

I Pielikums

Veterināro zāļu nosaukumi, zāļu formas, veterināro zāļu stiprumi, dzīvnieku sugas, pieteikuma iesniedzēji/reģistrācijas apliecības īpašnieki dalībvalstīs

Dalībvalsts (ES/EEZ)	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku suga	Lietošanas metode
Austrija	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Francija	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotips1 (celms NT3) un <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotips 2 (celmi PO, U3, B4, SZ II) izteikts ApxI toksoids min. 28.9 ELISA vien./ml* ApxII toksoids min. 16.7 ELISA vien./ml ApxIII toksoids min. 6.8 ELISA vien./ml * Elisa vien./ml aprēķināts seroloģiskais titrs seroloģiski imunizētiem trušiem	Suspensija injekcijām	Cūkas	Intramuskulārai injekcijai
Beļģija	Ceva Santé Animale S.A/N.V. Metrologielaan 6 1130 Brussel Beļģija	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotips1 (celms NT3) un <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotips 2 (celmi PO, U3, B4, SZ II) izteikts ApxI toksoids min. 28.9 ELISA vien./ml* ApxII toksoids min. 16.7 ELISA vien./ml ApxIII toksoids min. 6.8 ELISA vien./ml * Elisa vien./ml aprēķināts seroloģiskais titrs seroloģiski imunizētiem trušiem	Suspensija injekcijām	Cūkas	Intramuskulārai injekcijai
Bulgārija	Ceva Animal Health Bulgaria ul. Elemag 26, vh.b, Et.1, Apt .1 Sofia -1113 Bulgārija	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotips1 (celms NT3) un <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotips 2 (celmi PO, U3, B4, SZ II) izteikts ApxI toksoids min. 28.9 ELISA vien./ml* ApxII toksoids min. 16.7 ELISA vien./ml ApxIII toksoids min. 6.8 ELISA vien./ml * Elisa vien./ml aprēķināts seroloģiskais titrs seroloģiski imunizētiem trušiem	Suspensija injekcijām	Cūkas	Intramuskulārai injekcijai

Dalībvalsts (ES/EEZ)	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku suga	Lietošanas metode
Horvātija	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Francija	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotips1 (celms NT3) un <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotips 2 (celmi PO, U3, B4, SZ II) izteikts ApxI toksoids min. 28.9 ELISA vien./ml* ApxII toksoids min. 16.7 ELISA vien./ml ApxIII toksoids min. 6.8 ELISA vien./ml * Elisa vien./ml aprēķināts seroloģiskais titrs seroloģiski imunizētiem trušiem	Suspensija injekcijām	Cūkas	Intramuskulārai injekcijai
Kipra	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Francija	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotips1 (celms NT3) un <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotips 2 (celmi PO, U3, B4, SZ II) izteikts ApxI toksoids min. 28.9 ELISA vien./ml* ApxII toksoids min. 16.7 ELISA vien./ml ApxIII toksoids min. 6.8 ELISA vien./ml * Elisa vien./ml aprēķināts seroloģiskais titrs seroloģiski imunizētiem trušiem	Suspensija injekcijām	Cūkas	Intramuskulārai injekcijai
Čehijas Republika	Ceva Animal Health Slovakia, s.r.o. Račianska 153 831 53 Bratislava Slovākija	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotips1 (celms NT3) un <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotips 2 (celmi PO, U3, B4, SZ II) izteikts ApxI toksoids min. 28.9 ELISA vien./ml* ApxII toksoids min. 16.7 ELISA vien./ml ApxIII toksoids min. 6.8 ELISA vien./ml * Elisa vien./ml aprēķināts seroloģiskais titrs seroloģiski imunizētiem trušiem	Suspensija injekcijām	Cūkas	Intramuskulārai injekcijai

