

Príloha I

Zoznam názvov, lieková forma, sily veterinárnych liekov, druhy zvierat, cesta podania a držiteľa rozhodnutia o registrácii v členských štátoch

Členský štát (EU/EEA)	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov lieku	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Rakúsko	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Francúzsko	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 1 (kmeň NT3) a <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 2 (kmene PO, U3, B4, SZ II) zodpovedá ApxI toxoid min. 28,9 ELISA jednotka / ml * ApxII toxoid min. 16,7 ELISA jednotka / ml ApxIII toxoid min. 6,8 ELISA jednotka / ml * Elisa jednotka / ml vypočítaný sérologický titer v sére imunizovaných králikov	Injekčná suspenzia	Ošípané	Intramuskulárna injekcia
Belgicko	Ceva Santé Animale S.A/N.V. Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgicko	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 1 (kmeň NT3) a <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 2 (kmene PO, U3, B4, SZ II) zodpovedá ApxI toxoid min. 28,9 ELISA jednotka / ml * ApxII toxoid min. 16,7 ELISA jednotka / ml ApxIII toxoid min. 6,8 ELISA jednotka / ml * Elisa jednotka / ml vypočítaný sérologický titer v sére imunizovaných králikov	Injekčná suspenzia	Ošípané	Intramuskulárna injekcia
Bulharsko	Ceva Animal Health Bulgaria ul. Elemag 26, vh.b, Et.1, Apt .1 Sofia -1113 Bulharsko	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 1 (kmeň NT3) a <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 2 (kmene PO, U3, B4, SZ II) zodpovedá ApxI toxoid min. 28,9 ELISA jednotka / ml * ApxII toxoid min. 16,7 ELISA jednotka / ml ApxIII toxoid min. 6,8 ELISA jednotka / ml * Elisa jednotka / ml vypočítaný sérologický titer v sére imunizovaných králikov	Injekčná suspenzia	Ošípané	Intramuskulárna injekcia

Členský štát (EU/EEA)	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov lieku	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Chorvátsko	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Francúzsko	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 1 (kmeň NT3) a <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 2 (kmene PO, U3, B4, SZ II) zodpovedá ApxI toxoid min. 28,9 ELISA jednotka / ml * ApxII toxoid min. 16,7 ELISA jednotka / ml ApxIII toxoid min. 6,8 ELISA jednotka / ml * Elisa jednotka / ml vypočítaný sérologický titer v sére imunizovaných králikov	Injekčná suspenzia	Ošípané	Intramuskulárna injekcia
Cyprus	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Francúzsko	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 1 (kmeň NT3) a <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 2 (kmene PO, U3, B4, SZ II) zodpovedá ApxI toxoid min. 28,9 ELISA jednotka / ml * ApxII toxoid min. 16,7 ELISA jednotka / ml ApxIII toxoid min. 6,8 ELISA jednotka / ml * Elisa jednotka / ml vypočítaný sérologický titer v sére imunizovaných králikov	Injekčná suspenzia	Ošípané	Intramuskulárna injekcia
Česká republika	Ceva Animal Health Slovakia, s.r.o. Račianska 153 831 53 Bratislava Slovenská republika	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 1 (kmeň NT3) a <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 2 (kmene PO, U3, B4, SZ II) zodpovedá ApxI toxoid min. 28,9 ELISA jednotka / ml * ApxII toxoid min. 16,7 ELISA jednotka / ml ApxIII toxoid min. 6,8 ELISA jednotka / ml * Elisa jednotka / ml vypočítaný sérologický titer v sére imunizovaných králikov	Injekčná suspenzia	Ošípané	Intramuskulárna injekcia

Členský štát (EU/EEA)	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov lieku	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Estónsko	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Francúzsko	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 1 (kmeň NT3) a <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 2 (kmene PO, U3, B4, SZ II) zodpovedá ApxI toxoid min. 28,9 ELISA jednotka / ml * ApxII toxoid min. 16,7 ELISA jednotka / ml ApxIII toxoid min. 6,8 ELISA jednotka / ml * Elisa jednotka / ml vypočítaný sérologický titer v sére imunizovaných králikov	Injekčná suspenzia	Ošípané	Intramuskulárna injekcia
Fínsko	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Francúzsko	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 1 (kmeň NT3) a <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 2 (kmene PO, U3, B4, SZ II) zodpovedá ApxI toxoid min. 28,9 ELISA jednotka / ml * ApxII toxoid min. 16,7 ELISA jednotka / ml ApxIII toxoid min. 6,8 ELISA jednotka / ml * Elisa jednotka / ml vypočítaný sérologický titer v sére imunizovaných králikov	Injekčná suspenzia	Ošípané	Intramuskulárna injekcia
Nemecko	Ceva Tiergesundheit GmbH Kanzlerstr. 4 40472 Düsseldorf Nemecko	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 1 (kmeň NT3) a <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 2 (kmene PO, U3, B4, SZ II) zodpovedá ApxI toxoid min. 28,9 ELISA jednotka / ml * ApxII toxoid min. 16,7 ELISA jednotka / ml ApxIII toxoid min. 6,8 ELISA jednotka / ml * Elisa jednotka / ml vypočítaný sérologický titer v sére imunizovaných králikov	Injekčná suspenzia	Ošípané	Intramuskulárna injekcia

