

Lisa I

Veterinaarravimite nimetuste, ravimvormide, tugevuste, loomaliikide, manustamisteede, müügiloa hoidjate nimekiri liikmesriikides

EL/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Toote nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliik	Manustamistee
Austria	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Prantsusmaa	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotüüp 1 (tüvi NT3) ja <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotüüp 2 (tüved PO, U3, B4, SZ II) ekspresseerivad ApxI toksoid min 28,9 ELISA ühikut/ml*, ApxII toksoid min 16,7 ELISA ühikut/ml ApxIII toksoid min 6,8 ELISA ühikut/ml * Elisa ühikut/ml, arvatatud seroloogiline tiiter immuniseeritud küülikute seerumis	Süstesuspensioon	Sead	Intramuskulaarne manustamine
Belgia	Ceva Santé Animale S.A/N.V. Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgia	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotüüp 1 (tüvi NT3) ja <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotüüp 2 (tüved PO, U3, B4, SZ II) ekspresseerivad ApxI toksoid min 28,9 ELISA ühikut/ml*, ApxII toksoid min 16,7 ELISA ühikut/ml ApxIII toksoid min 6,8 ELISA ühikut/ml * Elisa ühikut/ml, arvatatud seroloogiline tiiter immuniseeritud küülikute seerumis	Süstesuspensioon	Sead	Intramuskulaarne manustamine

EL/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Toote nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliik	Manustamistee
Bulgaaria	Ceva Animal Health Bulgaria ul. Elemag 26, vh.b, Et.1, Apt .1 Sofia -1113 Bulgaaria	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotüüp 1 (tüvi NT3) ja <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotüüp 2 (tüved PO, U3, B4, SZ II) ekspresseerivad ApxI toksoid min 28,9 ELISA ühikut/ml*, ApxII toksoid min 16,7 ELISA ühikut/ml ApxIII toksoid min 6,8 ELISA ühikut/ml * Elisa ühikut/ml, arvatatud seroloogiline tiiter immuniseeritud küülikute seerumis	Süstesuspensioon	Sead	Intramuskulaarne manustamine
Horvaatia	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Prantsusmaa	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotüüp 1 (tüvi NT3) ja <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotüüp 2 (tüved PO, U3, B4, SZ II) ekspresseerivad ApxI toksoid min 28,9 ELISA ühikut/ml*, ApxII toksoid min 16,7 ELISA ühikut/ml ApxIII toksoid min 6,8 ELISA ühikut/ml * Elisa ühikut/ml, arvatatud seroloogiline tiiter immuniseeritud küülikute seerumis	Süstesuspensioon	Sead	Intramuskulaarne manustamine
Küpros	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Prantsusmaa	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotüüp 1 (tüvi NT3) ja <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotüüp 2 (tüved PO, U3, B4, SZ II) ekspresseerivad ApxI toksoid min 28,9 ELISA ühikut/ml*, ApxII toksoid min 16,7 ELISA ühikut/ml ApxIII toksoid min 6,8 ELISA ühikut/ml * Elisa ühikut/ml, arvatatud seroloogiline tiiter immuniseeritud küülikute seerumis	Süstesuspensioon	Sead	Intramuskulaarne manustamine

EL/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Toote nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliik	Manustamistee
Tšehhi vabariik	Ceva Animal Health Slovakia, s.r.o. Račianska 153 831 53 Bratislava Slovakkia	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotüüp 1 (tüvi NT3) ja <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotüüp 2 (tüved PO, U3, B4, SZ II) ekspressseerivad ApxI toksoid min 28,9 ELISA ühikut/ml*, ApxII toksoid min 16,7 ELISA ühikut/ml ApxIII toksoid min 6,8 ELISA ühikut/ml * Elisa ühikud/ml, arvatatud seroloogiline tiiter immuniseeritud küülikute seerumis	Süstesuspensioon	Sead	Intramuskulaarne manustamine
Eesti	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne PRANTSUSMAA	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotüüp 1 (tüvi NT3) ja <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotüüp 2 (tüved PO, U3, B4, SZ II) ekspressseerivad ApxI toksoid min 28,9 ELISA ühikut/ml*, ApxII toksoid min 16,7 ELISA ühikut/ml ApxIII toksoid min 6,8 ELISA ühikut/ml * Elisa ühikud/ml, arvatatud seroloogiline tiiter immuniseeritud küülikute seerumis	Süstesuspensioon	Sead	Intramuskulaarne manustamine
Soome	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Prantsusmaa	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotüüp 1 (tüvi NT3) ja <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotüüp 2 (tüved PO, U3, B4, SZ II) ekspressseerivad ApxI toksoid min 28,9 ELISA ühikut/ml*, ApxII toksoid min 16,7 ELISA ühikut/ml ApxIII toksoid min 6,8 ELISA ühikut/ml * Elisa ühikud/ml, arvatatud seroloogiline tiiter immuniseeritud küülikute seerumis	Süstesuspensioon	Sead	Intramuskulaarne manustamine

