

Prilog I

Popis naziva, farmaceutskih oblika, jačine veterinarskih medicinskih proizvoda, životinjskih vrsta, način primjene lijeka, vlasnik prava za plasman na tržište u državama članicama

Država članica (EU/EEA)	Vlasnik prava za plasman na tržište	Naziv proizvoda	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjske vrste	Način primjene lijeka
Austrija	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Francuska	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 1 (soj NT3) i <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 2 (sojevi PO, U3, B4, SZ II) ispoljavaju ApxI anatoksin min. 28.9 ELISA jedinica/ml* ApxII anatoksin min. 16.7 ELISA jedinica/ml ApxIII anatoksin min. 6.8 ELISA jedinica/ml * Elisa jedinica/ml je izračunala serološki titar u serumima imuniziranih kunića	Suspencija za injekciju	Svinje	Intramuskularna injekcija
Belgija	Ceva Santé Animale S.A/N.V. Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgija	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 1 (soj NT3) i <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 2 (sojevi PO, U3, B4, SZ II) ispoljavaju ApxI anatoksin min. 28.9 ELISA jedinica/ml* ApxII anatoksin min. 16.7 ELISA jedinica/ml ApxIII anatoksin min. 6.8 ELISA jedinica/ml * Elisa jedinica/ml je izračunala serološki titar u serumima imuniziranih kunića	Suspencija za injekciju	Svinje	Intramuskularna injekcija

Bugarska	Ceva Animal Health Bulgaria ul. Elemag 26, vh.b, Et.1, Apt .1 Sofia -1113 Bugarska	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 1 (soj NT3) i <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 2 (sojevi PO, U3, B4, SZ II) ispoljavaju ApxI anatoksin min. 28.9 ELISA jedinica/ml* ApxII anatoksin min. 16.7 ELISA jedinica/ml ApxIII anatoksin min. 6.8 ELISA jedinica/ml * Elisa jedinica/ml je izračunala serološki titar u serumima imuniziranih kunića	Suspenzija za injekciju	Svinje	Intramuskularna injekcija
Hrvatska	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Francuska	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 1 (soj NT3) i <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 2 (sojevi PO, U3, B4, SZ II) ispoljavaju ApxI anatoksin min. 28.9 ELISA jedinica/ml* ApxII anatoksin min. 16.7 ELISA jedinica/ml ApxIII anatoksin min. 6.8 ELISA jedinica/ml * Elisa jedinica/ml je izračunala serološki titar u serumima imuniziranih kunića	Suspenzija za injekciju	Svinje	Intramuskularna injekcija
Cipar	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Francuska	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 1 (soj NT3) i <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 2 (sojevi PO, U3, B4, SZ II) ispoljavaju ApxI anatoksin min. 28.9 ELISA jedinica/ml* ApxII anatoksin min. 16.7 ELISA jedinica/ml ApxIII anatoksin min. 6.8 ELISA jedinica/ml * Elisa jedinica/ml je izračunala serološki titar u serumima imuniziranih kunića	Suspenzija za injekciju	Svinje	Intramuskularna injekcija

Republika Češka	Ceva Animal Health Slovakia, s.r.o. Račianska 153 831 53 Bratislava Slovačka	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 1 (soj NT3) i <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 2 (sojevi PO, U3, B4, SZ II) ispoljavaju ApxI anatoksin min. 28.9 ELISA jedinica/ml* ApxII anatoksin min. 16.7 ELISA jedinica/ml ApxIII anatoksin min. 6.8 ELISA jedinica/ml * Elisa jedinica/ml je izračunala serološki titar u serumima imuniziranih kunića	Suspenzija za injekciju	Svinje	Intramuskularna injekcija
Estonija	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Francuska	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 1 (soj NT3) i <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 2 (sojevi PO, U3, B4, SZ II) ispoljavaju ApxI anatoksin min. 28.9 ELISA jedinica/ml* ApxII anatoksin min. 16.7 ELISA jedinica/ml ApxIII anatoksin min. 6.8 ELISA jedinica/ml * Elisa jedinica/ml je izračunala serološki titar u serumima imuniziranih kunića	Suspenzija za injekciju	Svinje	Intramuskularna injekcija
Finska	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Francuska	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 1 (soj NT3) i <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 2 (sojevi PO, U3, B4, SZ II) ispoljavaju ApxI anatoksin min. 28.9 ELISA jedinica/ml* ApxII anatoksin min. 16.7 ELISA jedinica/ml ApxIII anatoksin min. 6.8 ELISA jedinica/ml * Elisa jedinica/ml je izračunala serološki titar u serumima imuniziranih kunića	Suspenzija za injekciju	Svinje	Intramuskularna injekcija