Dalībvalsts (ES/EEZ)	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku suga	Lietošanas metode
Igaunija	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Francija	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotips1 (celms NT3) un <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotips 2 (celmi PO, U3, B4, SZ II) izteikts ApxI toksoids min. 28.9 ELISA vien./ml* ApxII toksoids min. 16.7 ELISA vien./ml ApxIII toksoids min. 6.8 ELISA vien./ml * Elisa vien./ml aprēķināts seroloģiskais titrs seroloģiski imunizētiem trušiem	Suspensija injekcijām	Cūkas	Intramuskulārai injekcijai
Somija	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Francija	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotips1 (celms NT3) un <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotips 2 (celmi PO, U3, B4, SZ II) izteikts ApxI toksoids min. 28.9 ELISA vien./ml* ApxII toksoids min. 16.7 ELISA vien./ml ApxIII toksoids min. 6.8 ELISA vien./ml * Elisa vien./ml aprēķināts seroloģiskais titrs seroloģiski imunizētiem trušiem	Suspensija injekcijām	Cūkas	Intramuskulārai injekcijai
Vācija	Ceva Tiergesundheit GmbH Kanzlerstr. 4 40472 Düsseldorf Vācija	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotips1 (celms NT3) un <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotips 2 (celmi PO, U3, B4, SZ II) izteikts ApxI toksoids min. 28.9 ELISA vien./ml* ApxII toksoids min. 16.7 ELISA vien./ml ApxIII toksoids min. 6.8 ELISA vien./ml * Elisa vien./ml aprēķināts seroloģiskais titrs seroloģiski imunizētiem trušiem	Suspensija injekcijām	Cūkas	Intramuskulārai injekcijai

Dalībvalsts (ES/EEZ)	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku suga	Lietošanas metode
Grieķija	Ceva Hellas LLC 15, Agiou Nikolaou str. 17455 ALIMOS Grieķija	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotips1 (celms NT3) un <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotips 2 (celmi PO, U3, B4, SZ II) izteikts ApxI toksoids min. 28.9 ELISA vien./ml* ApxII toksoids min. 16.7 ELISA vien./ml ApxIII toksoids min. 6.8 ELISA vien./ml * Elisa vien./ml aprēķināts seroloģiskais titrs seroloģiski imunizētiem trušiem	Suspensija injekcijām	Cūkas	Intramuskulārai injekcijai
Ungārija	CEVA-Phylaxia Veterinary Biologicals Co. Ltd Szállás u. 5. 1107 Budapest Ungārija	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotips1 (celms NT3) un <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotips 2 (celmi PO, U3, B4, SZ II) izteikts ApxI toksoids min. 28.9 ELISA vien./ml* ApxII toksoids min. 16.7 ELISA vien./ml ApxIII toksoids min. 6.8 ELISA vien./ml * Elisa vien./ml aprēķināts seroloģiskais titrs seroloģiski imunizētiem trušiem	Suspensija injekcijām	Cūkas	Intramuskulārai injekcijai
Islande	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Francija	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotips1 (celms NT3) un <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotips 2 (celmi PO, U3, B4, SZ II) izteikts ApxI toksoids min. 28.9 ELISA vien./ml* ApxII toksoids min. 16.7 ELISA vien./ml ApxIII toksoids min. 6.8 ELISA vien./ml * Elisa vien./ml aprēķināts seroloģiskais titrs seroloģiski imunizētiem trušiem	Suspensija injekcijām	Cūkas	Intramuskulārai injekcijai

Dalībvalsts (ES / EEZ)	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku suga	Lietošanas metode
Īrija	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière, 33500 Libourne Francija	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotips1 (celms NT3) un <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotips 2 (celmi PO, U3, B4, SZ II) izteikts ApxI toksoids min. 28.9 ELISA vien./ml* ApxII toksoids min. 16.7 ELISA vien./ml ApxIII toksoids min. 6.8 ELISA vien./ml * Elisa vien./ml aprēķināts seroloģiskais titrs seroloģiski imunizētiem trušiem	Suspensija injekcijām	Cūkas	Intramuskulārai injekcijai
Itālija	Ceva Salute Animale S.p.A. Viale Colleoni 15, 20864 Agrate Brianza (MB) Itālija	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotips1 (celms NT3) un <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotips 2 (celmi PO, U3, B4, SZ II) izteikts ApxI toksoids min. 28.9 ELISA vien./ml* ApxII toksoids min. 16.7 ELISA vien./ml ApxIII toksoids min. 6.8 ELISA vien./ml * Elisa vien./ml aprēķināts seroloģiskais titrs seroloģiski imunizētiem trušiem	Suspensija injekcijām	Cūkas	Intramuskulārai injekcijai
Latvija	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Francija	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotips1 (celms NT3) un <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotips 2 (celmi PO, U3, B4, SZ II) izteikts ApxI toksoids min. 28.9 ELISA vien./ml* ApxII toksoids min. 16.7 ELISA vien./ml ApxIII toksoids min. 6.8 ELISA vien./ml * Elisa vien./ml aprēķināts seroloģiskais titrs seroloģiski imunizētiem trušiem	Suspensija injekcijām	Cūkas	Intramuskulārai injekcijai

