

Liite I

Lista eläinlääkkeen nimistä, lääkemuodosta, vahvuuksista, kohde-eläin lajeista, antoreitistä, myyntiluvan haltijasta jäsenvaltioissa

Jäsenvaltio (EU/ETA)	Myyntiluvan haltija	Kauppanimi	Vahvuus	Lääkemuoto	Kohde- eläin lajit	Antoreitti
Itävalta	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Ranska	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyyppi 1 (NT3-kanta) ja <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyyppi 2 (PO-, U3-, B4-, SZ II -kannat) ilmentävät ApxI toksinia min. 28.9 ELISA yksikköä/ml* ApxII toksinia min. 16.7 ELISA yksikköä/ml ApxIII toksinia min. 6.8 ELISA yksikköä/ml * Elisa yksikköä/ml laskettu serologisena titterinä immunisoitujen kanien seerumista	Injektioneste, suspensio	Sika	Lihakseen
Belgia	Ceva Santé Animale S.A/N.V. Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgia	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyyppi 1 (NT3-kanta) ja <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyyppi 2 (PO-, U3-, B4-, SZ II -kannat) ilmentävät ApxI toksinia min. 28.9 ELISA yksikköä/ml* ApxII toksinia min. 16.7 ELISA yksikköä/ml ApxIII toksinia min. 6.8 ELISA yksikköä/ml * Elisa yksikköä/ml laskettu serologisena titterinä immunisoitujen kanien seerumista	Injektioneste, suspensio	Sika	Lihakseen
Bulgaria	Ceva Animal Health Bulgaria ul. Elemag 26, vh.b, Et.1, Apt .1 Sofia -1113 Bulgaria	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyyppi 1 (NT3-kanta) ja <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyyppi 2 (PO-, U3-, B4-, SZ II -kannat) ilmentävät ApxI toksinia min. 28.9 ELISA yksikköä/ml* ApxII toksinia min. 16.7 ELISA yksikköä/ml ApxIII toksinia min. 6.8 ELISA yksikköä/ml * Elisa yksikköä/ml laskettu serologisena titterinä immunisoitujen kanien seerumista	Injektioneste, suspensio	Sika	Lihakseen

Jäsenvaltio (EU/ETA)	Myyntiluvan haltija	Kauppanimi	Vahvuus	Lääkemuoto	Kohde- eläin lajit	Antoreitti
Kroatia	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Ranska	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyyppi 1 (NT3-kanta) ja <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyyppi 2 (PO-, U3-, B4-, SZ II -kannat) ilmentävät ApxI toksiinia min. 28.9 ELISA yksikköä/ml* ApxII toksiinia min. 16.7 ELISA yksikköä/ml ApxIII toksiinia min. 6.8 ELISA yksikköä/ml * Elisa yksikköä/ml laskettu serologisena titterinä immunisoitujen kanien seerumista	Injektioneste, suspensio	Sika	Lihakseen
Kypros	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Ranska	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyyppi 1 (NT3-kanta) ja <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyyppi 2 (PO-, U3-, B4-, SZ II -kannat) ilmentävät ApxI toksiinia min. 28.9 ELISA yksikköä/ml* ApxII toksiinia min. 16.7 ELISA yksikköä/ml ApxIII toksiinia min. 6.8 ELISA yksikköä/ml * Elisa yksikköä/ml laskettu serologisena titterinä immunisoitujen kanien seerumista	Injektioneste, suspensio	Sika	Lihakseen
Tsekin tasavalta	Ceva Animal Health Slovakia, s.r.o. Račianska 153 831 53 Bratislava Slovakia	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyyppi 1 (NT3-kanta) ja <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyyppi 2 (PO-, U3-, B4-, SZ II -kannat) ilmentävät ApxI toksiinia min. 28.9 ELISA yksikköä/ml* ApxII toksiinia min. 16.7 ELISA yksikköä/ml ApxIII toksiinia min. 6.8 ELISA yksikköä/ml * Elisa yksikköä/ml laskettu serologisena titterinä immunisoitujen kanien seerumista	Injektioneste, suspensio	Sika	Lihakseen