Njemačka	Ceva Tiergesundheit GmbH Kanzlerstr. 4 40472 Düsseldorf Njemačka	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 1 (soj NT3) i <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 2 (sojevi PO, U3, B4, SZ II) ispoljavaju ApxI anatoksin min. 28.9 ELISA jedinica/ml* ApxII anatoksin min. 16.7 ELISA jedinica/ml ApxIII anatoksin min. 6.8 ELISA jedinica/ml * Elisa jedinica/ml je izračunala serološki titar u serumima imuniziranih kunića	Suspenzija za injekciju	Svinje	Intramuskularna injekcija
Grčka	Ceva Hellas LLC 15, Agiou Nikolaou str. 17455 ALIMOS Grčka	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 1 (soj NT3) i <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 2 (sojevi PO, U3, B4, SZ II) ispoljavaju ApxI anatoksin min. 28.9 ELISA jedinica/ml* ApxII anatoksin min. 16.7 ELISA jedinica/ml ApxIII anatoksin min. 6.8 ELISA jedinica/ml * Elisa jedinica/ml je izračunala serološki titar u serumima imuniziranih kunića	Suspenzija za injekciju	Svinje	Intramuskularna injekcija
Mađarska	CEVA-Phylaxia Veterinary Biologicals Co. Ltd Szállás u. 5. 1107 Budapest Mađarska	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 1 (soj NT3) i <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 2 (sojevi PO, U3, B4, SZ II) ispoljavaju ApxI anatoksin min. 28.9 ELISA jedinica/ml* ApxII anatoksin min. 16.7 ELISA jedinica/ml ApxIII anatoksin min. 6.8 ELISA jedinica/ml * Elisa jedinica/ml je izračunala serološki titar u serumima imuniziranih kunića	Suspenzija za injekciju	Svinje	Intramuskularna injekcija

Island	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Francuska	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 1 (soj NT3) i <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 2 (sojevi PO, U3, B4, SZ II) ispoljavaju ApxI anatoksin min. 28.9 ELISA jedinica/ml* ApxII anatoksin min. 16.7 ELISA jedinica/ml ApxIII anatoksin min. 6.8 ELISA jedinica/ml * Elisa jedinica/ml je izračunala serološki titar u serumima imuniziranih kunića	Suspenzija za injekciju	Svinje	Intramuskularna injekcija
Irska	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière, 33500 Libourne Francuska	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 1 (soj NT3) i <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 2 (sojevi PO, U3, B4, SZ II) ispoljavaju ApxI anatoksin min. 28.9 ELISA jedinica/ml* ApxII anatoksin min. 16.7 ELISA jedinica/ml ApxIII anatoksin min. 6.8 ELISA jedinica/ml * Elisa jedinica/ml je izračunala serološki titar u serumima imuniziranih kunića	Suspenzija za injekciju	Svinje	Intramuskularna injekcija
Italija	Ceva Salute Animale S.p.A. Viale Colleoni 15, 20864 Agrate Brianza (MB) Italija	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 1 (soj NT3) i <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 2 (sojevi PO, U3, B4, SZ II) ispoljavaju ApxI anatoksin min. 28.9 ELISA jedinica/ml* ApxII anatoksin min. 16.7 ELISA jedinica/ml ApxIII anatoksin min. 6.8 ELISA jedinica/ml * Elisa jedinica/ml je izračunala serološki titar u serumima imuniziranih kunića	Suspenzija za injekciju	Svinje	Intramuskularna injekcija