EL/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Toote nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliik	Manustamistee
Saksamaa	Ceva Tiergesundheit GmbH Kanzlerstr. 4 40472 Düsseldorf Saksamaa	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotüüp 1 (tüvi NT3) ja <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotüüp 2 (tüved PO, U3, B4, SZ II) ekspresseerivad ApxI toksoid min 28,9 ELISA ühikut/ml*, ApxII toksoid min 16,7 ELISA ühikut/ml ApxIII toksoid min 6,8 ELISA ühikut/ml * Elisa ühikut/ml, arvatatud seroloogiline tiiter immuniseeritud küülikute seerumis	Süstesuspensioon	Sead	Intramuskulaarne manustamine
Kreeka	Ceva Hellas LLC 15, Agiou Nikolaou str. 17455 ALIMOS Kreeka	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotüüp 1 (tüvi NT3) ja <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotüüp 2 (tüved PO, U3, B4, SZ II) ekspresseerivad ApxI toksoid min 28,9 ELISA ühikut/ml*, ApxII toksoid min 16,7 ELISA ühikut/ml ApxIII toksoid min 6,8 ELISA ühikut/ml * Elisa ühikut/ml, arvatatud seroloogiline tiiter immuniseeritud küülikute seerumis	Süstesuspensioon	Sead	Intramuskulaarne manustamine
Ungari	CEVA-Phylaxia Veterinary Biologicals Co. Ltd Szállás u. 5. 1107 Budapest Ungari	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotüüp 1 (tüvi NT3) ja <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotüüp 2 (tüved PO, U3, B4, SZ II) ekspresseerivad ApxI toksoid min 28,9 ELISA ühikut/ml*, ApxII toksoid min 16,7 ELISA ühikut/ml ApxIII toksoid min 6,8 ELISA ühikut/ml * Elisa ühikut/ml, arvatatud seroloogiline tiiter immuniseeritud küülikute seerumis	Süstesuspensioon	Sead	Intramuskulaarne manustamine

EL/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Toote nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliik	Manustamistee
Island	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Prantsusmaa	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotüüp 1 (tüvi NT3) ja <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotüüp 2 (tüved PO, U3, B4, SZ II) ekspresseerivad ApxI toksoid min 28,9 ELISA ühikut/ml*, ApxII toksoid min 16,7 ELISA ühikut/ml ApxIII toksoid min 6,8 ELISA ühikut/ml * Elisa ühikut/ml, arvatatud seroloogiline tiiter immuniseeritud küülikute seerumis	Süstesuspensioon	Sead	Intramuskulaarne manustamine
iirimaa	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière, 33500 Libourne Prantsusmaa	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotüüp 1 (tüvi NT3) ja <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotüüp 2 (tüved PO, U3, B4, SZ II) ekspresseerivad ApxI toksoid min 28,9 ELISA ühikut/ml*, ApxII toksoid min 16,7 ELISA ühikut/ml ApxIII toksoid min 6,8 ELISA ühikut/ml * Elisa ühikut/ml, arvatatud seroloogiline tiiter immuniseeritud küülikute seerumis	Süstesuspensioon	Sead	Intramuskulaarne manustamine
Itaalia	Ceva Salute Animale S.p.A. Viale Colleoni 15, 20864 Agrate Brianza (MB) Itaalia	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotüüp 1 (tüvi NT3) ja <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotüüp 2 (tüved PO, U3, B4, SZ II) ekspresseerivad ApxI toksoid min 28,9 ELISA ühikut/ml*, ApxII toksoid min 16,7 ELISA ühikut/ml ApxIII toksoid min 6,8 ELISA ühikut/ml * Elisa ühikut/ml, arvatatud seroloogiline tiiter immuniseeritud küülikute seerumis	Süstesuspensioon	Sead	Intramuskulaarne manustamine