Členský štát (EU/EEA)	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov lieku	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Grécko	Ceva Hellas LLC 15, Agiou Nikolaou str. 17455 ALIMOS Grécko	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 1 (kmeň NT3) a <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 2 (kmene PO, U3, B4, SZ II) zodpovedá ApxI toxoid min. 28,9 ELISA jednotka / ml * ApxII toxoid min. 16,7 ELISA jednotka / ml ApxIII toxoid min. 6,8 ELISA jednotka / ml * Elisa jednotka / ml vypočítaný sérologický titer v sére imunizovaných králikov	Injekčná suspenzia	Ošípané	Intramuskulárna injekcia
Maďarsko	CEVA-Phylaxia Veterinary Biologicals Co. Ltd Szállás u. 5. 1107 Budapest Maďarsko	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 1 (kmeň NT3) a <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 2 (kmene PO, U3, B4, SZ II) zodpovedá ApxI toxoid min. 28,9 ELISA jednotka / ml * ApxII toxoid min. 16,7 ELISA jednotka / ml ApxIII toxoid min. 6,8 ELISA jednotka / ml * Elisa jednotka / ml vypočítaný sérologický titer v sére imunizovaných králikov	Injekčná suspenzia	Ošípané	Intramuskulárna injekcia
Island	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Francúzsko	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 1 (kmeň NT3) a <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 2 (kmene PO, U3, B4, SZ II) zodpovedá ApxI toxoid min. 28,9 ELISA jednotka / ml * ApxII toxoid min. 16,7 ELISA jednotka / ml ApxIII toxoid min. 6,8 ELISA jednotka / ml * Elisa jednotka / ml vypočítaný sérologický titer v sére imunizovaných králikov	Injekčná suspenzia	Ošípané	Intramuskulárna injekcia

Členský štát (EU/EEA)	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov lieku	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Írsko	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière, 33500 Libourne Francúzsko	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 1 (kmeň NT3) a <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 2 (kmene PO, U3, B4, SZ II) zodpovedá ApxI toxoid min. 28,9 ELISA jednotka / ml * ApxII toxoid min. 16,7 ELISA jednotka / ml ApxIII toxoid min. 6,8 ELISA jednotka / ml * Elisa jednotka / ml vypočítaný sérologický titer v sére imunizovaných králikov	Injekčná suspenzia	Ošípané	Intramuskulárna injekcia
Taliansko	Ceva Salute Animale S.p.A. Viale Colleoni 15, 20864 Agrate Brianza (MB) Taliansko	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 1 (kmeň NT3) a <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 2 (kmene PO, U3, B4, SZ II) zodpovedá ApxI toxoid min. 28,9 ELISA jednotka / ml * ApxII toxoid min. 16,7 ELISA jednotka / ml ApxIII toxoid min. 6,8 ELISA jednotka / ml * Elisa jednotka / ml vypočítaný sérologický titer v sére imunizovaných králikov	Injekčná suspenzia	Ošípané	Intramuskulárna injekcia
Lotyšsko	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Francúzsko	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 1 (kmeň NT3) a <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 2 (kmene PO, U3, B4, SZ II) zodpovedá ApxI toxoid min. 28,9 ELISA jednotka / ml * ApxII toxoid min. 16,7 ELISA jednotka / ml ApxIII toxoid min. 6,8 ELISA jednotka / ml * Elisa jednotka / ml vypočítaný sérologický titer v sére imunizovaných králikov	Injekčná suspenzia	Ošípané	Intramuskulárna injekcia