Latvija	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Francuska	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 1 (soj NT3) i <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 2 (sojevi PO, U3, B4, SZ II) ispoljavaju ApxI anatoksin min. 28.9 ELISA jedinica/ml* ApxII anatoksin min. 16.7 ELISA jedinica/ml ApxIII anatoksin min. 6.8 ELISA jedinica/ml * Elisa jedinica/ml je izračunala serološki titar u serumima imuniziranih kunića	Suspenzija za injekciju	Svinje	Intramuskularna injekcija
Litva	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Francuska	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 1 (soj NT3) i <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 2 (sojevi PO, U3, B4, SZ II) ispoljavaju ApxI anatoksin min. 28.9 ELISA jedinica/ml* ApxII anatoksin min. 16.7 ELISA jedinica/ml ApxIII anatoksin min. 6.8 ELISA jedinica/ml * Elisa jedinica/ml je izračunala serološki titar u serumima imuniziranih kunića	Suspenzija za injekciju	Svinje	Intramuskularna injekcija
Nizozemska	Ceva Sante Animale B.V. Tiendweg 8 c, 2670 AB Naaldwijk Nizozemska	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 1 (soj NT3) i <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 2 (sojevi PO, U3, B4, SZ II) ispoljavaju ApxI anatoksin min. 28.9 ELISA jedinica/ml* ApxII anatoksin min. 16.7 ELISA jedinica/ml ApxIII anatoksin min. 6.8 ELISA jedinica/ml * Elisa jedinica/ml je izračunala serološki titar u serumima imuniziranih kunića	Suspenzija za injekciju	Svinje	Intramuskularna injekcija

Poljska	Ceva Animal Health Polska Sp. z o.o. ul. Okrzei 1A, 03-715 Warszawa Poljska	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 1 (soj NT3) i <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 2 (sojevi PO, U3, B4, SZ II) ispoljavaju ApxI anatoksin min. 28.9 ELISA jedinica/ml* ApxII anatoksin min. 16.7 ELISA jedinica/ml ApxIII anatoksin min. 6.8 ELISA jedinica/ml * Elisa jedinica/ml je izračunala serološki titar u serumima imuniziranih kunića	Suspenzija za injekciju	Svinje	Intramuskularna injekcija
Portugal	Ceva Saúde Animal Produtos Farmacêuticos e Imunológicos, Lda. Rua Doutor António Loureiro Borges 9/9A - 9ºA, Miraflores, 1495 – 131 Algès Portugal	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 1 (soj NT3) i <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 2 (sojevi PO, U3, B4, SZ II) ispoljavaju ApxI anatoksin min. 28.9 ELISA jedinica/ml* ApxII anatoksin min. 16.7 ELISA jedinica/ml ApxIII anatoksin min. 6.8 ELISA jedinica/ml * Elisa jedinica/ml je izračunala serološki titar u serumima imuniziranih kunića	Suspenzija za injekciju	Svinje	Intramuskularna injekcija
Rumunjska	Ceva Santé Animale Romania Str. Chindiei nr. 5 Sector 4 040185 Bucharest Rumunjska	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 1 (soj NT3) i <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 2 (sojevi PO, U3, B4, SZ II) ispoljavaju ApxI anatoksin min. 28.9 ELISA jedinica/ml* ApxII anatoksin min. 16.7 ELISA jedinica/ml ApxIII anatoksin min. 6.8 ELISA jedinica/ml * Elisa jedinica/ml je izračunala serološki titar u serumima imuniziranih kunića	Suspenzija za injekciju	Svinje	Intramuskularna injekcija

Slovačka	Ceva Animal Health Slovakia, s.r.o. Račianska 153 831 53 Bratislava Slovačka	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 1 (soj NT3) i <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 2 (sojevi PO, U3, B4, SZ II) ispoljavaju ApxI anatoksin min. 28.9 ELISA jedinica/ml* ApxII anatoksin min. 16.7 ELISA jedinica/ml ApxIII anatoksin min. 6.8 ELISA jedinica/ml * Elisa jedinica/ml je izračunala serološki titar u serumima imuniziranih kunića	Suspenzija za injekciju	Svinje	Intramuskularna injekcija
Slovenija	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Francuska	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 1 (soj NT3) i <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 2 (sojevi PO, U3, B4, SZ II) ispoljavaju ApxI anatoksin min. 28.9 ELISA jedinica/ml* ApxII anatoksin min. 16.7 ELISA jedinica/ml ApxIII anatoksin min. 6.8 ELISA jedinica/ml * Elisa jedinica/ml je izračunala serološki titar u serumima imuniziranih kunića	Suspenzija za injekciju	Svinje	Intramuskularna injekcija
Švedska	Ceva Animal Health A.B. Annedalsvägen 9 227 64 Lund Švedska	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 1 (soj NT3) i <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 2 (sojevi PO, U3, B4, SZ II) ispoljavaju ApxI anatoksin min. 28.9 ELISA jedinica/ml* ApxII anatoksin min. 16.7 ELISA jedinica/ml ApxIII anatoksin min. 6.8 ELISA jedinica/ml * Elisa jedinica/ml je izračunala serološki titar u serumima imuniziranih kunića	Suspenzija za injekciju	Svinje	Intramuskularna injekcija