EL/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Toote nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliik	Manustamistee
Läti	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Prantsusmaa	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotüüp 1 (tüvi NT3) ja <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotüüp 2 (tüved PO, U3, B4, SZ II) ekspresseerivad ApxI toksoid min 28,9 ELISA ühikut/ml*, ApxII toksoid min 16,7 ELISA ühikut/ml ApxIII toksoid min 6,8 ELISA ühikut/ml * Elisa ühikut/ml, arvatatud seroloogiline tiiter immuniseeritud küülikute seerumis	Süstesuspensioon	Sead	Intramuskulaarne manustamine
Leedu	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Prantsusmaa	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotüüp 1 (tüvi NT3) ja <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotüüp 2 (tüved PO, U3, B4, SZ II) ekspresseerivad ApxI toksoid min 28,9 ELISA ühikut/ml*, ApxII toksoid min 16,7 ELISA ühikut/ml ApxIII toksoid min 6,8 ELISA ühikut/ml * Elisa ühikut/ml, arvatatud seroloogiline tiiter immuniseeritud küülikute seerumis	Süstesuspensioon	Sead	Intramuskulaarne manustamine
Madalmaad	Ceva Sante Animale B.V. Tiendweg 8 c, 2670 AB Naaldwijk Madalmaad	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotüüp 1 (tüvi NT3) ja <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotüüp 2 (tüved PO, U3, B4, SZ II) ekspresseerivad ApxI toksoid min 28,9 ELISA ühikut/ml*, ApxII toksoid min 16,7 ELISA ühikut/ml ApxIII toksoid min 6,8 ELISA ühikut/ml * Elisa ühikut/ml, arvatatud seroloogiline tiiter immuniseeritud küülikute seerumis	Süstesuspensioon	Sead	Intramuskulaarne manustamine

EL/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Toote nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliik	Manustamistee
Poola	Ceva Animal Health Polska Sp. z o.o. ul. Okrzei 1A, 03-715 Warszawa Poola	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotüüp 1 (tüvi NT3) ja <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotüüp 2 (tüved PO, U3, B4, SZ II) ekspressseerivad ApxI toksoid min 28,9 ELISA ühikut/ml*, ApxII toksoid min 16,7 ELISA ühikut/ml ApxIII toksoid min 6,8 ELISA ühikut/ml * Elisa ühikut/ml, arvatatud seroloogiline tiiter immuniseeritud küülikute seerumis	Süstesuspensioon	Sead	Intramuskulaarne manustamine
Portugal	Ceva Saúde Animal Produtos Farmacéuticos e Imunológicos, Lda. Rua Doutor António Loureiro Borges 9/9A - 9ªA, Miraflores, 1495 – 131 Algès Portugal	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotüüp 1 (tüvi NT3) ja <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotüüp 2 (tüved PO, U3, B4, SZ II) ekspressseerivad ApxI toksoid min 28,9 ELISA ühikut/ml*, ApxII toksoid min 16,7 ELISA ühikut/ml ApxIII toksoid min 6,8 ELISA ühikut/ml * Elisa ühikut/ml, arvatatud seroloogiline tiiter immuniseeritud küülikute seerumis	Süstesuspensioon	Sead	Intramuskulaarne manustamine

EL/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Toote nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliik	Manustamistee
Rumeenia	Ceva Santé Animale Romania Str. Chindiei nr. 5 Sector 4 040185 Bucharest Rumeenia	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotüüp 1 (tüvi NT3) ja <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotüüp 2 (tüved PO, U3, B4, SZ II) ekspressseerivad ApxI toksoid min 28,9 ELISA ühikut/ml*, ApxII toksoid min 16,7 ELISA ühikut/ml ApxIII toksoid min 6,8 ELISA ühikut/ml * Elisa ühikud/ml, arvatatud seroloogiline tiiter immuniseeritud küülikute seerumis	Süstesuspensioon	Sead	Intramuskulaarne manustamine
Slovakkia	Ceva Animal Health Slovakia, s.r.o. Račianska 153 831 53 Bratislava Slovakkia	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotüüp 1 (tüvi NT3) ja <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotüüp 2 (tüved PO, U3, B4, SZ II) ekspressseerivad ApxI toksoid min 28,9 ELISA ühikut/ml*, ApxII toksoid min 16,7 ELISA ühikut/ml ApxIII toksoid min 6,8 ELISA ühikut/ml * Elisa ühikud/ml, arvatatud seroloogiline tiiter immuniseeritud küülikute seerumis	Süstesuspensioon	Sead	Intramuskulaarne manustamine
Sloveenia	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Prantsusmaa	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotüüp 1 (tüvi NT3) ja <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotüüp 2 (tüved PO, U3, B4, SZ II) ekspressseerivad ApxI toksoid min 28,9 ELISA ühikut/ml*, ApxII toksoid min 16,7 ELISA ühikut/ml ApxIII toksoid min 6,8 ELISA ühikut/ml * Elisa ühikud/ml, arvatatud seroloogiline tiiter immuniseeritud küülikute seerumis	Süstesuspensioon	Sead	Intramuskulaarne manustamine

