

Annex I

Sąrašas veterinarinio vaisto pavadinimų, vaisto formų, stiprumų, paskirties gyvūnų rūšių, naudojimo būdų, rinkodaros teisės turėtojų šalyse narėse.

Šalis narė (EU/EEA)	Rinkodaros teisės turėtojas	Vaisto pavadinimas	Stiprumas	Vaisto forma	Paskirties gyvūnų rūšys	Naudojimo būdas
Austrija	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Prancūzija	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipas 1 (padermė NT3) ir <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipas 2 (padermė PO, U3, B4, SZ II) atitinka ApxI toksino min. 28.9 ELISA vnt/ml* ApxII toksino min. 16.7 ELISA vnt/ml ApxIII toksino min. 6.8 ELISA vnt/ml * Elisa vnt./ ml serologinis titras apskaičiuojamas imunizuotų triušių kraujo serume	Injekcinė suspensija	Kiaulės	Švirkšti į raumenis
Belgija	Ceva Santé Animale S.A/N.V. Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgija	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipas 1 (padermė NT3) ir <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipas 2 (padermė PO, U3, B4, SZ II) atitinka ApxI toksino min. 28.9 ELISA vnt/ml* ApxII toksino min. 16.7 ELISA vnt/ml ApxIII toksino min. 6.8 ELISA vnt/ml * Elisa vnt./ ml serologinis titras apskaičiuojamas imunizuotų triušių kraujo serume	Injekcinė suspensija	Kiaulės	Švirkšti į raumenis
Bulgarija	Ceva Animal Health Bulgaria ul. Elemag 26, vh.b, Et.1, Apt .1 Sofia -1113 Bulgarija	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipas 1 (padermė NT3) ir <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipas 2 (padermė PO, U3, B4, SZ II) atitinka ApxI toksino min. 28.9 ELISA vnt/ml* ApxII toksino min. 16.7 ELISA vnt/ml ApxIII toksino min. 6.8 ELISA vnt/ml * Elisa vnt./ ml serologinis titras apskaičiuojamas imunizuotų triušių kraujo serume	Injekcinė suspensija	Kiaulės	Švirkšti į raumenis

Šalis narė (EU / EEA)	Rinkodaros teisės turėtojas	Vaisto pavadinimas	Stiprumas	Vaisto forma	Paskirties gyvūnų rūšys	Naudojimo būdas
Kroatija	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Prancūzija	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 1 (strain <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipas 1 (padermė NT3) ir <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipas 2 (padermė PO, U3, B4, SZ II) atitinka ApxI toksino min. 28.9 ELISA vnt/ml* ApxII toksino min. 16.7 ELISA vnt/ml ApxIII toksino min. 6.8 ELISA vnt/ml * Elisa vnt./ ml serologinis titras apskaičiuojamas imunizuotų triušių kraujo serume	Injekcinė suspensija	Kiaulės	Švirkšti į raumenis
Kipras	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Prancūzija	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipas 1 (padermė NT3) ir <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipas 2 (padermė PO, U3, B4, SZ II) atitinka ApxI toksino min. 28.9 ELISA vnt/ml* ApxII toksino min. 16.7 ELISA vnt/ml ApxIII toksino min. 6.8 ELISA vnt/ml * Elisa vnt./ ml serologinis titras apskaičiuojamas imunizuotų triušių kraujo serume	Injekcinė suspensija	Kiaulės	Švirkšti į raumenis
Čekijos Respublika	Ceva Animal Health Slovakia, s.r.o. Račianska 153 831 53 Bratislava Slovakija	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipas 1 (padermė NT3) ir <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipas 2 (padermė PO, U3, B4, SZ II) atitinka ApxI toksino min. 28.9 ELISA vnt/ml* ApxII toksino min. 16.7 ELISA vnt/ml ApxIII toksino min. 6.8 ELISA vnt/ml * Elisa vnt./ ml serologinis titras apskaičiuojamas imunizuotų triušių kraujo serume	Injekcinė suspensija	Kiaulės	Švirkšti į raumenis

Šalis narė (EU / EEA)	Rinkodaros teisės turėtojas	Vaisto pavadinimas	Stiprumas	Vaisto forma	Paskirties gyvūnų rūšys	Naudojimo būdas
Estija	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Prancūzija	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipas 1 (padermė NT3) ir <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipas 2 (padermė PO, U3, B4, SZ II) atitinka ApxI toksino min. 28.9 ELISA vnt/ml* ApxII toksino min. 16.7 ELISA vnt/ml ApxIII toksino min. 6.8 ELISA vnt/ml * Elisa vnt./ ml serologinis titras apskaičiuojamas imunizuotų triušių kraujo serume	Injekcinė suspensija	Kiaulės	Švirkšti į raumenis
Suomija	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Prancūzija	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipas 1 (padermė NT3) ir <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipas 2 (padermė PO, U3, B4, SZ II) atitinka ApxI toksino min. 28.9 ELISA vnt/ml* ApxII toksino min. 16.7 ELISA vnt/ml ApxIII toksino min. 6.8 ELISA vnt/ml * Elisa vnt./ ml serologinis titras apskaičiuojamas imunizuotų triušių kraujo serume	Injekcinė suspensija	Kiaulės	Švirkšti į raumenis
Vokietija	Ceva Tiergesundheit GmbH Kanzlerstr. 4 40472 Düsseldorf Vokietija	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipas 1 (padermė NT3) ir <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipas 2 (padermė PO, U3, B4, SZ II) atitinka ApxI toksino min. 28.9 ELISA vnt/ml* ApxII toksino min. 16.7 ELISA vnt/ml ApxIII toksino min. 6.8 ELISA vnt/ml * Elisa vnt./ ml serologinis titras apskaičiuojamas imunizuotų triušių kraujo serume	Injekcinė suspensija	Kiaulės	Švirkšti į raumenis