Jäsenvaltio (EU/ETA)	Myyntiluvan haltija	Kauppanimi	Vahvuus	Lääkemuoto	Kohde- eläin lajit	Antoreitti
Viro	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne RANSKA	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyyppi 1 (NT3-kanta) ja <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyyppi 2 (PO-, U3-, B4-, SZ II -kannat) ilmentävät ApxI toksiinia min. 28.9 ELISA yksikköä/ml* ApxII toksiinia min. 16.7 ELISA yksikköä/ml ApxIII toksiinia min. 6.8 ELISA yksikköä/ml * Elisa yksikköä/ml laskettu serologisena titterinä immunisoitujen kanien seerumista	Injektioneste, suspensio	Sika	Lihakseen
Suomi	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Ranska	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyyppi 1 (NT3-kanta) ja <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyyppi 2 (PO-, U3-, B4-, SZ II -kannat) ilmentävät ApxI toksiinia min. 28.9 ELISA yksikköä/ml* ApxII toksiinia min. 16.7 ELISA yksikköä/ml ApxIII toksiinia min. 6.8 ELISA yksikköä/ml * Elisa yksikköä/ml laskettu serologisena titterinä immunisoitujen kanien seerumista	Injektioneste, suspensio	Sika	Lihakseen
Saksa	Ceva Tiergesundheit GmbH Kanzlerstr. 4 40472 Düsseldorf Saksa	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyyppi 1 (NT3-kanta) ja <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyyppi 2 (PO-, U3-, B4-, SZ II -kannat) ilmentävät ApxI toksiinia min. 28.9 ELISA yksikköä/ml* ApxII toksiinia min. 16.7 ELISA yksikköä/ml ApxIII toksiinia min. 6.8 ELISA yksikköä/ml * Elisa yksikköä/ml laskettu serologisena titterinä immunisoitujen kanien seerumista	Injektioneste, suspensio	Sika	Lihakseen

Jäsenvaltio (EU/ETA)	Myyntiluvan haltija	Kauppanimi	Vahvuus	Lääkemuoto	Kohde- eläin lajit	Antoreitti
Kreikka	Ceva Hellas LLC 15, Agiou Nikolaou str. 17455 ALIMOS Kreikka	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyyppi 1 (NT3-kanta) ja <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyyppi 2 (PO-, U3-, B4-, SZ II -kannat) ilmentävät ApxI toksiinia min. 28.9 ELISA yksikköä/ml* ApxII toksiinia min. 16.7 ELISA yksikköä/ml ApxIII toksiinia min. 6.8 ELISA yksikköä/ml * Elisa yksikköä/ml laskettu serologisena titterinä immunisoitujen kanien seerumista	Injektioneste, suspensio	Sika	Lihakseen
Unkari	CEVA-Phylaxia Veterinary Biologicals Co. Ltd Szállás u. 5. 1107 Budapest Unkari	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyyppi 1 (NT3-kanta) ja <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyyppi 2 (PO-, U3-, B4-, SZ II -kannat) ilmentävät ApxI toksiinia min. 28.9 ELISA yksikköä/ml* ApxII toksiinia min. 16.7 ELISA yksikköä/ml ApxIII toksiinia min. 6.8 ELISA yksikköä/ml * Elisa yksikköä/ml laskettu serologisena titterinä immunisoitujen kanien seerumista	Injektioneste, suspensio	Sika	Intramuscular injection
Islanti	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Ranska	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyyppi 1 (NT3-kanta) ja <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyyppi 2 (PO-, U3-, B4-, SZ II -kannat) ilmentävät ApxI toksiinia min. 28.9 ELISA yksikköä/ml* ApxII toksiinia min. 16.7 ELISA yksikköä/ml ApxIII toksiinia min. 6.8 ELISA yksikköä/ml * Elisa yksikköä/ml laskettu serologisena titterinä immunisoitujen kanien seerumista	Injektioneste, suspensio	Sika	Lihakseen

Jäsenvaltio (EU/ETA)	Myyntiluvan haltija	Kauppanimi	Vahvuus	Lääkemuoto	Kohde- eläin lajit	Antoreitti
Irlanti	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière, 33500 Libourne Ranska	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyyppi 1 (NT3-kanta) ja <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyyppi 2 (PO-, U3-, B4-, SZ II -kannat) ilmentävät ApxI toksiinia min. 28.9 ELISA yksikköä/ml* ApxII toksiinia min. 16.7 ELISA yksikköä/ml ApxIII toksiinia min. 6.8 ELISA yksikköä/ml * Elisa yksikköä/ml laskettu serologisena titterinä immunisoitujen kanien seerumista	Injektioneste, suspensio	Sika	Lihakseen
Italia	Ceva Salute Animale S.p.A. Viale Colleoni 15, 20864 Agrate Brianza (MB) Italia	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyyppi 1 (NT3-kanta) ja <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyyppi 2 (PO-, U3-, B4-, SZ II -kannat) ilmentävät ApxI toksiinia min. 28.9 ELISA yksikköä/ml* ApxII toksiinia min. 16.7 ELISA yksikköä/ml ApxIII toksiinia min. 6.8 ELISA yksikköä/ml * Elisa yksikköä/ml laskettu serologisena titterinä immunisoitujen kanien seerumista	Injektioneste, suspensio	Sika	Lihakseen
Latvia	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Ranska	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyyppi 1 (NT3-kanta) ja <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyyppi 2 (PO-, U3-, B4-, SZ II -kannat) ilmentävät ApxI toksiinia min. 28.9 ELISA yksikköä/ml* ApxII toksiinia min. 16.7 ELISA yksikköä/ml ApxIII toksiinia min. 6.8 ELISA yksikköä/ml * Elisa yksikköä/ml laskettu serologisena titterinä immunisoitujen kanien seerumista	Injektioneste, suspensio	Sika	Lihakseen