Členský štát (EU/EEA)	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov lieku	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Litva	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Francúzsko	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 1 (kmeň NT3) a <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 2 (kmene PO, U3, B4, SZ II) zodpovedá ApxI toxoid min. 28,9 ELISA jednotka / ml * ApxII toxoid min. 16,7 ELISA jednotka / ml ApxIII toxoid min. 6,8 ELISA jednotka / ml * Elisa jednotka / ml vypočítaný sérologický titer v sére imunizovaných králikov	Injekčná suspenzia	Ošípané	Intramuskulárna injekcia
Holandsko	Ceva Sante Animale B.V. Tiendweg 8 c, 2670 AB Naaldwijk Holandsko	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 1 (kmeň NT3) a <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 2 (kmene PO, U3, B4, SZ II) zodpovedá ApxI toxoid min. 28,9 ELISA jednotka / ml * ApxII toxoid min. 16,7 ELISA jednotka / ml ApxIII toxoid min. 6,8 ELISA jednotka / ml * Elisa jednotka / ml vypočítaný sérologický titer v sére imunizovaných králikov	Injekčná suspenzia	Ošípané	Intramuskulárna injekcia
Polsko	Ceva Animal Health Polska Sp. z o.o. ul. Okrzei 1A, 03-715 Warszawa Polsko	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 1 (kmeň NT3) a <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 2 (kmene PO, U3, B4, SZ II) zodpovedá ApxI toxoid min. 28,9 ELISA jednotka / ml * ApxII toxoid min. 16,7 ELISA jednotka / ml ApxIII toxoid min. 6,8 ELISA jednotka / ml * Elisa jednotka / ml vypočítaný sérologický titer v sére imunizovaných králikov	Injekčná suspenzia	Ošípané	Intramuskulárna injekcia

Členský štát (EU/EEA)	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov lieku	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Portugalsko	Ceva Saúde Animal Produtos Farmacéuticos e Imunológicos, Lda. Rua Doutor António Loureiro Borges 9/9A - 9ºA, Miraflores, 1495 – 131 Algès Portugalsko	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 1 (kmeň NT3) a <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 2 (kmene PO, U3, B4, SZ II) zodpovedá ApxI toxoid min. 28,9 ELISA jednotka / ml * ApxII toxoid min. 16,7 ELISA jednotka / ml ApxIII toxoid min. 6,8 ELISA jednotka / ml * Elisa jednotka / ml vypočítaný sérologický titer v sére imunizovaných králikov	Injekčná suspenzia	Ošipané	Intramuskulárna injekcia
Rumunsko	Ceva Santé Animale Romania Str. Chindiei nr. 5 Sector 4 040185 Bucharest Rumunsko	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 1 (kmeň NT3) a <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 2 (kmene PO, U3, B4, SZ II) zodpovedá ApxI toxoid min. 28,9 ELISA jednotka / ml * ApxII toxoid min. 16,7 ELISA jednotka / ml ApxIII toxoid min. 6,8 ELISA jednotka / ml * Elisa jednotka / ml vypočítaný sérologický titer v sére imunizovaných králikov	Injekčná suspenzia	Ošipané	Intramuskulárna injekcia
Slovenská republika	Ceva Animal Health Slovakia, s.r.o. Račianska 153 831 53 Bratislava Slovenská republika	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 1 (kmeň NT3) a <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 2 (kmene PO, U3, B4, SZ II) zodpovedá ApxI toxoid min. 28,9 ELISA jednotka / ml * ApxII toxoid min. 16,7 ELISA jednotka / ml ApxIII toxoid min. 6,8 ELISA jednotka / ml * Elisa jednotka / ml vypočítaný sérologický titer v sére imunizovaných králikov	Injekčná suspenzia	Ošipané	Intramuskulárna injekcia

Členský štát (EU/EEA)	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov lieku	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Slovensko	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Francúzsko	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 1 (kmeň NT3) a <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 2 (kmene PO, U3, B4, SZ II) zodpovedá ApxI toxoid min. 28,9 ELISA jednotka / ml * ApxII toxoid min. 16,7 ELISA jednotka / ml ApxIII toxoid min. 6,8 ELISA jednotka / ml * Elisa jednotka / ml vypočítaný sérologický titer v sére imunizovaných králikov	Injekčná suspenzia	Ošípané	Intramuskulárna injekcia
Švédsko	Ceva Animal Health A.B. Annedalsvägen 9 227 64 Lund Švédsko	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 1 (kmeň NT3) a <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 2 (kmene PO, U3, B4, SZ II) zodpovedá ApxI toxoid min. 28,9 ELISA jednotka / ml * ApxII toxoid min. 16,7 ELISA jednotka / ml ApxIII toxoid min. 6,8 ELISA jednotka / ml * Elisa jednotka / ml vypočítaný sérologický titer v sére imunizovaných králikov	Injekčná suspenzia	Ošípané	Intramuskulárna injekcia
Spojené kráľovstvo	Ceva Animal Health Ltd Unit 3, Anglo Office Park, White Lion Road Amersham, Bucks HP7 9FB Spojené kráľovstvo	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 1 (kmeň NT3) a <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> sérotyp 2 (kmene PO, U3, B4, SZ II) zodpovedá ApxI toxoid min. 28,9 ELISA jednotka / ml * ApxII toxoid min. 16,7 ELISA jednotka / ml ApxIII toxoid min. 6,8 ELISA jednotka / ml * Elisa jednotka / ml vypočítaný sérologický titer v sére imunizovaných králikov	Injekčná suspenzia	Ošípané	Intramuskulárna injekcia