EL/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Toote nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliik	Manustamistee
Rootsi	Ceva Animal Health A.B. Annedalsvägen 9 227 64 Lund Rootsi	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotüüp 1 (tüvi NT3) ja <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotüüp 2 (tüved PO, U3, B4, SZ II) ekspresseerivad ApxI toksoid min 28,9 ELISA ühikut/ml*, ApxII toksoid min 16,7 ELISA ühikut/ml ApxIII toksoid min 6,8 ELISA ühikut/ml * Elisa ühikut/ml, arvatatud seroloogiline tiiter immuniseeritud küülikute seerumis	Süstesuspensioon	Sead	Intramuskulaarne manustamine
Ühendkuningriik	Ceva Animal Health Ltd Unit 3, Anglo Office Park, White Lion Road Amersham, Bucks HP7 9FB Ühendkuningriik	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotüüp 1 (tüvi NT3) ja <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotüüp 2 (tüved PO, U3, B4, SZ II) ekspresseerivad ApxI toksoid min 28,9 ELISA ühikut/ml*, ApxII toksoid min 16,7 ELISA ühikut/ml ApxIII toksoid min 6,8 ELISA ühikut/ml * Elisa ühikut/ml, arvatatud seroloogiline tiiter immuniseeritud küülikute seerumis	Süstesuspensioon	Sead	Intramuskulaarne manustamine

II lisa

Teaduslikud järeldused ja sigade süstesuspensiooni Coglapix müügiloa andmise alused

Sigade süstesuspensiooni Coglapix (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

1. Sissejuhatus

Sigade süstesuspensioon Coglapix (edaspidi „Coglapix“) on inaktiveeritud bakteriaalne vaktsiin sigade aktinobatsilloosi vastu. Vaktsiin sisaldab formaldehüüdiga inaktiveeritud *Actinobacillus pleuropneumoniae* viit tüve. Tüved kuuluvad serotüübi 1. või 2. rühma. Vaktsiini turustatakse mitme annusega konteinerites alumiiniumhüdroksiidipõhist adjuvanti sisaldava süstesuspensioonina. Vaktsiin on ette nähtud sigade aktiivseks immuniseerimiseks *A. pleuropneumoniae* serotüüpide 1 ja 2 põhjustatud pleuropneumoonia vastu, et vähendada haigusega seotud kliinilisi nähte ja kopsukahjustusi. Vaksineerimisskeem näeb ette 2 annust, mis manustatakse loomadele alates 7. elunädalast kolmenädalase vahega. Immuunsus tekib 21 päeva pärast teist vaksineerimist. Immuunsus kestab teise vaksineerimise järel 16 nädalat.

Müügiloa hoidja Ceva-Phylaxia Veterinary Biologicals Co. Ltd. esitas Ungari poolt direktiivi 2001/82/EÜ artikli 32 kohaselt antud müügiloa vastastikuse tunnustamise taotluse. Vastastikuse tunnustamise menetluses oli Ungari viitelikmesriik ning asjaomased liikmesriigid olid Austria, Belgia, Bulgaaria, Eesti, Horvaatia, Iirimaa, Island, Itaalia, Kreeka, Küpros, Leedu, Läti, Madalmaad, Poola, Portugal, Rootsi, Rumeenia, Saksamaa, Slovakkia, Sloveenia, Soome, Tšehhi Vabariik ja Ühendkuningriik.

Vastastikuse tunnustamise menetluse ajal vähendas müügiloa hoidja algset näidustust neljalt kliiniliselt parameetrilt (haigusega seotud kliinilised nähud, kaalukadu, kopsukahjustused ja infektsioon) ainult kahele, s.t kliiniliste nähtude ja kopsukahjustuste vähenemine (mõlemad kuuluvad Euroopa farmakopöa (Ph. Eur.) monograafiasse 04/2013:1360, *Porcine Actinobacillosis Vaccines* (inaktiveeritud)).