Ujedinjeno Kraljevstvo	Ceva Animal Health Ltd Unit 3, Anglo Office Park, White Lion Road Amersham, Bucks HP7 9FB Ujedinjeno Kraljevstvo	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 1 (soj NT3) i <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotip 2 (sojevi PO, U3, B4, SZ II) ispoljavaju ApxI anatoksin min. 28.9 ELISA jedinica/ml* ApxII anatoksin min. 16.7 ELISA jedinica/ml ApxIII anatoksin min. 6.8 ELISA jedinica/ml * Elisa jedinica/ml je izračunala serološki titar u serumima imuniziranih kunića	Suspenzija za injekciju	Svinje	Intramuskularna injekcija
---------------------------	--	--	--	----------------------------	--------	------------------------------

Prilog II

**Znanstveni zaključci i razlozi za izdavanje odobrenja za
stavljanje u promet VMP-a Coglapix suspenzije za injekciju za
svinje**

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene VMP-a Coglapix suspenzije za injekciju za svinje (*pogledajte Prilog I*)

1. Uvod

Coglapix suspenzija za injekciju za svinje (dalje u tekstu "Coglapix") je inaktivirano bakterijsko cjepivo protiv svinjske aktinobaciloze. Cjepivo sadrži pet sojeva s inaktiviranim formaldehidom bakterije *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Sojevi se ubrajaju u grupe serotipa 1 ili serotipa 2. Cjepivo se isporučuje u spremnicima s više doza kao suspenzija za injekciju koja sadrži adjuvant temeljen na aluminij hidroksidu. Cjepivo je predviđeno za aktivnu imunizaciju svinja protiv pleuropneumonije uzrokovane bakterijom *A. pleuropneumoniae* serotipova 1 i 2, kako bi se smanjili klinički znakovi i lezije pluća povezane s bolešću. Životinje u dobju od 7 tjedana i starije cijepi se prema sljedećem rasporedu za 2 doze u intervalu od 3 tjedana između doza. Imunost nastupa 21 dan nakon drugog cijepjenja. Trajanje imunosti je 16 tjedana nakon drugog cijepjenja.

Nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet, Ceva-Phylaxia Veterinary Biologicals Co. Ltd., dostavio je prijavu za međusobno priznavanje odobrenja za stavljanje VMP-a u promet koje je izdala Mađarska u skladu sa člankom 32. Direktive 2001/82/EZ. Za potrebe postupka međusobnog priznavanja (MRP-a), Mađarska je bila referentna država članica, a Austrija, Belgija, Bugarska, Hrvatska, Cipar, Češka Republika, Estonija, Njemačka, Grčka, Island, Irska, Italija, Latvija, Litva, Nizozemska, Poljska, Portugal, Rumunjska, Slovačka, Slovenija, Švedska i Ujedinjena Kraljevina smatrane su države članice u postupku.

Tijekom MRP-a, nositelj odobrenja smanjio je početnu indikaciju sa četiri parametra (klinički znakovi, gubitci, lezije pluća i infekcija povezana s bolešću) na samo dvije, odnosno smanjenje kliničkih znakova i lezije pluća (od kojih su obje uključene u Europsku farmakopeju (Ph. Eur.) Monograf 04/2013:1360, antibakterijska cjepiva za svinje (inaktivirana)).

Tijekom MRP-a, Italija, kao država članica u postupku, zaključila je da Coglapix može predstavljati potencijalan ozbiljan rizik za zdravlje životinja. Italija je posebice smatrala da (i.) veza između smanjenja lezija pluća i smanjenja kliničkih znakova nije utvrđena u dostatnoj mjeri; (ii.) koristi cjepiva u određenim uvjetima primjene (odnosno smanjenje lezije pluća i kliničkih znakova rezultira u smanjivanju gubitka tjelesne težine u cijepljenih životinja) nisu dovoljno utvrđene te (iii.) su prikupljeni nekonzistentni rezultati vezani uz trajanje ispitivanja imunosti. Ta su pitanja ostala neriješena i stoga je počela procjena u skladu s člankom 33. stavkom 1. Uredbe Komisije (EZ) br. 82/2008 koju provodi Koordinacijska grupa za postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak za veterinarsko-medicinske proizvode (CMDv). Budući da pitanja koja je istaknula Italija ostaju neriješena, države članice sudionice u postupku nisu mogle postići sporazum vezano uz djelotvornost VMP-a Coglapix, te je posljedično predmet upućen CVMP-u dana 24. listopada 2014 u skladu s člankom 33. stavkom 4. Direktive 2001/82/EZ.