Príloha II

**Vedecké závery a odôvodnenie vydania povolenia na
uviedenie na trh pre vakcínu Coglapix injekčná suspenzia pre
ošípané**

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia vakcíny Coglapix injekčná suspenzia pre ošípané (*pozri prílohu I*)

1. Úvod

Coglapix injekčná suspenzia pre ošípané (ďalej sa uvádza ako „Coglapix“) je inaktivovaná bakteriálna vakcína proti prasacej aktinobacilóze. Vakcína obsahuje päť kmeňov baktérie *Actinobacillus pleuropneumoniae* inaktivovaných formaldehydom. Tieto kmene patria k sérotypovej skupine 1 alebo 2. Vakcína sa dodáva vo viacdávkových obaloch ako injekčná suspenzia s adjuvansom na báze hydroxidu hlinitého. Vakcína je určená na aktívnu imunizáciu ošípaných proti pleuropneumónii zapríčinennej baktériou *A. pleuropneumoniae*, sérotypmi 1 a 2, na redukciu klinických príznakov a pľúcnych lézií súvisiacich s chorobou. Vakcinačné schéma sa skladá z 2 dávok, ktoré sa zvieratám podávajú od 7 týždňov, pričom medzi dávkami je interval 3 týždne. Nástup imunity je 21 dní po druhej vakcinácii. Trvanie imunity je 16 dní po druhej vakcinácii.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh, spoločnosť Ceva-Phylaxia Veterinary Biologicals Co. Ltd., predložila žiadosť o vzájomné uznávanie povolenia na uvedenie na trh vydaného v Maďarsku v súlade s článkom 32 smernice 2001/82/ES. V prípade postupu vzájomného uznávania (MRP) bolo referenčným štátom Maďarsko a zúčastnené členské štáty boli Rakúsko, Belgicko, Bulharsko, Chorvátsko, Cyprus, Česká republika, Estónsko, Fínsko, Nemecko, Grécko, Island, Írsko, Taliansko, Lotyšsko, Litva, Holandsko, Poľsko, Portugalsko, Rumunsko, Slovensko, Slovinsko, Švédsko a Spojené kráľovstvo.

Počas postupu MRP držiteľ povolenia na uvedenie na trh zredukoval pôvodnú indikáciu zo štyroch klinických parametrov (klinické príznaky, úbytok hmotnosti, pľúcne lézie a infekcia súvisiaca s ochorením) na dva, t. j. redukcia klinických príznakov a pľúcnych lézií (obidva parametre sú uvedené v Európskom liekopise (Ph. Eur.), monografia 04/2013:1360, vakcíny proti prasacej aktinobacilóze (inaktivované)).

Taliansko ako zúčastnený členský štát počas postupu MRP usúdil, že vakcína Coglapix môže predstavovať potenciálne závažné riziko pre zdravie zvierat. Taliansko konkrétne usúdilo, že (i) korelácia medzi redukciami pľúcnych lézií a redukciami klinických príznakov sa dostatočne nepreukázala; (ii) prínos vakcíny v praktických podmienkach používania (t. j. redukcia pľúcnych lézií a klinických príznakov, ktorá vedie k zníženému úbytku hmotnosti u vakcinovaných zvierat) sa nepreukázal, a (iii) počas imunitných štúdií sa získali nekonzistentné výsledky. Tieto problémy zostali nevyriešené, a preto sa iniciovalo postúpenie veci Koordinačnej skupine pre postupy vzájomného uznávania a decentralizované postupy (veterinárne lieky) (CMD(v)) podľa článku 33 ods. 1 smernice č. 2001/82/ES. Keďže výhrady vznesené Talianskom zostali nevyriešené, nepodarilo sa dosiahnuť dohodu zúčastnených členských štátov o účinnosti vakcíny Coglapix a následne bola vec postúpená výboru CVMP 24. októbra 2014 podľa článku 33 ods. 4 smernice 2001/82/ES.