Jäsenvaltio (EU/ETA)	Myyntiluvan haltija	Kauppanimi	Vahvuus	Lääkemuoto	Kohde- eläin lajit	Antoreitti
Liettua	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Ranska	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyyppi 1 (NT3-kanta) ja <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyyppi 2 (PO-, U3-, B4-, SZ II -kannat) ilmentävät ApxI toksiinia min. 28.9 ELISA yksikköä/ml* ApxII toksiinia min. 16.7 ELISA yksikköä/ml ApxIII toksiinia min. 6.8 ELISA yksikköä/ml * Elisa yksikköä/ml laskettu serologisena titterinä immunisoitujen kanien seerumista	Injektioneste, suspensio	Sika	Lihakseen
Alankomaat	Ceva Sante Animale B.V. Tiendweg 8 c, 2670 AB Naaldwijk Alankomaat	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyyppi 1 (NT3-kanta) ja <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyyppi 2 (PO-, U3-, B4-, SZ II -kannat) ilmentävät ApxI toksiinia min. 28.9 ELISA yksikköä/ml* ApxII toksiinia min. 16.7 ELISA yksikköä/ml ApxIII toksiinia min. 6.8 ELISA yksikköä/ml * Elisa yksikköä/ml laskettu serologisena titterinä immunisoitujen kanien seerumista	Injektioneste, suspensio	Sika	Lihakseen
Puola	Ceva Animal Health Polska Sp. z o.o. ul. Okrzei 1A, 03-715 Warszawa Puola	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyyppi 1 (NT3-kanta) ja <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyyppi 2 (PO-, U3-, B4-, SZ II -kannat) ilmentävät ApxI toksiinia min. 28.9 ELISA yksikköä/ml* ApxII toksiinia min. 16.7 ELISA yksikköä/ml ApxIII toksiinia min. 6.8 ELISA yksikköä/ml * Elisa yksikköä/ml laskettu serologisena titterinä immunisoitujen kanien seerumista	Injektioneste, suspensio	Sika	Lihakseen

Jäsenvaltio (EU/ETA)	Myyntiluvan haltija	Kauppanimi	Vahvuus	Lääkemuoto	Kohde- eläin lajit	Antoreitti
Portugali	Ceva Saúde Animal Produtos Farmacéuticos e Imunológicos, Lda. Rua Doutor António Loureiro Borges 9/9A - 9ºA, Miraflores, 1495 – 131 Algès Portugali	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyyppi 1 (NT3-kanta) ja <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyyppi 2 (PO-, U3-, B4-, SZ II -kannat) ilmentävät ApxI toksiinia min. 28.9 ELISA yksikköä/ml* ApxII toksiinia min. 16.7 ELISA yksikköä/ml ApxIII toksiinia min. 6.8 ELISA yksikköä/ml * Elisa yksikköä/ml laskettu serologisena titterinä immunisoitujen kanien seerumista	Injektioneste, suspensio	Sika	Lihakseen
Romania	Ceva Santé Animale Romania Str. Chindiei nr. 5 Sector 4 040185 Bucharest Romania	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyyppi 1 (NT3-kanta) ja <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyyppi 2 (PO-, U3-, B4-, SZ II -kannat) ilmentävät ApxI toksiinia min. 28.9 ELISA yksikköä/ml* ApxII toksiinia min. 16.7 ELISA yksikköä/ml ApxIII toksiinia min. 6.8 ELISA yksikköä/ml * Elisa yksikköä/ml laskettu serologisena titterinä immunisoitujen kanien seerumista	Injektioneste, suspensio	Sika	Lihakseen
Slovakia	Ceva Animal Health Slovakia, s.r.o. Račianska 153 831 53 Bratislava Slovakia	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyyppi 1 (NT3-kanta) ja <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyyppi 2 (PO-, U3-, B4-, SZ II -kannat) ilmentävät ApxI toksiinia min. 28.9 ELISA yksikköä/ml* ApxII toksiinia min. 16.7 ELISA yksikköä/ml ApxIII toksiinia min. 6.8 ELISA yksikköä/ml * Elisa yksikköä/ml laskettu serologisena titterinä immunisoitujen kanien seerumista	Injektioneste, suspensio	Sika	Lihakseen