Od CVMP-a je zatraženo da razmotri dostupne podatke koji podržavaju djelotvornost lijeka Coglapix te da zaključi predstavlja li veterinarsko-medicinski proizvod potencijalan rizik za zdravlje životinja.

2. Ocjena dostavljenih podataka

Podaci o djelotvornosti

Nositelj odobrenja dostavio je podatke iz 12 laboratorijskih ispitivanja i 3 terenska ispitivanja koja su podržavala tvrdnje o djelotvornosti. Kako bi se dokazala imunogenost cjepiva, provedeno je šest laboratorijskih ispitivanja djelotvornosti u skladu s prihvatljivim standardom i dizajniranih kako bi utvrdili nastupanje i trajanje imunosti te udovoljili kriterijima Ph. Eur. Monograf 04/2013:1360. Nositelj

odobrenja proveo je 2 ispitivanja sa ciljem nastupanja imunosti i 4 ispitivanja kako bi se ocijenilo trajanje imunosti, primjenom odgovarajućih testiranih sojeva za oba serotipa (1 i 2) bakterije *A. pleuropneumoniae* uključenih u cjepivo. U ovim ispitivanjima cijepljene životinje pokazale su manju incidenciju tipičnih kliničkih znakova (dispneje, kašlja i povraćanja) i lezija pluća svinjske pleuropneumonije povezane s infekcijom uzrokovanom mikroorganizmima u usporedbi s kontrolama.

Dostavljeno je također šest dodatnih laboratorijskih ispitivanja, no ova su ispitivanja provedena za potrebe izdavanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet za VMP Coglapix na selu unutar EU te u pojedinim elementima nisu udovoljavala kriterijima Ph. Eur. Monograf 1360. Glavna razlika bila je da je serija cjepiva korištenih u ovim ispitivanjima imala veći udjel antigena od minimalno jednog predloženog za EU tržište.

Vezano uz tri terenska ispitivanja nisu uočene značajne razlike u stopi smrtnosti i rezultatima lezija pluća između grupa koje su primile cjepivo i kontrolnih grupa, no razina terenskog testiranja bakterijom *A. pleuropneumoniae* u jednom značajnom terenskom ispitivanju bila je niža.

Smanjenje indikacije u dva klinička parametra zahtjevalo je daljnju demonstraciju značaja za ova dva preostala parametra djelotvornosti između cjepiva i kontrola. Iako su priznata opravdanja dostavljenog od strane nositelja odobrenja u vezi s kompleksnošću predmeta i tehničkim poteškoćama na koje se naišlo, postavljeno je glavno pitanje je li parametar za kojeg je dokazano da je značajan u jednom relevantnom ispitivanju dovoljno kako bi se izbrisao neznačaj istih parametara u "neznačajnom" ispitivanju. Brojke o tržišnim rezultatima tijekom posljednjih 15 godina koje je dostavio nositelj odobrenja ne smatraju se dovoljnima kako bi se podržale ove tvrdnje. Nadalje, informacije prikupljene iz periodičkih izvještaja o ažuriranju sigurne primjene slično su smatrane da govore samo u prilog tvrdnjama, a ne da pružaju dokaze za tvrdnje. Na temelju ovih razmatranja, od nositelja odobrenja zatraženo je da dokaže kako je značaj utvrđen za kliničke znakove u određenim laboratorijskim ispitivanjima djelotvornosti bio dovoljan kako bi se prevladao neznačaj istog parametra u "neznačajnim" laboratorijskim ispitivanjima djelotvornosti.

Nositelj odobrenja dostavio je rezultate laboratorijskih ispitivanja kako bi podržao tvrdnje o djelotvornosti. Dostavljen je i pregled statističkih analiza kojima su dokazane značajne razlike između cjepiva i kontrolnih životinja u smislu smanjenja kliničkih znakova i lezija pluća. Napravljen je i osvrt na veća pitanja vezan uz složenu prirodu infekcija bakterijom *A. pleuropneumoniae*, i sukladnost sa zahtjevima Europske farmakopeje. Posebna je pozornost posvećena primjeni kombinirane analize primjenom ograničenog broja životinja za veličinu uzorka i uporabi globalnih kliničkih rezultata kao mjere primarnog parametra djelotvornosti. CVMP bio je suglasan iako incidencija tipičnih kliničkih znakova i lezija pluća nije bila značajno manja za cijepljene životinje, u usporedbi s kontrolama, u svim laboratorijskim ispitivanjima djelotvornosti, ukupni rezultati djelotvornosti cjepiva išli su u prilog smanjenju lezija pluća i kliničkih znakova. Stoga, relevantni dijelovi sažetka opisa svojstava VMP-a i upute o VMP-u treba izmijeniti kako bi jasno prikazivali ove zaključke.

