведени от притежателя на лиценза за употреба на Coglarix в държава извън ЕС и някои елементи не отговарят на критериите на монография 1360 от Ph. Eur. Основната разлика е, че използваната в тези проучвания партидата от ваксината съдържа по-голямо количество антиген от минималното, предложено за пазара на ЕС.

По отношение на трите практически проучвания не са наблюдавани значими разлики в процента на смъртност и скоростите за белодробни лезии между ваксинираната група и контролната група, но нивото на практическо провокиране от *A. pleuropneumoniae* в едно от значимите практически проучвания е ниско.

Намаляването на показанията до два клинични параметъра изисква допълнително да се демонстрира значимост за тези два оставащи параметъра на ефикасността между ваксинираните животни и контролните животни. Въпреки че представените от ПЛУ доводи относно сложността на темата и срещнатите технически затруднения са приети, възниква важен въпрос дали параметър, за който е показана значимост в едно свързано проучване, е достатъчен, за да компенсира липсата на значение на същия параметър в „незначимо“ проучване. Продажбите на пазара през последните 15 години, представени от ПЛУ, не се считат за достатъчни, за да подкрепят твърденията. В допълнение информацията, получена от периодичните актуализирани доклади за безопасност, по сходен начин се счита само за подкрепяща и не доказва твърденията. Въз основа на тези забележки ПЛУ е помолен да демонстрира, че значимостта, показана за клиничните признаци в някои лабораторни проучвания на ефикасността, е достатъчна да се компенсира липсата на значение на същия параметър в „незначими“ лабораторни проучвания на ефикасността.

ПЛУ представя резултатите от всички лабораторни проучвания в подкрепа на твърденията за ефикасност. Представен е и преглед на статистическите анализи, за да се демонстрират значими разлики между ваксинираните и контролните животни по отношение на намаляването на клиничните признаци и белодробните лезии. Разгледани са и важните въпроси относно сложния характер на инфекциите на *A. pleuropneumoniae* и спазването на изискванията на Европейската фармакопея. Обърнато е специално внимание на използването на комбиниран анализ с ограничен брой животни като размер на извадката и употребата на глобални клинични скорове като мярка за основния параметър за ефикасност. CVMP приема, че въпреки че честотата на типичните клинични признаци и белодробни лезии не е значително по-ниска за ваксинираните в сравнение с контролните животни, във всички лабораторни проучвания на ефикасността цялостните резултати за ефикасност на ваксината подкрепят намаляването на белодробните лезии и

клиничните признаци. Поради това съответните точки от кратката характеристика на продукта и листовката трябва да се изменят, за да отразяват ясно заключението.

### **Корелация между намаляването на белодробните лезии и намаляването на клиничните признаци**

Въпреки че може да се прогнозира положителна корелация между намаляването на белодробните лезии и намаляването на клиничните признаци като следствие от ваксинацията, не е възможно да се оцени размерът на такава корелация. ПЛУ е помолен да потвърди писмено, че статистическият анализ е извършен с използване на резултатите от свързаните проучвания, да представи потвърждение, че използваният метод за анализ на данните е подходящ и, ако е възможно, да представи мета-анализ на резултатите, получени от различните проучвания.

ПЛУ потвърждава, че статистическите анализи, които имат за цел да установят корелация между намаляването на белодробните лезии и намаляването на клиничните признаци, са извършени с използване на резултатите от всички свързани проучвания (т.е. 12 провокационни проучвания, по 6 за всеки серотип). ПЛУ пояснява, че за анализ на данните е използвана инференциална статистика и разглежда значението на използвания метод. В допълнение е потвърдено, че е извършена стандартизация на променливите. Представени са статистически данни за всеки серотип в подкрепа на размера на положителната връзка между двата засегнати показателя. Тъй като във всеки случай корелационният коефициент е с голяма значимост, ПЛУ заключи, че има много малка вероятност наблюдаваната връзка между клиничните скорове и скорвете за белодробни лезии да се дължи само на случайността. По-конкретно  $p$ -стойността е под 0,0001, което означава, че вероятността за фалшива положителна корелация е под 0,01%. ПЛУ потвърждава, че е представен мета-анализ на всички резултати, получени от различните проучвания.

При оценяване на резултатите от проучванията на ефикасността възниква допълнителна забележка във връзка с последователността на партидите от ваксината, използвани за тези изпитвания. Направено е предположение, че променливостта на наблюдаваните резултати в проучванията на ефикасността корелира с качеството на партидите от ваксината, прилагани в изпитванията, като са налични партии с подоптимална сила, формулирани с недостатъчно съдържание на антиген. В допълнение се поставя под въпрос и формулировката на готовия продукт по отношение на съдържанието на антиген или на допълнителни елементи.