Šalis narė (EU / EEA)	Rinkodaros teisės turėtojas	Vaisto pavadinimas	Stiprumas	Vaisto forma	Paskirties gyvūnų rūšys	Naudojimo būdas
Graikija	Ceva Hellas LLC 15, Agiou Nikolaou str. 17455 ALIMOS Graikija	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipas 1 (padermė NT3) ir <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipas 2 (padermė PO, U3, B4, SZ II) atitinka ApxI toksino min. 28.9 ELISA vnt/ml* ApxII toksino min. 16.7 ELISA vnt/ml ApxIII toksino min. 6.8 ELISA vnt/ml * Elisa vnt./ ml serologinis titras apskaičiuojamas imunizuotų triušių kraujo serume	Injekcinė suspensija	Kiaulės	Švirkšti į raumenis
Vengrija	CEVA-Phylaxia Veterinary Biologicals Co. Ltd Szállás u. 5. 1107 Budapest Vengrija	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipas 1 (padermė NT3) ir <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipas 2 (padermė PO, U3, B4, SZ II) atitinka ApxI toksino min. 28.9 ELISA vnt/ml* ApxII toksino min. 16.7 ELISA vnt/ml ApxIII toksino min. 6.8 ELISA vnt/ml * Elisa vnt./ ml serologinis titras apskaičiuojamas imunizuotų triušių kraujo serume	Injekcinė suspensija	Kiaulės	Švirkšti į raumenis
Islandija	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Prancūzija	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipas 1 (padermė NT3) ir <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipas 2 (padermė PO, U3, B4, SZ II) atitinka ApxI toksino min. 28.9 ELISA vnt/ml* ApxII toksino min. 16.7 ELISA vnt/ml ApxIII toksino min. 6.8 ELISA vnt/ml * Elisa vnt./ ml serologinis titras apskaičiuojamas imunizuotų triušių kraujo serume	Injekcinė suspensija	Kiaulės	Švirkšti į raumenis

Šalis narė (EU / EEA)	Rinkodaros teisės turėtojas	Vaisto pavadinimas	Stiprumas	Vaisto forma	Paskirties gyvūnų rūšys	Naudojimo būdas
Airija	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière, 33500 Libourne Prancūzija	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipas 1 (padermė NT3) ir <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipas 2 (padermė PO, U3, B4, SZ II) atitinka ApxI toksino min. 28.9 ELISA vnt/ml* ApxII toksino min. 16.7 ELISA vnt/ml ApxIII toksino min. 6.8 ELISA vnt/ml * Elisa vnt./ ml serologinis titras apskaičiuojamas imunizuotų triušių kraujo serume	Injekcinė suspensija	Kiaulės	Švirkšti į raumenis
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> serotipas 1 (padermė NT3) ir <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipas 2 (padermė PO, U3, B4, SZ II) atitinka ApxI toksino min. 28.9 ELISA vnt/ml* ApxII toksino min. 16.7 ELISA vnt/ml ApxIII toksino min. 6.8 ELISA vnt/ml * Elisa vnt./ ml serologinis titras apskaičiuojamas imunizuotų triušių kraujo serume	Injekcinė suspensija	Kiaulės	Švirkšti į raumenis
Latvija	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Prancūzija	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipas 1 (padermė NT3) ir <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipas 2 (padermė PO, U3, B4, SZ II) atitinka ApxI toksino min. 28.9 ELISA vnt/ml* ApxII toksino min. 16.7 ELISA vnt/ml ApxIII toksino min. 6.8 ELISA vnt/ml * Elisa vnt./ ml serologinis titras apskaičiuojamas imunizuotų triušių kraujo serume	Injekcinė suspensija	Kiaulės	Švirkšti į raumenis