Jäsenvaltio (EU/ETA)	Myyntiluvan haltija	Kauppanimi	Vahvuus	Lääkemuoto	Kohde- eläin lajit	Antoreitti
Slovenia	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Ranska	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyyppi 1 (NT3-kanta) ja <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyyppi 2 (PO-, U3-, B4-, SZ II -kannat) ilmentävät ApxI toksiinia min. 28.9 ELISA yksikköä/ml* ApxII toksiinia min. 16.7 ELISA yksikköä/ml ApxIII toksiinia min. 6.8 ELISA yksikköä/ml * Elisa yksikköä/ml laskettu serologisena titterinä immunisoitujen kanien seerumista	Injektioneste, suspensio	Sika	Lihakseen
Ruotsi	Ceva Animal Health A.B. Annedalsvägen 9 227 64 Lund Ruotsi	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyyppi 1 (NT3-kanta) ja <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyyppi 2 (PO-, U3-, B4-, SZ II -kannat) ilmentävät ApxI toksiinia min. 28.9 ELISA yksikköä/ml* ApxII toksiinia min. 16.7 ELISA yksikköä/ml ApxIII toksiinia min. 6.8 ELISA yksikköä/ml * Elisa yksikköä/ml laskettu serologisena titterinä immunisoitujen kanien seerumista	Injektioneste, suspensio	Sika	Lihakseen
Iso-Britannia	Ceva Animal Health Ltd Unit 3, Anglo Office Park, White Lion Road Amersham, Bucks HP7 9FB Iso-Britannia	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyyppi 1 (NT3-kanta) ja <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotyyppi 2 (PO-, U3-, B4-, SZ II -kannat) ilmentävät ApxI toksiinia min. 28.9 ELISA yksikköä/ml* ApxII toksiinia min. 16.7 ELISA yksikköä/ml ApxIII toksiinia min. 6.8 ELISA yksikköä/ml * Elisa yksikköä/ml laskettu serologisena titterinä immunisoitujen kanien seerumista	Injektioneste, suspensio	Sika	Lihakseen

Liite II

**Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntiluvan
myöntämiselle sioille annettavaa Coglapix-
injektiosuspensiota varten**

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee sioille annettavaa Coglapix-injektiosuspensiota (ks. liite I)

1. Johdanto

Sioille tarkoitettu Coglapix-injektiosuspensio (jäljempänä Coglapix) on inaktivoitu bakteerirokote sikojen aktinobasilloosia vastaan. Rokote sisältää viisi formaldehydillä inaktivoitua *Actinobacillus pleuropneumoniae* -kantaa. Kannat kuuluvat serotyypin 1 tai serotyypin 2 ryhmiin. Rokote toimitetaan moniannosastiassa suspensiona injektiota varten. Se sisältää alumiinihydroksidipohjaista adjuvanttia. Rokote on tarkoitettu sikojen aktiiviseen immunisaatioon *A. pleuropneumoniae* -bakteerin serotyypin 1 ja 2 aiheuttamaa pleuropneumoniaa vastaan, ja sillä vähennetään sairauden aiheuttamia klinisiä oireita ja keuhkoleesioita. Rokotusohjelma on kaksi annosta eläimille seitsemän viikon iästä lähtien siten, että kahden annoksen välillä pidetään kolmen viikon tauko. Immunitetti muodostuu 21 vuorokautta toisen rokotuksen jälkeen. Immunitetti kestää 16 viikkoa toisen rokotuksen jälkeen.

Myyntiluvan haltija Ceva-Phylaxia Veterinary Biologicals Co. Ltd. toimitti Unkarin myöntämän myyntiluvan vastavuoroista tunnustamista koskevan hakemuksen direktiivin 2001/82/EY 32 artiklan mukaisesti. Unkari oli tunnustamismenettelyn vertailujäsenvaltio, ja asianomaisia jäsenvaltioita olivat Alankomaat, Belgia, Bulgaria, Irlanti, Islanti, Italia, Itävalta, Kreikka, Kroatia, Kypros, Latvia, Liettua, Portugali, Puola, Romania, Ruotsi, Saksa, Slovakia, Slovenia, Suomi, Tšekin tasavalta, Viro ja Yhdistynyt kuningaskunta.

Tunnustamismenettelyn aikana käyttöaiheen neljästä alkuperäisestä klinisestä parametrasta (sairauden aiheuttamat kliniset oireet, kuolema, keuhkoleesiot ja infektiot) jäi jäljelle vain kaksi eli klinisten oireiden ja keuhkoleesioiden vähentäminen (kumpikin näistä on mainittu Euroopan farmakopean (Ph. Eur.) monografiassa 04/2013:1360, Porcine Actinobacillosis Vaccines (inactivated)).