Dalībvalsts (ES/EEZ)	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku suga	Lietošanas metode
Lietuva	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Francija	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotips1 (celms NT3) un <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotips 2 (celmi PO, U3, B4, SZ II) izteikts ApxI toksoids min. 28.9 ELISA vien./ml* ApxII toksoids min. 16.7 ELISA vien./ml ApxIII toksoids min. 6.8 ELISA vien./ml * Elisa vien./ml aprēķināts seroloģiskais titrs seroloģiski imunizētiem truši	Suspensija injekcijām	Cūkas	Intramuskulārai injekcijai
Nīdrelānde	Ceva Sante Animale B.V. Tiendweg 8 c, 2670 AB Naaldwijk Nīdrelānde	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotips1 (celms NT3) un <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotips 2 (celmi PO, U3, B4, SZ II) izteikts ApxI toksoids min. 28.9 ELISA vien./ml* ApxII toksoids min. 16.7 ELISA vien./ml ApxIII toksoids min. 6.8 ELISA vien./ml * Elisa vien./ml aprēķināts seroloģiskais titrs seroloģiski imunizētiem truši	Suspensija injekcijām	Cūkas	Intramuskulārai injekcijai
Polija	Ceva Animal Health Polska Sp. z o.o. ul. Okrzei 1A, 03-715 Warszawa Polija	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotype 1 (strain <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotips1 (celms NT3) un <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotips 2 (celmi PO, U3, B4, SZ II) izteikts ApxI toksoids min. 28.9 ELISA vien./ml* ApxII toksoids min. 16.7 ELISA vien./ml ApxIII toksoids min. 6.8 ELISA vien./ml * Elisa vien./ml aprēķināts seroloģiskais titrs seroloģiski imunizētiem truši	Suspensija injekcijām	Cūkas	Intramuskulārai injekcijai

Dalībvalsts (ES/EEZ)	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku suga	Lietošanas metode
Portugāle	Ceva Saúde Animal Produtos Farmacéuticos e Imunológicos, Lda. Rua Doutor António Loureiro Borges 9/9A - 9ºA, Miraflores, 1495 – 131 Algès Portugāle	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotips1 (celms NT3) un <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotips 2 (celmi PO, U3, B4, SZ II) izteikts ApxI toksoids min. 28.9 ELISA vien./ml* ApxII toksoids min. 16.7 ELISA vien./ml ApxIII toksoids min. 6.8 ELISA vien./ml * Elisa vien./ml aprēķināts seroloģiskais titrs seroloģiski imunizētiem trušiem	Suspensija injekcijām	Cūkas	Intramuskulārai injekcijai
Rumānija	Ceva Santé Animale Romania Str. Chindiei nr. 5 Sector 4 040185 Bucharest Rumānija	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotips1 (celms NT3) un <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotips 2 (celmi PO, U3, B4, SZ II) izteikts ApxI toksoids min. 28.9 ELISA vien./ml* ApxII toksoids min. 16.7 ELISA vien./ml ApxIII toksoids min. 6.8 ELISA vien./ml * Elisa vien./ml aprēķināts seroloģiskais titrs seroloģiski imunizētiem trušiem	Suspensija injekcijām	Cūkas	Intramuskulārai injekcijai
Slovākija	Ceva Animal Health Slovakia, s.r.o. Račianska 153 831 53 Bratislava Slovākija	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotips1 (celms NT3) un <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotips 2 (celmi PO, U3, B4, SZ II) izteikts ApxI toksoids min. 28.9 ELISA vien./ml* ApxII toksoids min. 16.7 ELISA vien./ml ApxIII toksoids min. 6.8 ELISA vien./ml * Elisa vien./ml aprēķināts seroloģiskais titrs seroloģiski imunizētiem trušiem	Suspensija injekcijām	Cūkas	Intramuskulārai injekcijai