Veza između smanjenja lezija pluća i smanjenja kliničkih znakova

Iako je predvidiva pozitivna veza između smanjenja lezija pluća i smanjenja kliničkih znakova kao posljedice cijepljenja, nije moguće ocijeniti razmjer takve veze. Od nositelja odobrenja zatraženo je da potvrdi, na pismeno, da je provedena statistička analiza primjenom rezultata relevantnih ispitivanja te da dostavi osiguranje da je korištena metoda analize podataka primjerena, i da dostavi, ako je moguće, meta analizu svih rezultata pribavljenih iz različitih ispitivanja.

Nositelj odobrenja je potvrdio da su provedene statističke analize koje su usmjerene na utvrđivanje veze između smanjenja lezija pluća i smanjenja kliničkih znakova primjenom rezultata svih relevantnih ispitivanja (odnosno 12 testnih ispitivanja, 6 za svaki serotip). Nositelj odobrenja pojasnio je da inferencijalni statistički podaci koji se koriste za analizu podataka te se osvrnuo na relevantnost

primijenjene metode. Nadalje, potvrđeno je da je primijenjena standardizacija varijabli. Dostavljeni su detalji o statistikama za svaki serotip kako bi se podržao razmjer pozitivne veze između dvije dotične mjere. Budući da je koeficijent korelacije bio visoko značajan u svakom slučaju, nositelj odobrenja je zaključio da nije izgledno da je uočena veza između kliničkih rezultata i lezija pluća samo slučajnost. Posebice, p vrijednost je manja od 0,0001 što znači da je izglednost lažnog pozitivnog odgovora manja od 0,01%. Nositelj odobrenja potvrdio je da je dostavljena meta analiza svih rezultata prikupljenih iz različitih ispitivanja.

Prilikom ocjene rezultata ispitivanja djelotvornosti, postavljeno je dodatno pitanje vezano uz zabrinutost u vezi s konzistencijom serija cjepiva korištenih za ova ispitivanja. Smatrano je da varijabilnost rezultata koja je uočena u ispitivanjima djelotvornosti može biti povezana s kvalitetom serija cjepiva koja su primijenjena u ispitivanjima, s podpotetnim serijama formuliranim s nedostatnim sadržajem antigena. Nadalje, formulacija gotovog proizvoda, bilo u smislu sadržaja antigena ili dodatnih komponenti, bila je upitna.

Nositelj odobrenja potvrdio je da su serije proizvedene u skladu s konzistentnim proizvodnim postupcima navedenima u europskoj dobroj proizvodnoj praksi (GMP-u) i primjerene kvalitete za primjenu u ispitivanjima djelotvornosti. Kako bi zaključio odgovor, dostavljeni su protokoli za izdavanje serija za dvije serije koji su otkrili konzistentnu ciljnu formulaciju temeljenu na broju bakterija. Ove su serije testirane u skladu s zahtjevima nakon što je proizvod po prvi puta odobren u Mađarskoj. No, nositelj odobrenja potvrdio je da je provedeno ponovno testiranje u skladu sa specifikacijama završnog proizvoda, koje su usuglašene tijekom MRP-a. te da je utvrđeno da serije cjepiva odgovaraju ovim specifikacijama. Nositelj odobrenja potvrdio je da će se buduće komercijalne serije namijenjene za EU tržište proizvoditi na temelju fiksnih ciljnih formulacija te da će biti kontrolirane u skladu s specifikacijama konačnog proizvoda usuglašenima tijekom MRP-a. Nositelj odobrenja također je dostavio pojašnjenje u vezi s određenim odstupanjima u podacima koja su proizašla iz komparativne analize protokola serija dva cjepiva.

Zaključno, CVMP je suglasan da nositelj odobrenja dostavi zadovoljavajući dokaz da je Coglapix proizveden i testiran prema prihvatljivom standardu kvalitete s obzirom na test potentnosti serije te posljedično da je izgled kliničkih podataka u korelaciji s prisutnosti lezija pluća.