Výbor CVMP bol požiadaný, aby posúdil dostupné údaje podporujúce účinnosť vakcíny Coglapix a aby dospel k záveru, či veterinárny liek môže predstavovať potenciálne závažné riziko pre zdravie zvierat.

2. Posúdenie predložených údajov

Údaje o účinnosti

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil na podporu tvrdenia o účinnosti údaje z 12 laboratórnych štúdií a 3 terénnych štúdií. Na preukázanie imunogenicity vakcíny sa uskutočnilo šesť laboratórnych štúdií účinnosti s prijateľnou úrovňou a rozvrhom na stanovenie nástupu a trvania imunity, ktoré spĺňali kritériá Európskeho liekopisu, monografia 04/2013:1360. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh uskutočnil 2 štúdie na vyhodnotenie nástupu imunity a 4 štúdie na vyhodnotenie trvania imunity,

pričom boli použité príslušné infekčné kmene pre obidva sérotypy baktérie *A. pleuropneumoniae* (1 a 2), ktoré vakcína obsahuje. Vakcinované zvieratá v týchto štúdiách preukázali v porovnaní s kontrolnými zvieratami nižší výskyt typických klinických príznakov (dyspnoe, kašeľ a vracanie) a pľúcnych lézií spojených s prasacou pleuropneumóniou súvisiacich s infekciou zapríčinenou mikroorganizmom.

Bolo predložených šesť ďalších laboratórnych štúdií, ktoré sa však uskutočnili pre povolenie na uvedenie na trh pre vakcínu Coglapix v krajine mimo EÚ a v určitých aspektoch nespĺňali kritériá Európskeho liekopisu, monografia 1360. Hlavný rozdiel spočíval v tom, že šarža vakcíny použitá v týchto štúdiách mala vyšší obsah antigénu ako je minimálny obsah navrhnutý pre trh v EÚ.

Pokiaľ ide o tri terénne štúdie, nepozoroval sa významný rozdiel v miere mortality a v skóre pľúcnych lézií medzi vakcinovanou a kontrolnou skupinou, ale úroveň terénnej infekcie zapríčinennej baktériou *A. pleuropneumoniae* v jednej významnej terénnej štúdii bola nízka.

Zredukovanie indikácie na dva klinické parametre vyžadovalo ďalšie preukázanie významnosti týchto dvoch zvyšných parametrov účinnosti u vakcinovaných a kontrolných zvierat. Hoci sa uznali odôvodnenia, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh, pokiaľ ide o zložitosť tejto témy a technické problémy, ktoré sa vyskytli, vznikla závažná otázka, či parameter, ktorý sa preukázal ako významný v jednej relevantnej štúdii, je dostatočný na zrušenie nevýznamnosti rovnakých parametrov v „nevýznamnej“ štúdii. Predaj na trhu za posledných 15 rokov, ktorým argumentoval držiteľ povolenia na uvedenie na trh, sa nepovažoval za dostatočný na podporu tvrdení. Okrem toho informácie z periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti lieku sa tiež považovali len za podporné a neodôvodňujú tvrdenia. Na základe týchto úvah bol držiteľ povolenia na uvedenie na trh požiadaný, aby preukázal, že významnosť klinických príznakov v niektorých laboratórnych štúdiách účinnosti je dostatočná na prekonanie nevýznamnosti rovnakého parametra v „nevýznamných“ laboratórnych štúdiách účinnosti.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil výsledky všetkých laboratórnych štúdií na podporu nárokov účinnosti. Bol tiež predložený prehľad štatistických analýz na preukázanie významných rozdielov medzi vakcinovanými a kontrolnými zvieratami, pokiaľ ide o redukciiu klinických príznakov a pľúcnych lézií. Riešili sa tiež závažné otázky týkajúce sa zložitej povahy infekcií zapríčinených baktériou *A. pleuropneumoniae* a zhoda s požiadavkami Európskeho liekopisu. Mimoriadna pozornosť bola venovaná použitiu kombinovanej analýzy s obmedzeným počtom zvierat na veľkosť vzorky a použitiu globálnych klinických skóre ako merania primárneho parametra účinnosti. Výbor CVMP súhlasil s tým, že hoci výskyt typických klinických príznakov a pľúcnych lézií nebol významne nižší u vakcinovaných zvierat v porovnaní s kontrolnými zvieratami vo všetkých laboratórnych štúdiách účinnosti, celkové výsledky účinnosti vakcíny podporujú redukciiu pľúcnych lézií a klinických príznakov. Preto treba zmeniť a doplniť príslušné časti súhrnu charakteristických vlastností lieku a písomnej informácie pre používateľa tak, aby jasne odzrkadľovali tento záver.