Tunnustamismenettelyn aikana asianomainen jäsenvaltio Italia katsoi, että Coglapix saattaa aiheuttaa vakavan riskin eläinten terveydelle. Italia katsoi, että (i) keuhkoleesioiden vähenemisen ja klinisten oireiden vähenemisen välistä korrelaatiota ei ole osoitettu riittävällä tavalla, (ii) rokotteen hyötyä käytännön olosuhteissa (keuhkoleesioiden vähenemisestä ja klinisten oireiden vähenemisestä johtuva painonlaskun väheneminen rokotetuilla eläimillä) ei ole osoitettu ja (iii) immunitettitutkimusten aikana saatiin epä johdonmukaisia tuloksia. Näitä ongelmia ei saatu ratkaistua, joten asia saatettiin direktiivin 2001/82/EY 33 artiklan 1 kohdan nojalla keskinäisen tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmän (eläinlääkkeet) (CMD(v)) käsiteltäväksi. Koska Italian esittämät ongelmat jäivät ratkaisematta, jäsenvaltiot eivät päässeet yksimielisyyteen Coglapixin tehosta ja asia siirrettiin eläinlääkekomitealle 24. lokakuuta 2014 direktiivin 2001/82/EY 33 artiklan 4 kohdan mukaisesti.

Eläinlääkekomiteaa pyydettiin tarkastelemaan saatavissa olevia Coglapixin tehoa tukevia tietoja ja toteamaan, voiko kyseinen eläinlääke aiheuttaa vakavan riskin eläinten terveydelle.

2. Toimitettujen tietojen arviointi

Tehoa koskevat tiedot

Myyntiluvan haltija toimitti ilmoitetun tehon tueksi tiedot 12 laboratoriotutkimuksesta ja kolmesta kenttätutkimuksesta. Rokotteen immunogeenisuus osoittamiseksi tehtiin kuusi tehoa koskevaa laboratoriotutkimusta, jotka olivat laadultaan ja tutkimusasetelmaltaan hyväksyttävät. Tutkimuksissa määritettiin immunitetin alkua ja kesto ja täytettiin Euroopan farmakopean monografian 04/2013:1360 vaatimukset. Myyntiluvan haltija arvioi immunitetin alkua kahdessa tutkimuksessa ja immunitetin kestoa neljässä tutkimuksessa käyttämällä rokotteen sisältämän *A. pleuropneumoniae*-bakteerin kummankin serotyypin (1 ja 2) hyväksyttäviä altistuskantoja. Näissä tutkimuksissa rokotetuilla

eläimillä esiintyi vähemmän sikojen pleuropneumonialle tyypillisiä klinisiä oireita (hengenhädistystä, yskää ja oksentelua) ja mikro-organismin aiheuttamaan infektiin liittyviä keuhkoleesioita kuin verrokeilla.

Myyntiluvan haltija toimitti vielä kuusi laboratoriotutkimusta, mutta ne oli tehty Coglapixin myyntilupaa varten EU:n ulkopuolisessa maassa ja jotkin elementit eivät täyttäneet Euroopan farmakopean monografian 1360 vaatimuksia. Suurin ero oli, että näissä tutkimuksissa käytetyn rokote-erän antigeenipitoisuus oli suurempi kuin EU:n markkinoille ehdotettu vähimmäispitoisuus.

Kolmessa kenttätutkimuksessa ei havaittu merkitseviä eroja kuolleisuudessa ja keuhkoleesioasteissa rokotetun ja verrokkiryhmän välillä, mutta altistuminen *A. pleuropneumoniae* -bakteerille oli vähäistä yhdessä merkitsevässä kenttätutkimuksessa.

Käyttöaiheen rajaaminen kahteen kliniseen parametriin edellytti kahden jäljelle jääneen parametrin merkitsevyyden osoittamista rokotettujen ja verrokkieläinten välillä. Vaikka myyntiluvan haltijan perustelut aiheen monimutkaisuudesta ja ilmenneistä teknisistä ongelmista hyväksyttiin, nousi esiin tärkeä kysymys siitä, voiko yhdessä tutkimuksessa merkitseväksi osoitettu parametri riittää poistamaan samojen parametrin ei-merkitsevyyden ei-merkitsevässä tutkimuksessa. Myyntiluvan haltijan esittämien viimeisten 15 vuoden myyntilukujen ei katsottu tukevan väitteitä riittävästi. Lisäksi määräaikaisista turvallisuuskatsauksista kerättyjä tietoja pidettiin ainoastaan tukevin, eivätkä ne vahvistaneet väitteitä. Siksi myyntiluvan haltijaa pyydettiin osoittamaan, että joissakin tehoa koskevista laboratoriotutkimuksissa osoitettu klinisten oireiden merkitsevyys riittää kumoamaan saman parametrin ei-merkitsevyyden ei-merkitsevissä tehoa koskevista laboratoriotutkimuksissa.