ПЛУ потвърждава, че партидите са произведени съгласно последователен производствен процес в съответствие със стандартите на ЕС за добра производствена практика (GMP) и са с подходящо качество, за да се използват в изпитвания на ефикасността. За допълване на отговора са представени протоколи от освобождаването на две партии, които показват последователност на базираната на броя на микроорганизмите целева формулировка. Тези партии са изследвани съгласно изискванията при първото лицензиране на продукта в Унгария. Въпреки това ПЛУ потвърждава, че е извършено повторно изследване съгласно спецификациите за готовия продукт, договорени по време на MRP, и партидите от ваксината отговарят на тях. ПЛУ потвърждава, че бъдещите търговски партии за пазара в ЕС ще се произвеждат въз основа на фиксирани цели за формулировката и ще се контролират съгласно спецификациите за готовия продукт, договорени по време на MRP. ПЛУ също така представя обяснение във връзка с някои несъответстващи данни, получени от сравнителен анализ на протоколите за двете партии от ваксината.

В заключение CVMP приема, че ПЛУ представя задоволителни доказателства, че Coglarix се произвежда и изследва съгласно приемливи стандарти за качеството по отношение на силата на партидата и следователно състоянието на клиничните признаци корелира с наличието на белодробни лезии.



### **Ефикасност на ваксината при практически условия на употреба**

От наличните лабораторни проучвания на ефикасността има малко доказателства или липсват доказателства, касаещи измерването на въздействието на ваксината върху прираста. Резултати, на които липсва значимост, са получени в 3 от 5 проучвания, извършени за двата серотипа 1 и 2. Практическите проучвания не потвърждават резултатите, получени в лабораторни условия, и има забележки относно ползата от ваксината при практически условия на употреба.

Поради това ПЛУ е помолен да представи допълнителни данни в подкрепа на заключението, че ефикасността на ваксината в практиката е показана в достатъчна степен. По-конкретно, ПЛУ е помолен да представи доказателства, че намаляването на белодробните лезии и клиничните признаци води до по-малка загуба на прираст при ваксинираните животни в сравнение с контролните животни. В допълнение ПЛУ е помолен да коментира дали значимостта (за двата серотипа 1 и 2) на резултатите (относно въздействието върху прироста), показана в две лабораторни проучвания, е достатъчна, за да компенсира липсата на значимост на резултатите от три „незначими“ лабораторни проучвания.

ПЛУ обяснява, че положителният ефект върху клиничните признаци и белодробните лезии води до поне частична защита от загуби на прираста, дължащи се на инфекции на *A. pleuropneumoniae*. Въпреки това ПЛУ пояснява, че ефикасността в практиката е показана само частично, както и че липсата на свързана информация може да се отрази в кратката характеристика на продукта.

В точка 5, „Имунологични свойства“, от кратката характеристика на продукта е включено изречение, което да отразява липсата на данни от практически изпитвания. „Ефикасността е показана в лабораторни, но не и в практически условия“. Също така се счита, че показанието е приемливо предвид предназначението на ваксината и съществуващите данни от лабораторни проучвания.

### **Продължителност на имунитета**

Въз основа на оценката на общата ефикасност на ваксина Coglapix е установена продължителността на имунитета за двата серотипа (1 и 2) до 16 седмици след ваксинация съгласно резултатите от свързаните провокационни проучвания, проведени на седмица 16 и 24.

## **3. Оценка на съотношението полза/риск**

### **Оценка на ползите**

Coglapix е предназначен за активна имунизация на прасета срещу плевропневмония, причинена от *A. pleuropneumoniae* серотипове 1 и 2. Ваксинацията на прасетата намалява клиничните признаци и белодробните лезии, свързани със заболяването, като по този начин намалява нуждата от антимикробно лечение и увеличава диапазона от налични възможности за профилактика срещу пневмония, причинена от *A. pleuropneumoniae* серотипове 1 и 2. Очаква се при по-здравите ваксинирани прасета да има по-добър процент на прираст, въпреки че това не е показано в практически условия.

### **Оценка на риска**

Настоящата процедура по сезиране не оценява качеството и безопасността, тъй като референтната държава членка няма забележки.

Сезирането започва поради забележки по отношение на общата ефикасност на ваксината. След ваксинация на прасета с Coglapix в лабораторни проучвания на ефикасността е показано намаляване на клиничните признаци и белодробните лезии, свързани със заболяването, въпреки че все още остават известни забележки относно статистическата значимост на резултатите.