Vastastikuse tunnustamise menetluse ajal leidis asjaomane liikmesriik Itaalia, et Coglapix võib põhjustada tõsist riski loomatervisele. Nimelt oli Itaalia arvamisel, et i) kopsukahjustuste vähenemise ja kliiniliste nähtude vähenemise vaheline seos ei ole piisavalt tõendatud; ii) vaktsiini kasulikkus praktilise kasutamise tingimustes (s.t kopsukahjustuste ja kliiniliste nähtude vähenemine, mistõttu väheneb vaksineeritud loomade kaalulangus) ei ole tõendatud ning iii) immuunsusuuringute tulemused ei ole järjekindlad. Probleemid jäid lahendamata, mistõttu otsustati algatada veterinaarravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühmas direktiivi 2001/82/EÜ artikli 33 lõike 1 kohane esildismenetlus. Et Itaalia tõstatatud probleemid jäid lahendamata, ei jõudnud asjaomased liikmesriigid Coglapixi efektiivsuse suhtes kokkuleppele ja seetõttu tehti 24. oktoobril 2014 veterinaarravimite komiteele direktiivi 2001/82/EÜ artikli 33 lõike 4 kohane esildis.

Veterinaarravimite komiteel paluti läbi vaadata Coglapixi efektiivsust toetavad olemasolevad andmed ja teha järeldus, kas kõnealune veterinaarravim võib põhjustada tõsist riski loomatervisele.

2. Esitatud andmete hindamine

Efektiivsusandmed

Müügiloa hoidja esitas efektiivsusväite toetuseks 12 laboriuuringu ja 3 väliuuringu andmed. Vaktsiini immunogeensuse tõendamiseks viidi läbi kuus vastuvõtava taseme ja ülesehitusega efektiivsuse laboriuuringut, et teha selgeks immuunsuse teke ja kestus ning täita Ph. Eur. monograafia 04/2013:1360 kriteeriume. Müügiloa hoidja viis läbi kaks uuringut immuunsuse tekke hindamiseks ja neli uuringut immuunsuse kestuse hindamiseks, kasutades nakatamiseks vaktsiinis sisalduva *A. pleuropneumoniae* mõlema serotüübi (1 ja 2) asjakohaseid tüvesid. Nendes uuringutes täheldati, et võrreldes kontrollrühmaga esines vaksineeritud loomadel vähem sigade pleuropneumoonia tüüpilisi

kliinilisi nähte (düsproe, köha ja oksendamine) ja kopsukahjustusi, mida seostatakse mikroorganismi põhjustatava infektsiooniga.

Lisaks esitati kuue täiendava laboriuuringu andmed, kuid need uuringud viidi läbi Coglapixi müügiloa taotlemiseks väljaspool Euroopa Liitu ning need ei vastanud täielikult Ph. Eur. monograafia 1360 kriteeriumidele. Peamine erinevus oli see, et nimetatud uuringutes kasutatud vaktsiinipartii antigeenisisaldus oli suurem kui Euroopa Liidu turu jaoks väljapakutud miinimumsisaldus.

Kolmes väliuuringus ei täheldatud vaktsineeritud rühma ja kontrollrühma vahel märkimisväärseid erinevusi suremuse määras ega kopsukahjustuste tulemustes, kuid patogeeniga *A. pleuropneumoniae* nakatamise tase ainsas olulisel väliuuringus oli madal.

Täiendavalt oli vaja tõendada, et näidustuse vähendamine kahele kliinilisele parameetrile on asjakohane, võrreldes vaktsiinirühma ja kontrollrühma vahel kaht allesjäänud efektiivsusparameetrit. Kuigi müügiloa hoidja selgitusi teema keerukuse ja esinenud tehniliste raskuste kohta võeti arvesse, tõstatati tähtis küsimus, kas see, et ühes asjakohases uuringus on tõendatud parameetri olulisus, on piisav, et kaaluda üles sama parameetri ebaolulisus n-ö ebaolulises uuringus. Müügiloa hoidja esitatud viimase 15 aasta müüginumbreid ei peetud väite toetamiseks piisavaks. Peale selle peeti perioodilistest ohutusaruannetest kogutud teavet ainult toetavaks ja see ei põhjendanud väiteid piisavalt. Nende kaalutluste põhjal paluti müügiloa hoidjal tõendada, et teatud efektiivsuse laboriuuringus täheldatud kliiniliste nähtude olulisus on piisav, et kaaluda üles sama parameetri ebaolulisus n-ö ebaolulises efektiivsuse laboriuuringus.