Šalis narė (EU / EEA)	Rinkodaros teisės turėtojas	Vaisto pavadinimas	Stiprumas	Vaisto forma	Paskirties gyvūnų rūšys	Naudojimo būdas
Lietuva	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Prancūzija	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipas 1 (padermė NT3) ir <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipas 2 (padermė PO, U3, B4, SZ II) atitinka ApxI toksino min. 28.9 ELISA vnt/ml* ApxII toksino min. 16.7 ELISA vnt/ml ApxIII toksino min. 6.8 ELISA vnt/ml * Elisa vnt./ ml serologinis titras apskaičiuojamas imunizuotų triušių kraujo serume	Injekcinė suspensija	Kiaulės	Švirkšti į raumenis
Nyderlandai	Ceva Sante Animale B.V. Tiendweg 8 c, 2670 AB Naaldwijk Prancūzija	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipas 1 (padermė NT3) ir <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipas 2 (padermė PO, U3, B4, SZ II) atitinka ApxI toksino min. 28.9 ELISA vnt/ml* ApxII toksino min. 16.7 ELISA vnt/ml ApxIII toksino min. 6.8 ELISA vnt/ml * Elisa vnt./ ml serologinis titras apskaičiuojamas imunizuotų triušių kraujo serume	Injekcinė suspensija	Kiaulės	Švirkšti į raumenis
Lenkija	Ceva Animal Health Polska Sp. z o.o. ul. Okrzei 1A, 03-715 Warszawa Lenkija	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipas 1 (padermė NT3) ir <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipas 2 (padermė PO, U3, B4, SZ II) atitinka ApxI toksino min. 28.9 ELISA vnt/ml* ApxII toksino min. 16.7 ELISA vnt/ml ApxIII toksino min. 6.8 ELISA vnt/ml * Elisa vnt./ ml serologinis titras apskaičiuojamas imunizuotų triušių kraujo serume	Injekcinė suspensija	Kiaulės	Švirkšti į raumenis

Šalis narė (EU / EEA)	Rinkodaros teisės turėtojas	Vaisto pavadinimas	Stiprumas	Vaisto forma	Paskirties gyvūnų rūšys	Naudojimo būdas
Portugalija	Ceva Saúde Animal Produtos Farmacêuticos e Imunológicos, Lda. Rua Doutor António Loureiro Borges 9/9A - 9ºA, Miraflores, 1495 – 131 Algès Portugalija	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipas 1 (padermė NT3) ir <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipas 2 (padermė PO, U3, B4, SZ II) atitinka ApxI toksino min. 28.9 ELISA vnt/ml* ApxII toksino min. 16.7 ELISA vnt/ml ApxIII toksino min. 6.8 ELISA vnt/ml * Elisa vnt./ ml serologinis titras apskaičiuojamas imunizuotų triušių kraujo serume	Injekcinė suspensija	Kiaulės	Švirkšti į raumenis
Rumunija	Ceva Santé Animale Romania Str. Chindiei nr. 5 Sector 4 040185 Bucharest Rumunija	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipas 1 (padermė NT3) ir <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipas 2 (padermė PO, U3, B4, SZ II) atitinka ApxI toksino min. 28.9 ELISA vnt/ml* ApxII toksino min. 16.7 ELISA vnt/ml ApxIII toksino min. 6.8 ELISA vnt/ml * Elisa vnt./ ml serologinis titras apskaičiuojamas imunizuotų triušių kraujo serume	Injekcinė suspensija	Kiaulės	Švirkšti į raumenis
Slovakija	Ceva Animal Health Slovakia, s.r.o. Račianska 153 831 53 Bratislava Slovakija	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipas 1 (padermė NT3) ir <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipas 2 (padermė PO, U3, B4, SZ II) atitinka ApxI toksino min. 28.9 ELISA vnt/ml* ApxII toksino min. 16.7 ELISA vnt/ml ApxIII toksino min. 6.8 ELISA vnt/ml * Elisa vnt./ ml serologinis titras apskaičiuojamas imunizuotų triušių kraujo serume	Injekcinė suspensija	Kiaulės	Švirkšti į raumenis

Šalis narė (EU / EEA)	Rinkodaros teisės turėtojas	Vaisto pavadinimas	Stiprumas	Vaisto forma	Paskirties gyvūnų rūšys	Naudojimo būdas
Slovėnija	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Prancūzija	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipas 1 (padermė NT3) ir <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipas 2 (padermė PO, U3, B4, SZ II) atitinka ApxI toksino min. 28.9 ELISA vnt/ml* ApxII toksino min. 16.7 ELISA vnt/ml ApxIII toksino min. 6.8 ELISA vnt/ml * Elisa vnt./ ml serologinis titras apskaičiuojamas imunizuotų triušių kraujo serume	Injekcinė suspensija	Kiaulės	Švirkšti į raumenis
Švedija	Ceva Animal Health A.B. Annedalsvägen 9 227 64 Lund Švedija	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipas 1 (padermė NT3) ir <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipas 2 (padermė PO, U3, B4, SZ II) atitinka ApxI toksino min. 28.9 ELISA vnt/ml* ApxII toksino min. 16.7 ELISA vnt/ml ApxIII toksino min. 6.8 ELISA vnt/ml * Elisa vnt./ ml serologinis titras apskaičiuojamas imunizuotų triušių kraujo serume	Injekcinė suspensija	Kiaulės	Švirkšti į raumenis
Jungtinė Karalystė	Ceva Animal Health Ltd Unit 3, Anglo Office Park, White Lion Road Amersham, Bucks HP7 9FB Jungtinė Karalystė	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipas 1 (padermė NT3) ir <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipas 2 (padermė PO, U3, B4, SZ II) atitinka ApxI toksino min. 28.9 ELISA vnt/ml* ApxII toksino min. 16.7 ELISA vnt/ml ApxIII toksino min. 6.8 ELISA vnt/ml * Elisa vnt./ ml serologinis titras apskaičiuojamas imunizuotų triušių kraujo serume	Injekcinė suspensija	Kiaulės	Švirkšti į raumenis

II priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas suteikti Coglapix injekcinės suspensijos kiaulėms rinkodaros leidimą

Bendra Coglapix injekcinės suspensijos kiaulėms (žr. I priedą) mokslinio vertinimo santrauka

1. Įžanga

Coglapix injekcinė suspensija kiaulėms (toliau vadinama „Coglapix“) yra inaktyvinta bakterinė vakcina nuo kiaulių aktinobaciliozės. Vakcinoje yra formaldehidu inaktyvintų penkių padermių bakterijų *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Šios padermės priskiriamos prie 1 arba 2 serotipo grupių. Vakcina tiekama daugiadozėse talpyklėse injekcinės suspensijos, kurios sudėtyje yra aliuminio hidroksido pagrindo adjuvanto, forma. Ši vakcina skirta aktyviai kiaulių imunizacijai nuo 1 ir 2 serotipų *A. pleuropneumoniae* sukeltos pleuropneumonijos, siekiant sumažinti su šia liga siejamų klinikinių požymių ir plaučių pažeidimų. Gyvūnai skiepijami nuo 7 savaičių, 3 savaičių intervalu suleidžiant 2 vakcinos dozes. Imunitetas susiformuoja praėjus 21 dienai po antro skiepo. Imunitetas išlieka 16 savaičių po antro skiepo.

Vadovaudamasis Direktyvos 2001/82/EB 32 straipsniu, rinkodaros leidimo turėtojas, bendrovė „Ceva-Phylaxia Veterinary Biologicals Co. Ltd.“, pateikė paraišką dėl Vengrijos suteikto rinkodaros leidimo savitarpio pripažinimo. Šioje savitarpio pripažinimo procedūroje Vengrija dalyvavo kaip referencinė valstybė narė, o Austrija, Belgija, Bulgarija, Kroatija, Kipras, Čekija, Estija, Suomija, Vokietija, Graikija, Islandija, Airija, Italija, Latvija, Lietuva, Nyderlandai, Lenkija, Portugalija, Rumunija, Slovakija, Slovėnija, Švedija ir Jungtinė Karalystė – kaip susijusios valstybės narės.

Savitarpio pripažinimo procedūros metu rinkodaros leidimo turėtojas susiaurino pradinę indikaciją nuo keturių klinikinių parametru (su liga siejami klinikiniai požymiai, gaištamumas, plaučių pažeidimai ir infekcija) iki dviejų, t. y. svarstymui buvo pateikta indikacija „klinikinių požymių ir plaučių pažeidimų mažinimas“ (abu parametrai įtraukti į Europos farmakopėjos (Ph. Eur.) monografiją 04/2013:1360 „Vakcinos nuo kiaulių aktinobaciliozės (inaktyvintos)“).

Savitarpio pripažinimo procedūros metu susijusi valstybė narė Italija nusprendė, kad Coglapix gali kelti rimtą pavojų gyvūnų sveikatai. Visų pirma Italija laikėsi nuomonės, kad: i) nepakanka duomenų, kurie patvirtintų sąsają tarp plaučių pažeidimų sumažėjimo ir klinikinių požymių sumažėjimo; ii) vakcinos nauda praktinėmis jos naudojimo sąlygomis (t. y. kad plaučių pažeidimų ir klinikinių požymių sumažėjo, todėl paskiepyti gyvūnai neteko mažiau svorio) neįrodyta; ir iii) imuniteto trukmės tyrimų rezultatai yra nenuoseklūs. Šių probleminių klausimų nepavyko išspręsti, todėl, vadovaujantis Direktyvos 2001/82/EB 33 straipsnio 1 dalimi, buvo kreiptasi į Veterinarinių vaistų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupę (CMD(v)). Kadangi Italijos iškelti klausimai nebuvo išspręsti, susijusioms valstybėms narėms nepavyko pasiekti susitarimo dėl Coglapix veiksmingumo, todėl 2014 m. spalio 24 d., vadovaujantis Direktyvos 2001/82/EB 33 straipsnio 4 dalimi, šis klausimas buvo perduotas Veterinarinių vaistų komitetui (CVMP).

CVMP buvo paprašyta apsvarstyti turimus duomenis, kuriais pagrįstas Coglapix veiksmingumas, ir pateikti išvadas, ar šis veterinarinis vaistas gali kelti rimtą pavojų gyvūnų sveikatai.