Myyntiluvan haltija esitti kaikkien laboratoriotutkimusten tulokset tehoa koskevien väitteiden tueksi. Lisäksi toimitettiin katsaus tilastollisista analyyseistä, joilla osoitettiin, että klinisten oireiden ja keuhkoleesioiden vähenemisessä oli merkitseviä eroja rokotettujen ja verrokkieläinten välillä. Käsiteltävänä oli myös isoja kysymyksiä, jotka liittyivät *A. pleuropneumoniae* -infektioiden monimutkaiseen luonteeseen ja Euroopan farmakopean vaatimusten noudattamiseen. Erityistä huomiota kiinnitettiin yhdistelmäanalyyysiin, jossa otoskoko oli pieni, ja ensisijaisen tehoparametrin mittaamiseen yleisillä klinisillä pisteytyksillä. Eläinlääkekomitea katsoi, että vaikka tyypillisiä klinisiä oireita ja keuhkoleesioita ei esiintynyt rokotetuilla eläimillä merkitsevästi vähemmän kuin verrokeilla kaikissa tehoa koskevista laboratoriotutkimuksissa, rokotteen yleiset tehoa koskevat tulokset tukivat keuhkoleesioiden ja klinisten oireiden vähenemistä. Siksi valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen asianmukaisia kohtia on muutettava siten, että tämä johtopäätös käy selvästi ilmi.

Keuhkoleesioiden vähenemisen ja klinisten oireiden vähenemisen välinen korrelaatio

Vaikka myönteinen korrelaatio keuhkoleesioiden vähenemisen ja klinisten oireiden vähenemisen välillä rokottamisen seurauksena on ennustettavissa, tämän korrelaation suuruusluokkaa on mahdotonta arvioida. Myyntiluvan haltijaa pyydettiin vahvistamaan kirjallisesti, että tilastollisessa analyysissä käytettiin oleellisten tutkimusten tuloksia, ja vakuuttamaan, että käytetty tietojen analysointimenetelmä oli riittävä, sekä, jos mahdollista, toimittamaan meta-analyysi kaikista eri tutkimuksista saaduista tuloksista.

Myyntiluvan haltija vahvisti, että tilastollisissa analyyseissä, joilla pyrittiin osoittamaan keuhkoleesioiden vähenemisen ja klinisten oireiden vähenemisen välinen korrelaatio, käytettiin kaikkien oleellisten tutkimusten (12 altistustutkimuksen, joista kuusi koski toista serotyyppiä ja kuusi toista) tuloksia. Myyntiluvan haltija selvensi, että tietojen analysoinnissa käytettiin inferentiaalista tilastotiedettä, ja käsitteli käytetyn menetelmän asiaankuuluvuutta. Lisäksi vahvistettiin, että muuttujien normitusta sovellettiin. Yksityiskohtaisia tilastotietoja toimitettiin kustakin serotyyppistä tukemaan positiivisen suhteen laajuutta kyseisten kahden mitan välillä. Koska korrelaatiokerroin oli hyvin merkitsevä jokaisessa tapauksessa, myyntiluvan haltija totesi, että on hyvin epätodennäköistä,

että kliinisten ja keuhkoleesiopisteiden välillä havaittu suhde johtuisi sattumasta. P-arvo on alle 0,0001 eli väärän positiivisen korrelaation todennäköisyys on alle 0,01 prosenttia. Myyntiluvan haltija vahvisti, että eri tutkimuksista saatujen tulosten meta-analyysi on toimitettu.

Tehoa koskevien tutkimusten tuloksia tarkasteltaessa nousi esiin vielä yksi huolenaihe, joka koski kokeissa käytettyjen rokote-erien yhdenmukaisuutta. Esitettiin, että tehoa koskevissa tutkimuksissa havaittu tulosten vaihtelu korreloi kokeissa käytettyjen rokote-erien laadun kanssa ja että erissä, joiden teho oli liian pieni, ei ollut riittävästi antigeenia. Lisäksi valmiin tuotteen koostumus asetettiin kyseenalaiseksi antigeenin tai muiden ainesosien pitoisuuden osalta.

Myyntiluvan haltija vahvisti, että erät oli valmistettu yhdenmukaisen valmistusprosessin mukaisesti noudattamalla EU:n hyvää valmistustapaa ja että niiden laatu oli riittävä kliinisiä kokeita varten. Vastauksen tueksi toimitettiin kahden erän vapauttamispöytäkirja, joista kävi ilmi, että koostumus oli yhdenmukainen mikrobien määrän osalta. Nämä erät oli testattu vaatimusten mukaisesti, kun valmiste hyväksyttiin alun perin Unkarissa. Myyntiluvan haltija vahvisti kuitenkin, että testi uusittiin tunnustamismenettelyn aikana sovittujen lopputuotteen laatuvaatimusten mukaisesti, ja rokote-erät vastasivat laatuvaatimuksia. Myyntiluvan haltija vahvisti, että EU:n markkinoille tulevat kaupalliset erät valmistetaan kiinteiden tavoitteiden mukaisesti ja niitä kontrolloidaan tunnustamismenettelyn aikana sovittujen lopputuotteen laatuvaatimusten mukaisesti. Myyntiluvan haltija selvitti myös joitakin epäjohtomukaisia tietoja, joita saatiin kahden rokotteen eräpöytäkirjojen vertailevasta analyysistä.