Müügiloa hoidja esitas efektiivsusväidete toetuseks kõigi laboriuuringute tulemused. Samuti esitati statistiliste analüüside ülevaade, et näidata kliiniliste nähtude ja kopsukahjustuste vähendamise märkimisväärseid erinevusi vaktsineeritud loomade ja kontrollrühma loomade vahel. Samuti käsitleti olulisi küsimusi seoses *A. pleuropneumoniae* infektsioonide keeruka olemusega ja Euroopa farmakopöa nõuete täitmisega. Erilist tähelepanu pöörati kombineeritud analüüsi kasutamisele, kus valimisse kuulus piiratud arv loomi, ja globaalsete kliiniliste tulemusnäitajate kasutamisele efektiivsuse põhiparameetri mõõtmisel. Veterinaarravimite komitee nõustus, et kuigi tüüpiliste kliiniliste nähtude ja kopsukahjustuste esinemissagedus ei olnud vaktsineeritud loomadel kontrollrühmaga võrreldes oluliselt väiksem, toetasid vaktsiini efektiivsuse üldised tulemused kõigis efektiivsuse laboriuuringutes kopsukahjustuste ja kliiniliste nähtude vähendamist. Seetõttu tuleb muuta ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe asjakohaseid lõike, et seda järeldust selgelt kajastada.

Kopsukahjustuste vähenemise ja kliiniliste nähtude vähenemise seos

Kuigi eeldatavalt tekib vaktsineerimise tagajärjel positiivne seos kopsukahjustuste vähenemise ja kliiniliste nähtude vähenemise vahel, ei olnud võimalik hinnata sellise seose ulatust. Müügiloa hoidjal paluti kirjalikult kinnitada, et statistilises analüüsis kasutati asjakohaste uuringute tulemusi, tagada, et kasutatud andmeanalüüsi meetod oli adekvaatne, ning esitada võimaluse korral kõigi erinevate uuringute tulemuste metaanalüüs.

Müügiloa hoidja kinnitas, et statistiline analüüs, mille eesmärk oli leida seos kopsukahjustuste vähenemise ja kliiniliste nähtude vähenemise vahel, viidi läbi kõigi asjakohaste uuringute tulemustega (s.t 12 nakatamise uuringut, 6 kummagi serotüübi kohta). Müügiloa hoidja selgitas, et andmete analüüsimiseks kasutati järeldavat statistikat, ja kirjeldas kasutatud meetodi asjakohasust. Kinnitati ka seda, et muutujad olid standardiseeritud. Iga serotüübi kohta esitati üksikasjalik statistika, et toetada kahe asjakohase mõõteväärtuse vahelise positiivse seose ulatust. Et seose koefitsient oli kummalgi juhul väga suur, järeldas müügiloa hoidja, et on väga ebatõenäoline, et kliiniliste nähtude tulemuste ja kopsukahjustuste tulemuste vahel täheldatud seos on puhas juhus. Nimelt on p-väärtus väiksem kui 0,0001, mis tähendab, et valepositiivse seose tõenäosus on alla 0,01%. Müügiloa hoidja kinnitas, et on esitanud eri uuringute kõigi tulemuste metaanalüüsi.

Efektiivsusuuringute tulemuste hindamisel tõstatati veel üks probleem seoses nendes uuringutes kasutatud vaktsiinipartiide järjepidevusega. Arvati, et efektiivsusuuringute tulemuste varieeruvus on seotud uuringutes manustatud vaktsiinipartiide kvaliteediga, st et mõni partii ei olnud piisavalt tõhus ebapiisava antigeneesisalduse tõttu. Samuti peeti küsitavaks lõpptoote koostist, kas antigeneesisalduse või lisakoostisosade poolest.

Müügiloa hoidja kinnitas, et partiid toodeti Euroopa Liidu hea tootmistava standardite kohaselt järjepidevas tootmisprotsessis ja piisava kvaliteediga, et kasutada neid efektiivsusuuringutes. Vastuse toetamiseks esitati kahe partii kasutamiseks vabastamise protokollid, mis näitasid, et patogeenide arvul põhinev lõppkoostis oli järjekindel. Kõnealuseid partiisid oli nõuetekohaselt kontrollitud, kui anti ravimi esimene müügiluba Ungaris. Lisaks kinnitas müügiloa hoidja, et tehti uus kontroll vastastikuse tunnustamise menetluses kokkulepitud lõpptoote spetsifikatsioonide alusel ja vaktsiinipartiid olid nendega kooskõlas. Müügiloa hoidja kinnitas, et Euroopa Liidu turule suunatud tulevased müügipartiid toodetakse fikseeritud koostise alusel ja et neid kontrollitakse kooskõlas vastastikuse tunnustamise menetluses kokkulepitud lõpptoote spetsifikatsioonidega. Samuti esitas müügiloa hoidja selgitusi teatud lahknevate andmete kohta, mis ilmnisid kahe vaktsiini partii protokollide võrdlevast analüüsist.