Korelácia medzi redukciiu pľúcnych lézií a redukciiu klinických príznakov

Aj keď je pozitívna korelácia medzi redukciiu pľúcnych lézií a redukciiu klinických príznakov v dôsledku vakcinácie predvídateľná, nebolo možné vyhodnotiť rozsah takejto korelácie. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh bol požiadaný, aby písomne potvrdil, že pri štatistickej analýze boli použité výsledky príslušných štúdií, a aby poskytol uistenie, že použitá metóda analýzy údajov bola primeraná, a ak je to možné, aby predložil meta-analýzu všetkých výsledkov získaných z rôznych štúdií.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh potvrdil, že pri štatistických analýzach na stanovenie korelácie medzi redukciiu pľúcnych lézií a redukciiu klinických príznakov boli použité výsledky všetkých relevantných štúdií (t. j. 12 štúdií skúmajúcich infikované zvieratá, 6 štúdií pre každý sérotyp). Držiteľ povolenia na uvedenie na trh objasnil, že na analýzu údajov bola použitá inferenčná štatistika, ktorá

riešila vhodnosť použitej metódy. Tiež sa potvrdilo, že bola použitá štandardizácia premenných. Podrobné informácie o štatistike boli predložené pre každý sérotyp na podporu rozsahu pozitívneho vzťahu medzi týmito dvomi príslušnými meraniami. Keďže korelačný koeficient bol v každom prípade vysoko významný, držiteľ povolenia na uvedenie na trh dospel k záveru, že je veľmi nepravdepodobné, že pozorovaný vzťah medzi klinickým skóre a skóre pľúcnych lézií je len náhodný. Konkrétne: p-hodnota je nižšia ako 0,0001, to znamená, že pravdepodobnosť zdanlivo pozitívnej korelácie je nižšia ako 0,01 %. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh potvrdil, že bola predložená meta-analýza všetkých výsledkov získaných z rôznych štúdií.

Pri posudzovaní výsledkov zo štúdií účinnosti bola vznesená ďalšia výhrada v súvislosti s konzistentnosťou šarží vakcíny použitých pre tieto skúšania. Predpokladalo sa, že variabilita výsledkov získaných zo štúdií účinnosti koreluje s kvalitou šarží vakcíny podávaných v skúšaniach, pričom subpotentné šarže mali nedostatočný obsah antigénu. Bola tiež spochybnená formulácia finálneho lieku, pokiaľ ide o obsah antigénu alebo ďalších zložiek.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh potvrdil, že šarže boli vyrobené podľa konzistentného výrobného postupu a podľa noriem EÚ pre správnu výrobnú prax (GMP) a boli primeranej kvality na použitie v skúšaniach účinnosti. Na doplnenie odpovede treba uviesť, že boli predložené protokoly uvoľnenia šarží pre dve šarže, ktoré odhalili konzistentnú cieľovú zmes na základe počtu baktérií. Tieto šarže boli testované podľa požiadaviek, keď bol liek povolený najprv v Maďarsku. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh však potvrdil, že opätovné testovanie sa uskutočnilo podľa špecifikácií pre finálny liek, ktoré boli schválené počas postupu MRP, pričom sa zistilo, že šarže vakcíny zodpovedajú týmto špecifikáciám. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh potvrdil, že budúce komerčné šarže pre trh v EÚ budú vyrobené na základe cieľov s pevnou formuláciou a budú kontrolované v súlade so špecifikáciami pre finálny liek, ktoré boli schválené počas postupu MRP. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil tiež vysvetlenie týkajúce sa niektorých nezhodných údajov z komparatívnej analýzy protokolov šarží pre tieto dve vakcíny.

Výbor CVMP v závere súhlasil s tým, že držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil uspokojivé dôkazy, že vakcína Coglapix je vyrobená a testovaná podľa normy prijateľnej kvality, pokiaľ ide o test potencie šarže a výskyt klinických príznakov preto koreluje s prítomnosťou pľúcnych lézií.