Dalībvalsts (ES/EEZ)	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku suga	Lietošanas metode
Slovēnija	Ceva Santé Animale 10, av. de La Ballastière 33500 Libourne Francija	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotips1 (celms NT3) un <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotips 2 (celmi PO, U3, B4, SZ II) izteikts ApxI toksoids min. 28.9 ELISA vien./ml* ApxII toksoids min. 16.7 ELISA vien./ml ApxIII toksoids min. 6.8 ELISA vien./ml * Elisa vien./ml aprēķināts seroloģiskais titrs seroloģiski imunizētiem trušiem	Suspensija injekcijām	Cūkas	Intramuskulārai injekcijai
Zviedrija	Ceva Animal Health A.B. Annedalsvägen 9 227 64 Lund Zviedrija	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotips1 (celms NT3) un <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotips 2 (celmi PO, U3, B4, SZ II) izteikts ApxI toksoids min. 28.9 ELISA vien./ml* ApxII toksoids min. 16.7 ELISA vien./ml ApxIII toksoids min. 6.8 ELISA vien./ml * Elisa vien./ml aprēķināts seroloģiskais titrs seroloģiski imunizētiem trušiem	Suspensija injekcijām	Cūkas	Intramuskulārai injekcijai
Apvienotā Karaliste	Ceva Animal Health Ltd Unit 3, Anglo Office Park, White Lion Road Amersham, Bucks HP7 9FB Apvienotā Karaliste	Coglapix suspension for injection for pigs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotips1 (celms NT3) un <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotips 2 (celmi PO, U3, B4, SZ II) izteikts ApxI toksoids min. 28.9 ELISA vien./ml* ApxII toksoids min. 16.7 ELISA vien./ml ApxIII toksoids min. 6.8 ELISA vien./ml * Elisa vien./ml aprēķināts seroloģiskais titrs seroloģiski imunizētiem trušiem	Suspensija injekcijām	Cūkas	Intramuskulārai injekcijai

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un pamatojums reģistrācijas apliecības izsniegšanai *Coglapix* suspensijai injekcijām cūkām

Coglapix suspensijas injekcijām cūkām zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums (*skatīt I pielikumu*)

1. Ievads

Coglapix suspensija injekcijām cūkām (turpmāk dēvēta par „*Coglapix*“) ir inaktivēta bakteriāla vakcīna pret cūku aktinobacilozi. Vakcīna satur piecus *Actinobacillus pleuropneumoniae* celmus, kas inaktivēti ar formaldehīdu. Celmi ir no 1. vai 2. serotipa. Vakcīna tiek piegādāta vairāku devu konteineros kā suspensija injekciju pagatavošanai, kas satur konservantu uz alumīnija hidroksīda bāzes. Vakcīna ir paredzēta aktīvai cūku imunizācijai pret *A. pleuropneumoniae* 1. un 2. serotipa izraisītu pleiopneimoniju, lai samazinātu ar slimību saistītās klīniskās pazīmes un plaušu bojājumus. Vakcinācijas grafiks ir divas devas, ko dzīvniekiem ievada no 7 nedēļu vecuma; intervāls starp devām ir 3 nedēļas. Imunitātes sākums ir 21 diena pēc otrās vakcinācijas. Imunitātes ilgums ir 16 nedēļas pēc otrās vakcinācijas.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks, *Ceva-Phylaxia Veterinary Biologicals Co. Ltd.*, atbilstoši Direktīvas 2001/82/EK 32. pantam iesniedza Ungārijā apstiprinātas reģistrācijas apliecības savstarpējās atzīšanas pieteikumu. Savstarpējās atzīšanas procedūrā kā atsauces dalībvalstī pieteikumu iesniedza Ungārijā, kā attiecīgajās dalībvalstīs — Austrijā, Beļģijā, Bulgārijā, Horvātijā, Kiprā, Čehijā, Igaunijā, Somijā, Vācijā, Grieķijā, Islandē, Īrijā, Itālijā, Latvijā, Lietuvā, Nīderlandē, Polijā, Portugālē, Rumānijā, Slovākijā, Slovēnijā, Zviedrijā un Apvienotajā Karalistē.