2. Pateiktų duomenų įvertinimas

Veiksmingumo duomenys

Rinkodaros leidimo turėtojas pateikė 12 laboratorinių ir 3 lauko turimų duomenis deklaruojamam vakcinos veiksmingumui pagrįsti. Siekiant įrodyti vakcinos imunogeniškumą, buvo atlikti šeši laboratoriniai veiksmingumo tyrimai, kurie atitiko standartus ir tyrimo modelį vakcinos sukeltam imuniteto pradžiai ir trukmei įvertinti, taip pat atitiko Ph. Eur. monografijoje 04/2013:1360 nustatytus kriterijus. Naudodamas atitinkamas provokacines vakcinos sudėtyje esančių abiejų serotipų (1 ir 2)

bakterijų *A. pleuropneumoniae* padermes, rinkodaros leidimo turėtojas atliko 2 tyrimus imuniteto pradžiai ir 4 tyrimus imuniteto trukmei nustatyti. Atliekant šiuos tyrimus, tarp skiepytų gyvūnų buvo nustatyta mažiau tipinių, su šio mikroorganizmo infekcija siejamos kiaulių pleuropneumonijos klinikinių požymių (dispnejos, kosulio ir vėmimo) ir plaučių pažeidimų atvejų (palyginti su kontroliniais gyvūnais).

Taip pat buvo pateikti šeši laboratoriniai tyrimai, tačiau šie tyrimai buvo atlikti siekiant gauti Coglapix rinkodaros leidimą šalyje, kuri nėra ES valstybė narė, ir pagal kai kuriuos aspektus neatitiko Ph. Eur. monografijoje 1360 nustatytų kriterijų. Pagrindinis skirtumas buvo tas, kad antigeno kiekis šiuose tyrimuose naudotos serijos vakcinoje buvo didesnis, nei mažiausias kiekis, kuris rekomenduojamas ES rinkai skirtoms vakcinoms.

Kalbant apie tris lauko tyrimus, reikšmingų gaištamumo ir plaučių pažeidimų vertinimų skirtumų tarp skiepytų ir kontrolinių grupių nenustatyta, tačiau, atliekant vieną reikšmingą lauko tyrimą, provokacinė *A. pleuropneumoniae* dozė lauko sąlygomis buvo nedidelė.

Indikaciją susiaurinus iki dviejų klinikinių parametrų, reikėjo išsamiau įrodyti vakcinacijos reikšmingumą pagal šiuos du likusius veiksmingumo parametrus paskiepytų ir kontrolinių gyvūnų grupėse. Net jei pripažintume rinkodaros leidimo turėtojo pateiktus pasiteisinimus dėl temos sudėtingumo ir techninių sunkumų, kuriuos jam teko įveikti, iškilo svarbus klausimas, ar parametras, kurio reikšmingumas įrodytas atliekant vieną svarbų tyrimą, pakanka, kad būtų galima nepaisyti tų pačių parametrų nereikšmingumo atliekant „nereikšmingą“ tyrimą. Laikytasi nuomonės, kad rinkodaros leidimo turėtojo pateiktų vakcinos pardavimo per pastaruosius 15 metų kiekių nepakanka šiems teiginiams pagrįsti. Be to, laikytasi nuomonės, kad informacija, surinkta iš periodiškai atnaujinamų saugumo protokolų, taip pat tėra pagalbinio pobūdžio ir jos nepakanka šiems teiginiams pagrįsti. Remiantis šiomis aplinkybėmis, rinkodaros leidimo turėtojo buvo paprašyta įrodyti, kad reikšmingumo, įrodyto pagal klinikinius požymius atliekant kai kuriuos laboratorinius veiksmingumo tyrimus, pakanka to paties parametro nereikšmingumui atliekant „nereikšmingus“ laboratorinius veiksmingumo tyrimus kompensuoti.

Siekdamas pagrįsti deklaruojamą vakcinos veiksmingumą, rinkodaros leidimo turėtojas pateikė visų laboratorinių tyrimų rezultatus. Taip pat buvo pateikta statistinių analizų apžvalga, kuria siekta įrodyti, kad tarp skiepytų gyvūnų klinikinių požymių ir plaučių pažeidimų nustatoma gerokai mažiau, nei kontrolinėje grupėje. Taip pat aptarti svarbūs *A. pleuropneumoniae* infekcijų sudėtingumo ir atitikties Europos farmakopėjos reikalavimams klausimai. Ypatingas dėmesys buvo skirtas sudėtinės analizės, tiriamųjų imtį sudarant iš nedidelio gyvūnų skaičiaus, metodo taikymui ir visuotinio klinikinio vertinimo metodo taikymui vertinant pirminę veiksmingumo vertinamąją baigtį. CVMP sutiko, kad, nors atliekant visus laboratorinius veiksmingumo tyrimus tipinių klinikinių požymių ir plaučių pažeidimų skaičius tarp paskiepytų gyvūnų nebuvo reikšmingai mažesnis, nei tarp kontrolinių gyvūnų, visi vakcinos veiksmingumo tyrimo rezultatai patvirtina, jog plaučių pažeidimų ir klinikinių požymių sumažėjo. Todėl, siekiant, kad preparato informaciniuose dokumentuose būtų aiškiai atsižvelgta į šią išvadą, reikia iš dalies pakeisti atitinkamus veterinarinio vaisto aprašo ir informacinio lapelio skyrius.