Účinnosť vakcíny v praktických podmienkach používania

Dostupné laboratórne štúdie účinnosti neposkytli dostatočné dôkazy (ak boli nejaké k dispozícii), pokiaľ ide o meranie účinku vakcíny na prírastok hmotnosti. Nevýznamné výsledky sa získali v 3 z 5 štúdií uskutočnených pre obidva sérotypy 1 a 2. Terénne štúdie nepotvrdili výsledky získané v laboratórnych podmienkach a boli vznesené výhrady v súvislosti s prínosom vakcíny v praktických podmienkach používania.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh bol preto požiadaný, aby ďalej podporil záver, že účinnosť vakcíny v praktických podmienkach používania bola dostatočne preukázaná. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh bol konkrétne požiadaný, aby predložil dôkazy, že výsledkom redukcie pľúcnych lézií a klinických príznakov bude nižší úbytok hmotnosti u vakcinovaných zvierat v porovnaní s kontrolnými zvieratami. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh bol tiež požiadaný, aby sa vyjadril, či je významnosť (pre obidva sérotypy 1 a 2) výsledkov (pokiaľ ide o vplyv na prírastok hmotnosti), ktorá bola preukázaná v dvoch laboratórnych štúdiách, dostatočná na zrušenie nevýznamnosti výsledkov v troch „nevýznamných“ laboratórnych štúdiách.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh vysvetlil, že pozitívny vplyv na klinické príznaky a pľúcne lézie bude viesť aspoň k čiastočnej ochrane pred stratou prírastku hmotnosti zapríčinennej infekciami spôsobenými baktériou *A. pleuropneumoniae*. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh však vysvetlil, že

účinnosť v teréne bola preukázaná len čiastočne a že nedostatok príslušných informácií by sa mohol odzrkadľovať v súhrne charakteristických vlastností lieku.

V súhrne charakteristických vlastností lieku, v časti 5 Imunologické vlastnosti, je uvedená veta, ktorá odzrkadľuje nedostatočné údaje z terénnych skúšaní. „Účinnosť sa preukázala v laboratórnych podmienkach, ale nepreukázala sa v terénnych podmienkach“. Tiež sa usúdilo, že indikácia je prijateľná, pokiaľ ide o určené použitie vakcíny a existujúce údaje z laboratórnych štúdií.

Trvanie imunity

Na základe posúdenia celkovej účinnosti vakcíny Coglapix bolo stanovené trvanie imunity pre obidva sérotypy (1 a 2) až 16 týždňov po vakcinácii podľa výsledkov príslušných štúdií skúmajúcich infekciu u zvierat, ktoré sa uskutočnili v 16. a 24. týždni.

3. Posúdenie prínosu a rizika

Posúdenie prínosu

Vakcína Coglapix je určená na aktívnu imunizáciu ošipaných pred pleuropneumóniou zapríčinenou baktériou *A. pleuropneumoniae*, sérotypmi 1 a 2. Vakcinácia ošipaných redukuje klinické príznaky a pľúcne lézie súvisiace s ochorením, čím sa znižuje tiež potreba antimikrobiálnej liečby a zvyšuje rozsah dostupných profylaktických liečebných možností pre pneumóniu zapríčinenú baktériou *A.*

pleuropneumoniae, sérotypmi 1 a 2. Predpokladá sa, že zdravšie vakcinované ošipané budú mať lepšiu mieru rastu, aj keď v terénnych podmienkach sa to nepreukázalo.

Posúdenie rizík

V tomto konaní o postúpenej veci sa neposudzovala kvalita a bezpečnosť, keďže referenčný členský štát neuviedol žiadnu výhradu.

Toto konanie sa začalo kvôli výhradám v súvislosti s celkovou účinnosťou vakcíny. Po vakcinácii ošipaných vakcínou Coglapix sa v laboratórnych štúdiách účinnosti preukázala redukcia klinických príznakov a pľúcnych lézií súvisiacich s ochorením, aj keď niektoré výhrady týkajúce sa štatistickej významnosti výsledkov ostali nevyriešené. Preto treba zmeniť a doplniť príslušné časti súhrnu charakteristických vlastností lieku a písomnej informácie pre používateľa tak, aby odzrkadľovali túto skutočnosť (pozri prílohu III).

Posúdenie pomeru prínosu a rizika

Posudzovala sa výhrada v súvislosti s celkovou účinnosťou vakcíny a dospelo sa k záveru, že vakcína Coglapix bude zrejme účinná pri imunizácii ošipaných na doplnenie kontroly pleuropneumónie zapríčinennej baktériou *A. pleuropneumoniae*, sérotypmi 1 a 2, na základe redukcie klinických príznakov a pľúcnych lézií súvisiacich s ochorením.