Djelotvornost cjepiva prema praktičnim uvjetima za uporabu

Na temelju dostupnih laboratorijskih ispitivanja djelotvornosti, bilo je dostupno malo podataka, ako ih je uopće i bilo, vezanih uz mjerenje učinka cjepiva na povećanje tjelesne težine. Prikupljeni su neznajčajni rezultati u 3 od 5 ispitivanja provedena s oba serotipa 1 i 2. Terenska ispitivanja nisu potvrdila rezultate prikupljene u laboratorijskim uvjetima, te su postojali razlozi za zabrinutost u vezi s koristi cjepiva u uvjetima praktične primjene.

Stoga je od nositelja odobrenja zatraženo da dodatno potkrijepi zaključak da je djelotvornost cjepiva u praktičnim uvjetima primjene primjereno dokazana. Posebice, od nositelja odobrenja je zatraženo da dostavi dokaze kako bi smanjenje u lezijama pluća i kliničkim znakovima utjecalo na smanjenje gubitka tjelesne težine u cijepljenih životinja u usporedbi s kontrolama. Nadalje, od nositelja odobrenja zatraženo je da komentira je li značaj (za serotipovi 1 i 2) rezultata (koji se tiču utjecaja na povećanje tjelesne težine) dokazan u dva laboratorijska ispitivanja dostatan kako bi se poništio neznajčaj ovih rezultata u tri "neznajčajna" laboratorijska ispitivanja.

Nositelj odobrenja pojasnio je kako bi pozitivno djelovanje na kliničke znakove i lezije pluća rezultiralo djelomičnom zaštitom gubitaka povećanja tjelesne težine uslijed infekcija bakterijom, *A. pleuropneumoniae* u najmanju ruku. No, nositelj odobrenja je pojasnio da je djelotvornost na terenu dokazana samo djelomično te da se nedostatak relevantnih informacija može prikazati u sažetku opisa svojstava VMP-a.

U dio 5. Imunološka svojstva sažetka opisa svojstava VMP-a uvrštena je rečenica kako bi se prikazao manjak podataka iz terenskih ispitivanja. "Djelotvornost je dokazana u laboratorijskim, no ne i u terenskiom uvjetima." Također je zaključeno da je indikacija prihvatljiva ako je uzme u obzir namjeravana primjena cjepiva i postojeći podaci iz laboratorijskih ispitivanja.

Trajanje imunosti

Na temelju ocijene ukupne djelotvornosti cjepiva Coglapix, utvrđeno je trajanje imunosti za oba serotipa (1 i 2) do 16 tjedana nakon cijepljenja u skladu s rezultatima relevantnih testnih ispitivanja provedenih u 16. i 24. tjednu.

3. Procjena koristi i rizika

Procjena koristi

Coglapix je namijenjen za aktivnu imunizaciju svinja protiv pleuropneumonije uzrokovane bakterijom *A. pleuropneumoniae* serotipovima 1 i 2. Cijepljenjem svinja smanjuju se klinički znakovi i lezije pluća povezane s bolesti, stoga se smanjuje potreba za antimikrobnim terapijama i povećava se raspon dostupnih mogućnosti profilaktičkih terapija protiv pneumonije uzrokovane bakterijom *A. pleuropneumoniae* serotipova 1 i 2. Za zdravije cijepljene svinje očekuje se da će imati bolje stope rasta, iako to nije utvrđeno u terenskim uvjetima.

Procjena rizika

Kvaliteta i sigurnost nisu ocjenjene u ovom referentnom postupku, budući da države članice u postupku nisu prijavile zabrinutosti.

Ovaj postupak upućivanja pokrenut je zbog zabrinutosti vezane uz cjelokupnu učinkovitost cjepiva. Nakon cijepljenja svinja lijekom Coglapix smanjenje kliničkih znakova i lezija pluća povezano s bolesti utvrđeno je u laboratorijskim ispitivanjima djelotvornosti, iako su pojedini zabrinutosti o statističkom značaju rezultata ostale otvorene. Stoga, relevantni dijelovi sažetka opisa svojstava VMP-a i upute o lijeku treba nadopuniti kao bi se ovo prikazalo (pogledajte Prilog III.).

Ocjena omjera koristi i rizika

Iznijeta je zabrinutost povezana s cjelokupnom djelotvornosti cjepiva te je zaključeno da se za Coglapix očekuje da će biti djelotvoran u imunizaciji svinja kao pomoć za kontroliranje pleuropneumonije povezane s *A. pleuropneumoniae* serotopovima 1 i 2, smanjujući kliničke znakove i lezije pluća povezane s bolesti.