Plaučių pažeidimų sumažėjimo ir klinikinių požymių sumažėjimo sąsaja

Nors teigiamą sąsają tarp plaučių pažeidimų sumažėjimo ir klinikinių požymių sumažėjimo po vakcinacijos galima numatyti, įvertinti tokios sąsajos apimtį nebuvo įmanoma. Rinkodaros leidimo turėtojo buvo paprašyta raštu patvirtinti, kad statistinė analizė buvo atlikta naudojant svarbių tyrimų rezultatus, ir pateikti duomenis, kurie patvirtintų, kad buvo taikomas tinkamas duomenų analizės metodas, taip pat, jei įmanoma, pateikti visų rezultatų, gautų atlikus skirtingus tyrimus, metaanalizę.

Rinkodaros leidimo turėtojas patvirtino, kad statistinės analizės, kuriomis siekta įrodyti sąsają tarp plaučių pažeidimų sumažėjimo ir klinikinių požymių sumažėjimo, buvo atliktos naudojant visų svarbių tyrimų (t. y. 12 provokacinių tyrimų – po 6 tyrimus su kiekvieno serotipo bakterijomis) rezultatus. Rinkodaros leidimo turėtojas paaiškino, kad, atliekant duomenų analizę, buvo taikomas analitinės

statistikos metodas, ir paaiškino taikyto metodo aktualumą. Be to, rinkodaros leidimo turėtojas patvirtino, kad kintamieji buvo standartizuojami. Su kiekvienu serotipu susiję išsamūs statistiniai duomenys buvo pateikti siekiant pagrįsti teigiamo ryšio tarp šių dviejų susijusių rodiklių reikšmingumą. Kadangi kiekvienu atveju koreliacijos koeficientas buvo labai reikšmingas, rinkodaros leidimo turėtojas priėjo prie išvados, jog mažai tikėtina, kad nustatytas ryšys tarp klinikinių požymių ir plaučių pažeidimų vertinimų tėra atsitiktinumas. Tiksliau tariant, p vertė yra mažesnė nei 0,0001, o tai reiškia, kad klaidingos teigiamos koreliacijos tikimybė yra mažesnė nei 0,01 proc. Rinkodaros leidimo turėtojas patvirtino, kad pateikta metaanalizė buvo atlikta naudojant visus skirtingų tyrimų rezultatus.

Vertinant veiksmingumo tyrimų rezultatus, buvo iškeltas papildomas nerimą keliantis klausimas dėl šių tyrimų metu naudotų serijų vakcinų sudėties nuoseklumo. Manyta, kad atlikus veiksmingumo tyrimus gautų rezultatų kintamumas susijęs su tyrimų metu naudotų serijų vakcinų kokybe, t. y. vakcinų buvo nepakankamo stiprumo, nes jose buvo nepakankamas antigeno kiekis. Be to, suabejota dėl galutinio produkto sudėties – dėl jame esančio antigeno arba dėl papildomų sudedamųjų dalių.

Rinkodaros leidimo turėtojas patvirtino, kad šios serijos buvo pagamintos laikantis nuoseklaus gamybos proceso, vadovaujantis ES gerosios gamybos praktikos (GMP) standartais, ir kad jos atitiko veiksmingumo tyrimuose naudojamų vaistų kokybės reikalavimus. Siekiant papildyti atsakymą, buvo pateikti dviejų serijų vakcinų serijų išleidimo protokolai, kurie patvirtino planinės sudėties nuoseklumą pagal bakterijų skaičių. Šios serijos buvo išbandytos pagal nustatytus reikalavimus, kai šio vaisto rinkodaros leidimas buvo pirmą kartą suteiktas Vengrijoje. Vis dėlto rinkodaros leidimo turėtojas patvirtino, kad buvo atliktas pakartotinis bandymas pagal galutinio produkto specifikacijas, dėl kurių buvo sutarta savitarpio pripažinimo procedūros metu, ir buvo nustatyta, kad šių serijų vakcina šias specifikacijas atitinka. Rinkodaros leidimo turėtojas patvirtino, kad būsimos komercinės serijos, skirtos ES rinkai, bus gaminamos remiantis fiksuota planine preparato sudėtimi ir jos bus kontroliuojamos vadovaujantis galutinio produkto specifikacijomis, dėl kurių buvo sutarta savitarpio pripažinimo procedūros metu. Rinkodaros leidimo turėtojas taip pat pateikė paaiškinimą dėl kai kurių skirtingų duomenų, gautų atlikus palyginamąją šių dviejų vakcinų serijų protokolų analizę.

Taigi, CVMP sutiko, jog rinkodaros leidimo turėtojas pateikė reikalavimus atitinkančius duomenis, kurie patvirtina, kad Coglapix gaminamas ir bandomas laikantis priimtino kokybės standarto, susijusio su vakcinų serijos stiprumo bandymu, todėl klinikinių požymių pasireiškimas yra susijęs su plaučių pažeidimų atsiradimu.