Záver o pomere prínosu a rizika

Na základe údajov predložených v súvislosti s výhradami oznámenými pre toto konanie o postúpenej veci sa pomer prínosu a rizika považuje za priaznivý. Výbor CVMP dospel k záveru, že výhrady, ktoré vznieslo Taliansko, nebránia vydaniu povolení na uvedenie na trh pre vakcínu Coglapix a odporučil zmeny a doplnenia v príslušných častiach súhrnu charakteristických vlastností lieku a písomnej informácie pre používateľa (pozri prílohu III).

Odôvodnenie vydania povolení na uvedenie na trh pre vakcínu Coglapix injekčná suspenzia pre ošípané

Výbor CVMP vzal na vedomie všetky predložené údaje a dospel k záveru, že:

- Toto konanie sa začalo kvôli výhradám v súvislosti s celkovou účinnosťou vakcíny. Vakcína Coglapix je určená na aktívnu imunizáciu ošípaných na doplnenie kontroly pleuropneumónie zapríčinennej baktériou *A. pleuropneumoniae*, sérotypmi 1 a 2, a v laboratórnych štúdiách sa preukázala redukcia klinických príznakov a pľúcnych lézií súvisiacich s ochorením.

Výbor CVMP preto odporučil vydať povolenia na uvedenie na trh pre veterinárne lieky uvedené v prílohe I so zmenami a doplneniami v súhrne charakteristických vlastností lieku a v písomnej informácii pre používateľa v referenčnom členskom štáte. Zmenené a doplnené časti súhrnu charakteristických vlastností lieku a písomnej informácie pre používateľa v referenčnom členskom štáte sú uvedené v prílohe III.

Príloha III

Zmeny príslušných častí charakteristických vlastností lieku a písomnej informácie pre používateľov

Platný súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľov sú konečnými verziami získanými počas postupu koordinačnej skupiny s nasledujúcimi zmenami:

Pridať nasledujúci text do príslušných častí informácie o lieku:

Súhrn charakteristických vlastností lieku

4.2 Indikácie pre použitie so špecifikovaním cieľového druhu

Na aktívnu imunizáciu ošipaných ako pomoc pri kontrole pleuropneumónie spôsobenej *Actinobacillus pleuropneumoniae* sérotypmi 1 a 2, cestou redukcie klinických príznakov a pľúcnych lézií spojených s týmto ochorením.

Nástup imunity: 21 dní po druhej vakcinácii.

Trvanie imunity: 16 týždňov po druhej vakcinácii.

5. IMMUNOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakoterapeutická skupina: Actinobacillus / Haemophilus vakcína.

ATCvet kód: QI09AB07

Vakcína obsahuje inaktivované baktérie *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Celkové množstvo je 20 x 10⁹ inaktivovaných baktérií v jednej dávke.

Kmeň NT3 patrí do sérotypu 1, s expresiou toxínu ApxI, zatiaľ čo kmene SzII, PO, U3 a B4 patria do sérotypu 2, s expresiou toxínu ApxIII. Všetky kmene tvoria taktiež toxín ApxII.

U vakcinovaných ošipaných sa vytvorí aktívna imunita proti ochoreniu spôsobenému *Actinobacillus pleuropneumoniae* sérotypom 1 alebo 2. Účinnosť bola preukázaná v laboratórnych ale nie v terénnych podmienkach.

.....

Písomná informácia pre používateľov

4. INDIKÁCIE

Na aktívnu imunizáciu ošipaných ako pomoc pri kontrole pleuropneumónie spôsobenej *Actinobacillus pleuropneumoniae* sérotypom 1 a 2, cestou redukcie klinických príznakov a pľúcnych lézií spojených s týmto ochorením.

Nástup imunity: 21 dní po druhej vakcinácii.

Trvanie imunity: 16 týždňov po druhej vakcinácii.

15. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Farmakoterapeutická skupina: Actinobacillus / Haemophilus vakcína.

ATCvet kód: QI09AB07

Vakcína obsahuje inaktivované baktérie *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Celkové množstvo je 20 x 10⁹ inaktivovaných baktérií v jednej dávke.

Kmeň NT3 patrí do sérotypu 1, s expresiou toxínu ApxI, zatiaľ čo kmene SzII, PO, U3 a B4 patria do sérotypu 2, s expresiou toxínu ApxIII. Všetky kmene tvoria taktiež toxín ApxII.

U vakcinovaných ošípaných sa vytvorí aktívna imunita proti ochoreniu spôsobenému *Actinobacillus pleuropneumoniae* sérotypom 1 alebo 2. Účinnosť bola preukázaná v laboratórnych ale nie v terénnych podmienkach.

.....