Eläinlääkekomitea totesi, että myyntiluvan haltija on toimittanut hyväksyttävät todisteet siitä, että Coglapixia valmistetaan hyväksyttävän laatustandardin mukaisesti ja testataan hyväksyttävän erän voimakkuustestin mukaisesti ja että kliinisten oireiden ilmaantuminen korreloi keuhkoleesioiden esiintymisen kanssa.

Rokotteen teho käytännön olosuhteissa

Saatavana olevista tehoa koskevista laboratoriotutkimuksista saatiin tuskin mitään näyttöä rokotteen mitatusta vaikutuksesta painonnousuun. Viisi tutkimusta koski serotyyppiä 1 ja 2, ja kolmesta näistä saatiin ei-merkittäviä tuloksia. Kenttätutkimukset eivät ole vastanneet laboratorio-olosuhteissa saatuja tuloksia, ja rokotteen hyötyyn käytännön olosuhteissa liittyi huolenaiheita.

Siksi myyntiluvan haltijaa pyydettiin tukemaan päätelmää siitä, että rokotteen teho käytännön olosuhteissa on osoitettu riittävästi. Myyntiluvan haltijaa pyydettiin toimittamaan näyttöä siitä, että keuhkoleesioiden ja kliinisten oireiden väheneminen vähentäisi painonlaskua rokotetuilla eläimillä enemmän kuin verrokeilla. Lisäksi myyntiluvan haltijaa pyydettiin kommentoimaan, voiko kahdessa laboratoriotutkimuksessa (jotka koskivat vaikutusta painonnousuun) osoitettu (serotyyppiä 1 ja 2) tulosten merkitsevyys kumota tulosten ei-merkitsevyyden kolmessa ei-merkitsevässä laboratoriotutkimuksessa.

Myyntiluvan haltija selitti, että myönteinen vaikutus kliinisiin oireisiin ja keuhkoleesioihin suojaa ainakin osittain *A. pleuropneumoniae* -infektoiden aiheuttamalta painonnousun vähenemiseltä. Myyntiluvan haltija selvensi, että rokotteen teho kenttäolosuhteissa on osoitettu vain osittain ja että oleellisten tietojen puute voidaan ilmoittaa valmisteyhteenvedossa.

Valmisteyhteenvedon kohtaan 5 Immunologiset ominaisuudet lisätty lause ilmaisee kenttätutkimuksista saatujen tietojen puutteen. Teho osoitettiin laboratorio-olosuhteissa, mutta ei kenttäolosuhteissa. Katsottiin myös, että käyttöaihe on hyväksyttävä, kun huomioidaan rokotteen käyttötarkoitus ja laboratoriotutkimuksista saadut tiedot.

Immunitetin kesto

Coglapix-rokotteen tehon arvioinnin perusteella viikolla 16 ja viikolla 24 tehtyjen altistustutkimusten tulokset osoittivat immunitetin kestoksi serotyypin 1 ja 2 osalta 16 viikkoa rokotuksen jälkeen.

3. Hyöty-riskiarviointi

Hyötyjen arviointi

Coglapix on tarkoitettu sikojen aktiiviseen immunisaatioon *A. pleuropneumoniae* -bakteerin serotyypin 1 ja 2 aiheuttamaa pleuropneumoniaa vastaan. Sikojen rokottaminen vähentää sairauden aiheuttamia kliinisiä oireita ja keuhkoleesioita, mikä vähentää mikrobilääkehoidon tarvetta ja lisää käytettävissä olevia hoitokeinoja, joilla voidaan ehkäistä *A. pleuropneumoniae* -bakteerin serotyypin 1 ja 2 aiheuttamaa keuhkokuumetta. Terveiden rokotettujen sikojen kasvunopeus on oletettavasti muita parempi, vaikka tätä ei osoitettukaan kenttäolosuhteissa.

Riskien arviointi

Laatua ja turvallisuutta ei arvioitu tässä lausuntomenettelyssä, koska vertailujäsenvaltio ei ollut ilmoittanut mistään huolenaiheesta.

Tämä menettely aloitettiin, koska rokotteen tehoon liittyi huolenaiheita. Tehoa koskevissa laboratoriotutkimuksissa on osoitettu, että sikojen rokottaminen Coglapix-rokotteella vähentää sairauden aiheuttamia kliinisiä oireita ja keuhkoleesioita, mutta tulosten tilastolliseen merkitsevyyteen liittyy vielä epävarmuutta. Siksi valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen kyseisiä kohtia on muutettava siten, että tämä käy ilmi (ks. liite III).

Hyöty-riskisuhteen arviointi

Rokotteen tehoon liittyvää huolta arvioitiin, ja katsottiin, että Coglapix tekee siat todennäköisesti vastustuskykyisiksi ja auttaa kontrolloimaan *A. pleuropneumoniae* -bakteerin serotyypin 1 ja 2 aiheuttamaa pleuropneumoniaa vähentämällä sairauden aiheuttamia kliinisiä oireita ja keuhkoleesioita.