Kokkuvõttes nõustus veterinaarravimite komitee, et müügiloa hoidja on esitanud rahuldavad tõendid selle kohta, et Coglapixi tootmise ja kontrollimise kvaliteet on vastuvõetaval tasemel ning seega on kliiniliste nähtude esinemine seotud kopsukahjustuste esinemisega.

Vaktsiini efektiivsus praktilise kasutamise tingimustes

Olemasolevatest efektiivsuse laboriuuringutest ilmnis vähe tõendeid, kui üldse, vaktsiini poolt kehamassi tõusule avalduva mõju mõõtmise kohta. 1. ja 2. serotüübi kohta läbiviidud viiest uuringust kolme tulemused on ebaolulised. Väliuuringud ei toeta laboritingimustes saadud tulemusi ja küsimusi tekitas vaktsiini kasulikkus praktilise kasutamise tingimustes.

Seetõttu nõuti, et müügiloa hoidja esitaks lisaandmeid, toetamaks järeldust, et vaktsiini efektiivsus praktilise kasutamise tingimustes on tõendatud. Nimelt nõuti, et müügiloa hoidja esitaks tõendeid, et võrreldes kontrollrühma loomadega vähendab kopsukahjustuste ja kliiniliste nähtude vähenemine vaktsineeritud loomade kaalulangust. Veel nõuti, et müügiloa hoidja selgitaks, kas kahe laboriuuringu tulemused (kaalutõusule avalduv mõju) on piisavalt olulised (nii serotüübi 1 kui ka serotüübi 2 korral), et kaaluda üles kolme n-ö ebaolulise laboriuuringu tulemuste ebaolulisus.

Müügiloa hoidja selgitas, et positiivne mõju kliinilistele nähtudele ja kopsukahjustustele tekitaks vähemalt osalise kaitse *A. pleuropneumoniae* infektsioonide põhjustatud kaalukao eest. Samas selgitas müügiloa hoidja, et väliuuringutes on efektiivsus ainult osaliselt tõendatud ja asjakohase teabe puudumist võib kajastada ravimi omaduste kokkuvõttes.

Väliuuringute andmete puudumise kajastamiseks lisatakse ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 5 „Immunoloogilised omadused“ järgmine lause: „Efektiivsus tõendatud laboritingimustes, kuid mitte välitingimustes“. Näidustus loetakse vastuvõetavaks, võttes arvesse vaktsiini kavandatud kasutust ja olemasolevaid laboriuuringute andmeid.

Immuunsuse kestus

Vaktsiini Coglapixi üldise efektiivsuse hindamise alusel tehti 16. ja 24. nädalal läbiviidud asjakohaste nakatamisuuringute tulemuste põhjal kindlaks, et immuunsus kestab mõlema serotüübiga (1 ja 2) kuni 16 nädalat pärast vaktsineerimist.

3. Kasulikkuse ja riski hindamine

Kasulikkuse hindamine

Coglapix on ette nähtud sigade aktiivseks immuniseerimiseks *A. pleuropneumoniae* serotüüpide 1 ja 2 põhjustatud pleuropneumoonia vastu. Sigade vaksineerimine vähendab haigusega seotud kliinilisi nähte ja kopsukahjustusi, vähendades seega vajadust antimikroobse ravi järele ning suurendades olemasolevaid võimalusi *A. pleuropneumoniae* serotüüpide 1 ja 2 põhjustatud pneumoonia profülaktiliseks raviks. Eeldatavasti kasvavad tervemad vaksineeritud sead paremini, kuigi välitingimustes ei ole seda näidatud.

Riskihindamine

Esildismenetluses ei hinnatud kvaliteeti ega ohutust, sest viiteliikmesriik ei tõstatanud neid küsimusi.

Esildis tehti vaktsiini üldise efektiivsusega seotud probleemide tõttu. Efektiivsuse laboriuuringutes on näidatud, et pärast sigade vaksineerimist Coglapixiga vähenevad haigusega seotud kliinilised nähud ja kopsukahjustused, kuigi lahendamata on mõned küsimused seoses tulemuste statistilise olulisusega. Seetõttu tuleb muuta ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe asjakohaseid lõike, et seda järelust kajastada (vt III lisa).