Vakcinų veiksmingumas praktinėmis naudojimo sąlygomis

Atliekant laboratorinius veiksmingumo tyrimus, beveik nesurinkta duomenų, susijusių su vakcinacijos poveikio svorio didėjimui vertinimu. Atlikus 3 iš 5 tyrimų su abiejų serotipų bakterijomis, gauti rezultatai buvo nereikšmingi. Lauko tyrimai nepatvirtino laboratorijos sąlygomis gautų rezultatų, ir iškilo abejonių dėl vakcinų naudos praktinėmis jos naudojimo sąlygomis.

Todėl rinkodaros leidimo turėtojas buvo paprašyta išsamiau pagrįsti išvadą, kad vakcinų veiksmingumas praktinėmis jos naudojimo sąlygomis buvo tinkamai įrodytas. Visų pirma rinkodaros leidimo turėtojas buvo paprašyta pateikti įrodymus, kad sumažėjus plaučių pažeidimų ir klinikinių požymių, paskiepyti gyvūnai netektų mažiau svorio, palyginti su kontroliniais gyvūnais. Be to, rinkodaros leidimo turėtojas buvo paprašyta pakomentuoti, ar atlikus du laboratorinius tyrimus gautų rezultatų reikšmingumo (abiejų serotipų bakterijų atžvilgiu) pakanka, kad būtų galima nepaisyti trijų „nereikšmingų“ laboratorinių tyrimų rezultatų nereikšmingumo.

Rinkodaros leidimo turėtojas paaiškino, kad dėl teigiamo poveikio klinikiams požymiams ir plaučių pažeidimams *A. pleuropneumoniae* infekcijų sukeliamas priaugamo svorio mažėjimas bent iš dalies sumažėtų. Vis dėlto rinkodaros leidimo turėtojas paaiškino, kad atliekant lauko tyrimus,

veiksmingumas buvo įrodytas tik iš dalies, ir kad į veterinarinio vaisto aprašą būtų galima įtraukti informaciją apie atitinkamos informacijos trūkumą.

Į veterinarinio vaisto aprašo 5 skyrių „Imunologinės savybės“ įtrauktas sakinyss, kuriuo informuojama apie lauko tyrimų duomenų stoką. „Veiksmingumas buvo įrodytas laboratorinėmis, bet ne lauko sąlygomis.“ Taip pat laikomasi nuomonės, kad indikacija yra priimtina, atsižvelgiant į numatomą vakcinos naudojimo būdą ir esamus laboratorinių tyrimų duomenis.

Imuniteto trukmė

Remiantis bendro Coglapix vakcinos veiksmingumo vertinimu, atsižvelgiant į atitinkamų provokacinių tyrimų, atliktų 16-ą ir 24-ą savaitę, rezultatus, nustatyta, kad imunitetas abiejų (1 ir 2) serotipų bakterijoms išlieka iki 16 savaičių.

3. Naudos ir rizikos įvertinimas

Naudos įvertinimas

Coglapix skirtas aktyviai kiaulių imunizacijai nuo 1 ir 2 serotipų *A. pleuropneumoniae* sukeltos pleuropneumonijos. Naudojant vakciną Coglapix, mažėja su šia liga siejamų klinikinių požymių ir plaučių pažeidimų, todėl sumažėja ir gydymo antimikrobinėmis medžiagomis poreikis, be to, rinkoje yra daugiau profilaktinių priemonių nuo 1 ir 2 serotipų *A. pleuropneumoniae* sukeltos pneumonijos. Manoma, kad sveikesnių paskiepytų kiaulių augimo rodikliai bus geresni, nors, atliekant tyrimus lauko sąlygomis, tai nebuvo įrodyta.

Rizikos įvertinimas

Šios kreipimosi procedūros metu kokybė ir saugumas nebuvo vertinami, kadangi referencinė valstybė narė nepranešė apie jokių nerimą keliančius klausimus.

Ši kreipimosi procedūra buvo pradėta iškilus nerimą keliantiems klausimams dėl bendro vakcinos veiksmingumo. Atliekant laboratorinius veiksmingumo tyrimus, buvo įrodyta, kad kiaules paskiepijus Coglapix, su liga siejamų klinikinių požymių ir plaučių pažeidimų sumažėja, nors vis dar yra abejonių dėl statistinio šių tyrimų rezultatų reikšmingumo. Todėl, siekiant, kad preparato informaciniuose dokumentuose būtų atsižvelgta į šią informaciją, reikia iš dalies pakeisti atitinkamus veterinarinio vaisto aprašo ir informacinio lapelio skyrius (žr. III priedą).

Naudos ir rizikos santykio vertinimas

Su bendru vakcinos veiksmingumu susijęs nerimą keliantis klausimas buvo įvertintas ir daroma išvada, kad, vykdant kiaulių imunizaciją, Coglapix turėtų būti veiksmingas, kaip papildoma priemonė siekiant kontroliuoti 1 ir 2 serotipų *A. pleuropneumoniae* sukeltą pleuropneumoniją, nes sumažintų su šia liga siejamų klinikinių požymių ir plaučių pažeidimų.