Savstarpējās atpazīšanas procedūras laikā reģistrācijas apliecības īpašnieks samazināja sākotnējās indikācijas no četriem klīniskajiem parametriem (klīniskās pazīmes, zudumi, plaušu bojājumi un ar slimību saistītā infekcija) līdz tikai diviem, t. i., klīnisko pazīmju samazinājums un plaušu bojājumi (abi iekļauti Eiropas Farmakopejā (Ph. Eur.) Monogrāfija 04/2013:1360, cūku aktinobacilozes vakcīnas (inaktivētas)).

Savstarpējās pārskatīšanas procedūras laikā Itālija kā attiecīgā dalībvalsts izteica bažas, ka *Coglapix* var radīt iespējamu smagu risku dzīvnieku veselībai. Itālija īpaši uzsvēra, ka i) nav pietiekami pierādīta korelācija starp plaušu bojājumu samazināšanos un klīnisko pazīmju samazināšanos; ii) nav pierādīts vakcīnas ieguvums praktiskos lietošanas apstākļos (t. i. plaušu bojājumu un klīnisko pazīmju samazināšanās, kas vakcinētiem dzīvniekiem samazinātu svara zudumu) un iii) imunitātes ilguma pētījumos iegūtie rezultāti nebija konsekventi. Šie jautājumi aizvien nebija atrisināti, tādēļ (veterināro zāļu) Savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (CMD(v)) sāka pārskatīšanu saskaņā ar Direktīvas 2001/82/EK 33. panta 1. punktu. Tā kā Itālijas izvirzītie jautājumi netika atrisināti un dalībvalstis nespēja vienoties par *Coglapix* efektivitāti, secīgi 2014. gada 24. oktobrī atbilstoši Direktīvas 2001/82/EK 33. panta 4. punktam jautājums tika pārsūtīts CVMP.

CVMP lūdza apskatīt pieejamos datus, kas attiecas uz *Coglapix* efektivitāti, un secināt, vai veterinārās zāles varētu radīt iespējamu smagu risku dzīvnieku veselībai.

2. Iesniegto datu novērtējums

Dati par iedarbīgumu

Lai atbalstītu apgalvojumu par efektivitāti, reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza datus no 12 laboratorijas pētījumiem un 3 lauka pētījumiem. Lai demonstrētu vakcīnas imunogenitāti, atbilstoši pieņemamam standartam un dizainam veica sešus efektivitātes pētījumus laboratorijā, lai noteiktu imunitātes sākumu un ilgumu un atbilstu kritērijiem, kas noteikti Ph. Eur. monogrāfijā 04/2013:1360. Reģistrācijas apliecības īpašnieks veica 2 pētījumus, lai izvērtētu imunitātes sākumu, un 4 pētījumus, lai izvērtētu imunitātes ilgumu, izmantojot vakcīnā iekļautajiem *A. pleuropneumoniae* serotipiem (1 un

2) atbilstošus proves celmus. Šajos pētījumos vakcinētajiem dzīvniekiem bija mazāka parasto klīnisko pazīmju (elpas trūkums, klepošana un vemšana) un cūku pleiopneimonijas plaušu bojājumu, kas saistīti ar mikroorganisma infekciju, incidence, salīdzinot ar kontrolēm.

Vēl tika iesniegti sešu papildu laboratorijas pētījumu dati, bet šos pētījumus *Coglapix* reģistrācijas apliecības īpašniekam veica valstī, kas atrodas ārpus ES, un daži elementi neatbilda kritērijiem, kas norādīti Ph. Eur. monogrāfijā 1360. Galvenā atšķirība bija, ka šajos pētījumos izmantotajā vakcīnas sērijā bija lielāks antigēna saturs nekā ES tirgum piedāvātais minimālais saturs.

Trijos lauka pētījumos starp vakcinētajām un kontroles grupām nenovēroja nozīmīgas mirstības biežuma un plaušu bojājumu rezultātu atšķirības, bet *A. pleuropneumoniae* lauka proves līmenis vienā nozīmīgā lauka pētījumā bija zems.