Kasulikkuse ja riski suhte hindamine

Vaktsiini üldise efektiivsusega seotud probleeme on hinnatud ja järeldatakse, et eeldatavasti on Coglapix sigade immuniseerimisel efektiivne abivahend *A. pleuropneumoniae* serotüüpide 1 ja 2 põhjustatud pleuropneumoonia kontrolli all hoidmiseks, vähendades haigusega seotud kliinilisi nähte ja kopsukahjustusi.

Järeldus kasulikkuse ja riski suhte kohta

Esildismenetluses tõstatatud probleemidega seoses esitatud andmete põhjal peetakse kasulikkuse ja riski suhet soodsaks. Veterinaaravimite komitee järeldas, et Itaalia tõstatatud probleemid ei tohiks takistada Coglapixi müügilubade andmist, ning soovitas muuta ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe asjakohaseid lõike (vt III lisa).

Sigade süstesuspensiooni Coglapix müügilubade andmise alused

Kõigi esitatud andmete põhjal järeldas veterinaaravimite komitee järgmist.

- Esildis tehti vaktsiini üldise efektiivsusega seotud probleemide tõttu. Coglapix on ette nähtud sigade aktiivseks immuniseerimiseks, et hoida kontrolli all *A. pleuropneumoniae* serotüüpide 1 ja 2 põhjustatud pleuropneumooniat, ning laboriuuringutes on tõendatud haigusega seotud kliiniliste nähtude ja kopsukahjustuste vähenemine.

Seetõttu soovitas veterinaaravimite komitee anda I lisas nimetatud veterinaaravimite müügiload koos viiteliikmesriigi ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe muudatustega. Viiteliikmesriigi ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe muudetud lõigud on esitatud III lisas.

Lisa III

Ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe asjakohaste lõikude muudatused

Kehtiv ravimi omaduste kokkuvõte, pakendi märgistus ja pakendi infoleht on lõplikud versioonid järgnevate muudatustega, milleni jõuti koordinatsioonirühma protseduuril,:

Lisada järgnev tekst ravimiinfo asjakohastele lõikudele.

Ravimi omaduste kokkuvõte

4.2 Näidustused, määrates kindlaks vastavad loomaliigid

Sigade aktiivseks immuniseerimiseks *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotüüpide 1 ja 2 põhjustatud pleuropneumoonia vastu, et vähendada haigusega seotud kliinilisi nähte ja kopsukahjustusi.

Immuunsuse tekkimine: 21 päeva pärast teist vaktsineerimist

Immuunsuse kestus: 16 nädalat pärast teist vaktsineerimist

5. IMMUNOLOOGILISED OMADUSED

Farmakoterapeutiline rühm: *Actinobacillus*'e/*Haemophilus*'e vaktsiin.

ATCvet kood: QI09AB07

Vaktsiin sisaldab inaktiveeritud *Actinobacillus pleuropneumoniae* baktereid. Kogus kokku on 20×10^9 inaktiveeritud pisikut ühe annuse kohta.

Tüvi NT3 kuulub serotüüpi 1, ekspresseerides ApxI, samas kui tüved SzII, PO ja B4 kuuluvad serotüüpi 2, ekspresseerides ApxIII. Kõik tüved ekspresseerivad ka ApxII.

Vaktsineeritud sigadel tekib immuunsus *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotüüpide 1 ja 2 vastu. Tõhusus on tõestatud laboritingimustes, kuid mitte välitingimustes.

.....

Pakendi infoleht

4. NÄIDUSTUS(ED)

Sigade aktiivseks immuniseerimiseks *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotüüpide 1 ja 2 põhjustatud pleuropneumoonia vastu, et vähendada haigusega seotud kliinilisi nähte ja kopsukahjustusi.

Immuunsuse tekkimine: 21 päeva pärast teist vaktsineerimist

Immuunsuse kestus: 16 nädalat pärast teist vaktsineerimist

15. LISAINFO

Farmakoterapeutiline rühm: *Actinobacillus*'e/*Haemophilus*'e vaktsiin.

ATCvet kood: QI09AB07

Vaktsiin sisaldab inaktiveeritud *Actinobacillus pleuropneumoniae* baktereid. Kogus kokku on 20×10^9 inaktiveeritud pisikut ühe annuse kohta.

Tüvi NT3 kuulub serotüüpi 1, ekspresseerides ApxI, samas kui tüved SzII, PO ja B4 kuuluvad serotüüpi 2, ekspresseerides ApxIII. Kõik tüved ekspresseerivad ka ApxII.

Vaktsineeritud sigadel tekib immuunsus *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotüüpide 1 ja 2 vastu. Tõhusus on tõestatud laboritingimustes, kuid mitte välitingimustes.

.....