Išvada dėl naudos ir rizikos santykio

Remiantis duomenimis, kurie buvo pateikti atsižvelgiant į nerimą keliančius klausimus, apie kuriuos pranešta šios kreipimosi procedūros metu, laikomasi nuomonės, kad naudos ir rizikos santykis yra teigiamas. CVMP priėjo prie išvados, kad Italijos iškelti nerimą keliantys klausimai neturėtų būti kliūtis suteikti Coglapix rinkodaros leidimus ir rekomendavo iš dalies pakeisti atitinkamus veterinarinio vaisto ir informacinio lapelio skyrius (žr. III priedą).

Pagrindas suteikti Coglapix injekcinės suspensijos kiaulėms rinkodaros leidimus

Apsvarstęs visus pateiktus duomenis, CVMP priėjo prie išvados, kad:

- Ši kreipimosi procedūra buvo pradėta iškilus nerimą keliantiems klausimams dėl bendro vakcinos veiksmingumo. Coglapix yra skirtas aktyviai kiaulių imunizacijai, kaip pagalbinė priemonė, siekiant kontroliuoti 1 ir 2 serotipų *A. pleuropneumoniae* sukeltą pleuropneumoniją, ir laboratoriniais tyrimais įrodyta, kad šis vaistas sumažina su šia liga siejamus klinikinius požymius ir plaučių pažeidimus.

Todėl CVMP rekomendavo suteikti I priede nurodytų veterinarinių vaistų rinkodaros leidimus, iš dalies pakeitus referencinės valstybės narės patvirtintus veterinarinio vaisto aprašą ir informacinį lapelį. Iš dalies pakeisti referencinės valstybės narės patvirtintų veterinarinio vaisto aprašo ir informacinio lapelio skyriai išdėstyti III priede.

Priedas III

Veterinarinio vaisto aprašo bei informacinio lapelio pakeitimai atitinkamuose skyriuose

Galiojantis veterinarinio vaisto aprašas, ženklėjimas ir informacinis lapelis patvirtintas Koordinavimo grupės su šiais pakeitimais:

Pridėti šį tekstą atitinkamuose produkto informacijos skyriuose:

Veterinarinio Vaisto Aprašas

4.2 Naudojimo indikacijos, nurodant paskirties gyvūnų rūšis

Aktyviai imunizuoti kiaules bei kontroliuoti pleuropneumoniją, kurią sukelia *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotipų 1 ir 2, siekiant sumažinant klinikinius požymius ir plaučių pažeidimus, susijusius su šia liga.

Imuniteto pradžia: 21 diena po antrosios vakcinacijos.

Imuniteto trukmė: 16 savaičių po antrosios vakcinacijos.

5. IMUNOLOGINĖS SAVYBĖS

Farmakoterapinė grupė: *Actinobacillus* / *Haemophilus* vakcina.

ATCvet kodas: QI09AB07.

Vakcinos sudėtyje yra *Actinobacillus pleuropneumoniae* bakterijų. Iš viso 20×10^9 inaktyvuotų bakterijų dozėje.

Padermė NT3 priklauso serotipui 1, išreiškiama Apx I kaip padermės SzII, PO, U3 ir B4 priklauso serotipui 2, išreiškiama Apx III. Visos padermės priklauso taip pat Apx II.

Vakcinuoti paršeliai gauna aktyvų imunitetą prieš pleuropneumoniją sukeliantį *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotipų 1 ir 2. Veiksmingumas buvo įrodytas laboratorijoje, bet ne lauko sąlygomis.

.....

Informacinis lapelis:

4. INDIKACIJOS

Aktyviai imunizuoti kiaules bei kontroliuoti pleuropneumoniją, kurią sukelia *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotipų 1 ir 2, siekiant sumažinant klinikinius požymius ir plaučių pažeidimus, susijusius su šia liga.

Imuniteto pradžia: 21 diena po antrosios vakcinacijos.

Imuniteto trukmė: 16 savaičių po antrosios vakcinacijos.

15. KITA INFORMACIJA

Farmakoterapinė grupė: *Actinobacillus* / *Haemophilus* vakcina.

ATCvet kodas: QI09AB07.

Vakcinos sudėtyje yra *Actinobacillus pleuropneumoniae* bakterijų. Iš viso 20×10^9 inaktyvuotų bakterijų dozėje.

Padermė NT3 priklauso serotipui 1, išreiškiama Apx I kaip padermės SzII, PO, U3 ir B4 priklauso serotipui 2, išreiškiama Apx III. Visos padermės priklauso taip pat Apx II.

Vakcinuoti paršeliai gauna aktyvų imunitetą prieš pleuropneumoniją sukeltą *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotipų 1 ir 2. Veiksmingumas buvo įrodytas laboratorijoje, bet ne lauko sąlygomis.

.....