Samazinot indikācijas līdz diviem klīniskajiem parametriem, bija nepieciešama detalizēta šo divu atlikušo efektivitātes parametru nozīmes demonstrācija, salīdzinot vakcinētos un kontroles dzīvniekus. Lai gan, ņemot vērā reģistrācijas apliecības īpašnieka nodrošinātos attaisnojumus par tēmas sarežģītību un sastaptajām tehniskajām problēmām, radās nozīmīgs jautājums par to, vai, ja vienā nozīmīgā pētījumā pierādīts, ka parametrs ir nozīmīgs, ar to ir pietiekami, lai „atceltu” to pašu parametru nenozīmīgumu „nenozīmīgā” pētījumā. Reģistrācijas apliecības īpašnieka nodrošinātie dati par pārdošanas rādītājiem pēdējo 15 gadu laikā netika uzskatīti par pietiekamiem, lai atbalstītu apgalvojumus. Turklāt Periodiskajos drošuma atjauninājuma ziņojumos iegūtā informācija līdzīgi tika uzskatīta tikai par atbalstošu un nepamatoja apgalvojumus. Pamatojoties uz šiem apsvērumiem, reģistrācijas apliecības īpašniekam pieprasīja pierādīt, ka dažos laboratorijas efektivitātes pētījumos konstatēto klīnisko pazīmju nozīmīgums ir pietiekams, lai gūtu virsroku pār tā paša parametra nenozīmīgumu „nenozīmīgos” laboratorijas efektivitātes pētījumos.

Lai atbalstītu apgalvojumus par efektivitāti, reģistrācijas apliecības īpašnieks nodrošināja visu laboratorijas pētījumu rezultātus. Vēl tika nodrošināts statistisko analīžu pārskats, lai demonstrētu nozīmīgas atšķirības starp vakcinētajiem un kontroles dzīvniekiem, izvērtējot klīnisko pazīmju un plaušu bojājumu samazinājumu. Vēl izskatīja nozīmīgas problēmas, kas attiecas uz *A. pleuropneumoniae* izraisītu infekciju sarežģīto dabu un saderību ar Eiropas farmakopejas prasībām. Īpašu uzmanību pievērta kombinētās analīzes lietošanai, parauga izmēram izmantojot ierobežotu dzīvnieku skaitu un par primāro efektivitātes parametru izmantojot globālus klīniskos rezultātus. CVMP vienojās, ka, lai gan visos laboratorijas efektivitātes pētījumos vakcinētajiem dzīvniekiem salīdzinājumā ar kontroles dzīvniekiem biežāk sastopamo klīnisko pazīmju un plaušu bojājumu sastopamības biežums nebija nozīmīgi mazāks, vakcīnas efektivitātes kopējie rezultāti bija labvēlīgi indikācijām par plaušu bojājumu un klīnisko pazīmju samazināšanu. Tādēļ, lai skaidri attēlotu šo secinājumu, jāmaina zāļu apraksta un lietošanas instrukcijas atbilstošās sadaļas.

Plaušu bojājumu samazinājuma un klīnisko pazīmju samazinājuma savstarpējā korelācija

Lai gan kā vakcinācijas sekas paredzama pozitīva korelācija starp plaušu bojājumu samazinājumu un klīnisko pazīmju samazinājumu, šādas korelācijas apjomu nav iespējams izvērtēt. Reģistrācijas apliecības īpašniekam pieprasīja rakstiski apstiprināt, ka statistisko analīzi veica, izmantojot attiecīgo pētījumu rezultātus, un nodrošināt apstiprinājumu, ka izmantoja atbilstošu datu analīzes metodi, un, ja iespējams, iesniegt visu dažādos pētījumos iegūto datu metaanalīzi.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks apstiprināja, ka statistiskās analīzes, kuru mērķis bija noteikt korelāciju starp plaušu bojājumu samazinājumu un klīnisko pazīmju samazinājumu, veica, izmantojot visu attiecīgo pētījumu rezultātus (t. i., 12 proves pētījumus, katram serotipam 6). Reģistrācijas apliecības īpašnieks apliecināja, ka datu analīzē izmantoja inferences statistikas metodes un atzīmēja lietotās metodes nozīmīgumu. Vēl tika apstiprināts, ka izmantoja mainīgo parametru standartizāciju. Lai atbalstītu pozitīvo savstarpējo attiecību starp abiem attiecīgajiem parametriem, katram serotipam

nodrošināja detalizētus statistikas datus. Lai gan katrā gadījumā korelācijas koeficients bija ļoti nozīmīgs, reģistrācijas apliecības īpašnieks secināja, ka ļoti maz ticams, ka novērotās savstarpējās attiecības starp klīniskajiem un plaušu bojājuma rezultātiem ir tikai nejaušība. Īpaši p vērtība ir mazāka par 0,0001, kas nozīmē, ka viltus pozitīvas korelācijas iespējamība ir mazāka par 0,01 %. Reģistrācijas apliecības īpašnieks apstiprināja, ka nodrošināta dažādos pētījumos visu iegūto rezultātu metaanalīze.