Johtopäätökset hyöty-riskisuhteesta

Hyöty-riskisuhde on myönteinen menettelyssä ilmaistuista huolenaiheista esitettyjen tietojen perusteella. Eläinlääkekomitea totesi, että Italian esittämät huolenaiheet eivät estä myyntilupien myöntämistä Coglapixille, ja suositteli valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen asiaankuuluvien kohtien muuttamista (ks. liite III).

Perusteet myyntilupien myöntämiselle sioille annettavaa Coglapix-injektiosuspensiota varten

Arvioituaan kaikki toimitetut tiedot eläinlääkekomitea katsoi seuraavaa:

- Tämä menettely aloitettiin, koska rokotteen tehoon liittyi huolenaiheita. Coglapix on tarkoitettu sikojen aktiiviseen immunisaatioon *A. pleuropneumoniae* -bakteerin serotyypin 1 ja 2 aiheuttamaa pleuropneumoniaa vastaan. Sairauden aiheuttamien kliinisten oireiden ja keuhkoleesioiden väheneminen on osoitettu laboratoriotutkimuksissa.

Siksi eläinlääkekomitea suositteli myyntilupien myöntämistä liitteessä I tarkoitetuille eläinlääkkeille ja vertailujäsenvaltion valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen muuttamista. Vertailujäsenvaltion valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen muutetut kohdat ovat liitteessä III.

Liite III

Valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen tiettyihin kohtiin tehtävät lisäykset

Voimassa olevat valmisteyhteenvedot, merkitsemiset ja pakkausseloste ovat lopullisia versioita koordinoitiryhmän menettelyssä sovituin lisäyksin:

Lisää seuraava teksti tuotetietojen tiettyihin kohtiin:

Valmisteyhteenvedo

4.2 Käyttöaiheet kohde-eläinlajeittain

Sikojen aktiiviseen immunisaatioon hillitsemään *Actinobacillus pleuropneumoniae* -bakteerin serotyyppien 1 ja 2 aiheuttamaa keuhko- ja keuhkokalvontulehdusta (pleuropneumonia), sairauteen liittyvien kliinisten merkkien ja keuhkoleesioiden vähentämiseksi.

Immunitetin alkaminen: 21 vuorokautta toisen rokotuksen jälkeen.

Immunitetin kesto: 16 viikkoa toisen rokotuksen jälkeen.

5. IMMUNOLOGISET OMINAISUUDET

Farmakoterapeuttinen ryhmä: *Actinobacillus*-/Haemophilus-rokote.

ATCvet-koodi: QI09AB07

Rokote sisältää inaktivoitua *Actinobacillus pleuropneumoniae* -bakteeria. Yksi annos sisältää yhteensä 20×10^9 inaktivoitua bakteeria.

NT3-kanta on serotyyppiä 1 ja ilmentää Apx I:tä, kun taas SZ II-, PO-, U3- ja B4-kannat ovat serotyyppiä 2 ja ilmentävät Apx III:a. Kaikki kannat ilmentävät myös Apx II:ta.

Rokotetuille sioille muodostuu aktiivinen immunitetti *Actinobacillus pleuropneumoniae* -bakteerin serotyypin 1 tai 2 aiheuttamaa sairautta vastaan. Teho on osoitettu laboratorio- mutta ei kenttäolosuhteissa.

.....

Pakkausseloste:

4. KÄYTTÖAIHEET

Sikojen aktiiviseen immunisaatioon hillitsemään *Actinobacillus pleuropneumoniae* -bakteerin serotyyppien 1 ja 2 aiheuttamaa keuhko- ja keuhkokalvontulehdusta (pleuropneumonia), sairauteen liittyvien kliinisten merkkien ja keuhkoleesioiden vähentämiseksi.

Immunitetin alkaminen: 21 vuorokautta toisen rokotuksen jälkeen.

Immunitetin kesto: 16 viikkoa toisen rokotuksen jälkeen.

15. MUUT TIEDOT

Farmakoterapeuttinen ryhmä: *Actinobacillus*-/Haemophilus-rokote.

ATCvet-koodi: QI09AB07

Rokote sisältää inaktivoitua *Actinobacillus pleuropneumoniae* -bakteeria. Yksi annos sisältää yhteensä 20×10^9 inaktivoitua bakteeria.

NT3-kanta on serotyyppiä 1 ja ilmentää Apx I:tä, kun taas SZ II-, PO-, U3- ja B4-kannat ovat serotyyppiä 2 ja ilmentävät Apx-III:a. Kaikki kannat ilmentävät myös Apx-II:ta.

Rokotetuille sioille muodostuu aktiivinen immuniteetti *Actinobacillus pleuropneumoniae* -bakteerin serotyypin 1 tai 2 aiheuttamaa sairautta vastaan. Teho on osoitettu laboratorio- mutta ei kenttäolosuhteissa.

.....