Zaključak o omjeru koristi i rizika

Na temelju podataka dostavljenih u vezi s zabrinutostima iznijetima za ovaj postupak upućivanja, zaključeno je da omjer koristi i rizika povoljan. CVMP je zaključio kako zabrinutosti iznijete od strane Italije ne bi trebale spriječiti izdavanje odobrenja za stavljanje VMP-a Coglapix u promet i preporučio je izmjene u relevantnim dijelovima sažetka opisa svojstava VMP-a i upute o lijeku (pogledajte Prilog III.).

Razlozi za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet VMP-a Coglapix suspenzija za injekciju svinja

Budući da su razmotreni svi dostavljeni podaci, CVMP je zaključio da je:

- Ovaj postupak upućivanja pokrenut je zbog zabrinutosti vezane uz cjelokupnu učinkovitost cjepiva. Coglapix je namijenjen za aktivnu imunizaciju svinja kao pomoć pri kontroli pleuropneumonije

povezane s *A. pleuropneumoniae* serotopovima 1 i 2, smanjujući kliničke znakove i lezije pluća povezane s bolesti.

Stoga je CVMP preporučio izdavanje odobrenja za stavljanje VMP-a u promet za veterinarsko-medicinski proizvod naveden u Prilogu I. s izmjenama sažetka opisa svojstava VMP-a i uputa o VMP-u države članice sudionice u postupku. Izmijenjeni sažetak opisa svojstava VMP-a i uputa o VMP-u države članice sudionice u postupku navedeni su u Prilogu III.

Prilog III

Izmjene i dopune relevantnih dijelova sažetka opisa značajki proizvoda i naputka u pakiranju

Važeći sažeti opis značajki proizvoda, naljepnice i naputci u pakiranju su finalne verzije postignute tijekom postupka grupe za koordinaciju sa sljedećim izmjenama:

Dodajte sljedeći tekst u relevantne odjeljke s informacijama o proizvodu:

Sažetak opisa značajki proizvoda

4.2 Indikacije za uporabu, s navođenjem ciljne vrste

Za aktivnu imunizaciju svinja kao pomoć pri kontroli pleuropneumonia prouzročene od strane *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotipa 1 i 2, smanjivanjem kliničkih znakova i lezija na plućima povezanih s oboljenjem.

Početak imuniteta: 21 dan nakon drugog cijepljenja

Trajanje imuniteta: 16 tjedana nakon druge cijepljenja

5. IMUNOLOŠKA SVOJSTVA

Farmakoterapijska grupa: Cijepivo *Actinobacillus/Haemophilus*.

ATCvet šifra: QI09AB07

Ovo cijepivo sadrži inaktiviranu *Actinobacillus pleuropneumoniae* bakteriju. Ukupna količina je 20×10^9 inaktiviranih klica po dozi.

Soj NT3 pripada serotipu 1, koji ispoljava ApxI pri čemu sojevi SzII, PO, U3 i B4 pripadaju serotipu 2, koji ispoljava ApxIII. Također, svi sojevi ispoljavaju i ApxII.

Cijepljene svinje razvijaju aktivan imunitet protiv bolesti prouzročenih serotipom 1 ili 2 *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Efikasnost je prikazana u laboratorijskim ali ne i u praktičnim uvjetima.

.....

Naputak u pakiranju:

4. INDIKACIJA(e)

Za aktivnu imunizaciju svinja kao pomoć pri kontroli pleuropneumonia prouzročene *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotipa 1 i 2, smanjivanjem kliničkih znakova i lezija na plućima povezanih s oboljenjem.

Početak imuniteta: 21 dan nakon drugog cijepljenja

Trajanje imuniteta: 16 tjedana nakon drugog cijepljenja

15. OSTALE INFORMACIJE

Farmakoterapijska grupa: Cijepivo *Actinobacillus/Haemophilus*.

ATCvet šifra: QI09AB07

Ovo cijepivo sadrži inaktiviranu *Actinobacillus pleuropneumoniae* bakteriju. Ukupna količina je 20×10^9 inaktiviranih bacila po dozi.

Soj NT3 pripada serotipu 1, koji ispoljava ApxI pri čemu sojevi SzII, PO, U3 i B4 pripadaju serotipu 2, koji ispoljava ApxIII. Također, svi sojevi ispoljavaju i ApxII.

Cijepljene svinje razvijaju aktivan imunitet protiv bolesti prouzročene serotipom 1 ili 2 *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Efikasnost je prikazana u laboratorijskim ali ne i u praktičnim uvjetima.

.....