Izvērtējot efektivitātes pētījumu rezultātus, saistībā ar jautājumu par šajos pētījumos izmantoto vakcīnu partiju konsistenci izvirzīja papildu tematu bažām. Efektivitātes pētījumos novēroto rezultātu variabilitāte norādīja, ka tā korelē ar pētījumos izmantoto vakcīnas partiju kvalitāti un ka mazāk potentas partijas izveidoja nepietiekamu antigēna saturu. Turklāt apšaubīja galīgā izstrādājuma preparātu – gan tā antigēna saturu, gan papildu sastāvdaļas.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks apstiprināja, ka partijas ražoja konsistentā ražošanas procesā, kas atbilst ES Labas ražošanas prakses standartiem, un to kvalitāte bija atbilstoša, lai lietotu efektivitātes pētījumos. Lai papildinātu atbildi, nodrošināja partijas izlaišanas protokolus, kuros bija redzams konsistents uz baktēriju skaitu pamatots mērķa preparāts. Kad zāles pirmo reizi reģistrēja Ungārijā, šīs partijas pārbaudīja atbilstoši prasībām. Tomēr reģistrācijas apliecības īpašnieks apstiprināja, ka atbilstoši pabeigto zāļu specifikācijām, par kurām vienojās savstarpējās atpazīšanas procedūras laikā, veica atkārtotu pārbaudi, un vakcīnas partijas tiem atbilda. Reģistrācijas apliecības īpašnieks apstiprināja, ka ES tirgum paredzētās komerciālās partijas nākotnē ražos, pamatojoties uz fiksētiem preparāta mērķiem, un tās kontrolēs saskaņā ar pabeigtā preparāta specifikācijām, par kurām vienojās savstarpējās atpazīšanas procedūras laikā. Reģistrācijas apliecības īpašnieks vēl nodrošināja skaidrojumu par dažiem nesakritīgiem datiem, kurus noteica abu vakcīnu salīdzinošās analīzes partiju protokolos.

Kopumā CVMP vienojās, ka reģistrācijas apliecības īpašnieks ir nodrošinājis pietiekamus pierādījumus, ka jautājumā par partijas potentuma testu *Coglapix* ražo un pārbauda atbilstoši pieņemamam kvalitātes standartam un ka secīgi klīnisko pazīmju izskats korelē ar plaušu bojājumu klātbūtni.

Vakcīnas efektivitāte praktiskos lietošanas apstākļos

No pieejamiem laboratorijas efektivitātes pētījumiem bija ļoti maz pierādījumu no mērījumiem par vakcinācijas ietekmi uz svara pieaugumu. 3 no 5 pētījumiem, kurus veica gan 1., gan 2. serotipam, nozīmīgus rezultātus neieguva. Lauka pētījumi neapstiprināja laboratorijas apstākļos iegūtos rezultātus, tādēļ radās šaubas par vakcīnas ieguvumu praktiskos lietošanas apstākļos.

Tādēļ reģistrācijas apliecības īpašniekam bija prasība turpināt atbalstīt secinājumu, ka ir pietiekami pierādīta vakcīnas efektivitāte praktiskos lietošanas apstākļos. Īpaši reģistrācijas apliecības īpašniekam tika prasīts nodrošināt pierādījumus, ka plaušu bojājumu un klīnisko pazīmju samazināšanās izraisītu samazinātu svara zudumu vakcinētiem dzīvniekiem salīdzinājumā ar kontroles dzīvniekiem. Turklāt reģistrācijas apliecības īpašniekam bija prasība komentēt, vai divu laboratorijas pētījumu rezultātu (par ietekmi uz svara pieaugumu) nozīme (abiem, 1. un 2. serotipam) ir pietiekama, lai dzēstu trīs „nenozīmīgu” laboratorijas pētījumu nenožīmīgos rezultātus.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks skaidroja, ka pozitīvā iedarbība uz klīniskajām pazīmēm un plaušu bojājumiem izraisītu vismaz daļēju aizsardzību pret *A. pleuropneumoniae* infekciju izraisītiem svara pieauguma zudumiem. Tomēr reģistrācijas apliecības īpašnieks apstiprināja, ka efektivitāte lauka apstākļos ir pierādīta tikai daļēji un ka zāļu aprakstā var aprakstīt attiecīgās informācijas trūkumu.