Поради това съответните точки от кратката характеристика на продукта и листовката трябва да се изменят, за да отразяват информацията (вж. Приложение III).

#### **Оценка на съотношението полза/риск**

Оценена е забележка, свързана с общата ефикасност на ваксината, и е направено заключение, че се очаква Coglarix да е ефикасен при имунизация на прасета като помощно средство за контрол на плевропневмония, причинена от *A. pleuropneumoniae* серотипове 1 и 2, посредством намаляване на клиничните признаци и белодробните лезии, свързани със заболяването.

#### **Заклучение относно съотношението полза/риск**

Въз основа на данните, представени във връзка със забележките, повдигнати в процедурата по сезиране, се счита, че съотношението полза/риск е благоприятно. CVMP заключава, че забележките, изразени от Италия, не трябва да спират издаването на лицензи за употреба на Coglarix и препоръчва промени в съответните точки от кратката характеристика на продукта и листовката (вж. Приложение III).

### **Основания за издаване на лицензи за употреба на Coglarix инжекционна суспензия за прасета**

След като разгледа всички представени данни, CVMP заключи, че:

- Сезирането започва поради забележки по отношение на общата ефикасност на ваксината. Coglarix е предназначен за активна имунизация на прасета като помощно средство за контрол на плевропневмония, причинена от *A. pleuropneumoniae* серотипове 1 и 2, като лабораторните проучвания показват намаляване на клиничните признаци и белодробните лезии, свързани със заболяването.

Поради това CVMP препоръчва издаването на лицензи за употреба на ветеринарномедицинските продукти, посочени в Приложение I, както и промени в кратката характеристика на продукта и листовката на референтната държава членка. Изменените точки от кратка характеристика на продукта и листовка на референтната държава членка са посочени в Приложение III.

## **Приложение III**

**Изменения на съответните точки от кратката характеристика на продукта и листовката**

Валидните кратка характеристика на продукта, етикет и листовка са окончателните версии, получени по време на процедурата на Координираната група със следните изменения:

## **Да се добави следният текст в съответните точки на информацията за продукта:**

### **Кратка характеристика на продукта**

#### **4.2 Терапевтични показания, определени за отделните видове животни**

За активна имунизация на прасета като помощно средство за контролиране на плевропневмония, причинена от *Actinobacillus pleuropneumoniae* серотипове 1 и 2 чрез намаляване на клиничните признаци и лезиите на белите дробове, свързани с това заболяване.

Начало на имунитета: 21 дни след втората ваксинация.

Продължителност на имунитета: 16 седмици след втората ваксинация.

#### **5. ИМУНОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

Фармакотерапевтична група: ваксина *Actinobacillus* / *Haemophilus*

Ветеринарномедицински Анатомо-Терапевтичен Код: QI09AB07.

Ваксината съдържа инактивирани бактерии *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Общото им количество е  $20 \times 10^9$  инактивирани микроорганизми за доза.

Щамът NT3 принадлежи към серотип 1, експресиращ АрхI, докато щамове SzII, PO, U3 и B4 принадлежат към серотип 2, експресиращ АрхIII. Всички тези щамове експресират АрхII.

Ваксинирайте прасета развиват активен имунитет срещу заболяване, причинено от серотип 1 или 2 на *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Ефикасността е демонстрирана при лабораторни, но не и при теренни условия.

.....

### **Листовка за употреба:**

#### **4. ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ**

За активна имунизация на прасета като помощно средство за контролиране на плевропневмония, причинена от *Actinobacillus pleuropneumoniae* серотипове 1 и 2 чрез намаляване на клиничните признаци и лезиите на белите дробове, свързани с това заболяване.

Начало на имунитета: 21 дни след втората ваксинация.

Продължителност на имунитета: 16 седмици след втората ваксинация.

#### **15. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ**

Фармакотерапевтична група: ваксина *Actinobacillus* / *Haemophilus*

Ветеринарномедицински Анатомо-Терапевтичен Код: QI09AB07.

Ваксината съдържа инактивирани бактерии *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Общото им количество е  $20 \times 10^9$  инактивирани микроорганизми за доза.

Щамът NT3 принадлежи към серотип 1, експресиращ АрхI, докато щамове SzII, PO, U3 и B4 принадлежат към серотип 2, експресиращ АрхIII. Всички тези щамове експресират АрхII.

Ваксинирайте прасета развиват активен имунитет срещу заболяване, причинено от серотип 1 или 2 на *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Ефикасността е демонстрирана при лабораторни, но не и при теренни условия.

.....