Lai attēlotu datu trūkumu lauka pētījumos, zāļu apraksta 5. apakšpunktā „Imunoloģiskās īpašības” pievienots teikums: „Efektivitāti demonstrēja laboratorijā, bet ne lauka apstākļos.” Ņemot vērā vakcīnas paredzamo lietošanu un pastāvošos datus no laboratorijas pētījumiem, tiek uzskatīts, ka indikācija ir pieņemama.

Imunitātes ilgums

Atbilstoši 16. un 24. nedēļā veiktajiem attiecīgajiem proves pētījumiem, pamatojoties uz *Coglapix* vakcīnas vispārējās efektivitātes izvērtējumu, abiem serotipiem (1. un 2.) līdz 16 nedēļām pēc vakcinācijas noteica imunitātes ilgumu.

3. Ieguvumu un riska novērtējums

Ieguvumu novērtējums

Coglapix ir paredzēts aktīvai cūku imunizācijai pret *A. pleuropneumoniae* 1. un 2. serotipa izraisītu pleiopneimoniju. Cūku vakcinēšana samazina klīniskās pazīmes un ar slimību saistītos plaušu bojājumus, tādā veidā samazinot antibakteriālas ārstēšanas nepieciešamību un palielinot pieejamās profilaktiskās ārstēšanas iespējas pret *A. pleuropneumoniae* 1. un 2. serotipa izraisītu pneimoniju. Paredzams, ka veselīgām, vakcinētām cūkām būs labāks augšanas ātrums, lai gan lauka apstākļos to nepierādīja.

Riska novērtējums

Šajā pārskatīšanas procedūrā neizvērtēja kvalitāti un drošumu, jo atsauces Dalībvalsts neizteica bažas. Šo pārskatīšanu ierosināja sakarā ar bažām par vakcīnas kopējo efektivitāti. Laboratorijas efektivitātes pētījumos pēc cūku vakcinēšanas ar *Coglapix* pierādīja klīnisko pazīmju un plaušu bojājumu samazinājumu, lai gan vēl pastāv dažas bažas par statistisko nozīmi. Tādēļ, lai skaidri attēlotu šo secinājumu, jāmaina zāļu apraksta un lietošanas instrukcijas atbilstošās sadaļas (skatīt III pielikumu).

Ieguvumu un riska attiecības novērtējums

Izvērtētas izteiktās bažas par vakcīnas kopējo efektivitāti un secināts, ka paredzams, ka *Coglapix* būs efektīvs, imunizējot cūkas, kā palīg līdzeklis, lai kontrolētu *A. pleuropneumoniae* 1. un 2. serotipa izraisītu pneimoniju, samazinot ar slimību saistītās klīniskās pazīmes un plaušu bojājumus.

Secinājumi par ieguvumu un riska attiecības novērtējumu

Pamatojoties uz šajā pārskatīšanas procedūrā ziņotajiem datiem, kas saistīti ar bažām, uzskatāms, ka ieguvumu un riska attiecība ir labvēlīga. CVMP secināja, ka Itālijas izteiktās bažas nedrīkst ietekmēt *Coglapix* reģistrācijas apliecības izsniegšanu un ieteica atbilstošajās zāļu apraksta un lietošanas instrukcijas sadaļās veikt ieteiktos labojumus (skatīt III pielikumu).

Pamatojums reģistrācijas apliecības izsniegšanai *Coglapix* suspensijai injekcijām cūkām

Izskatot visus iesniegtos datus, CVMP secināja, ka:

- Šo pārskatīšanu ierosināja sakarā ar bažām par vakcīnas kopējo efektivitāti. *Coglapix* ir paredzēts aktīvai cūku imunizācijai pret *A. pleuropneumoniae* 1. un 2. serotipa izraisītu pleiopneimoniju un laboratorijas pētījumos pierādīts ar slimību saistīto klīnisko pazīmju un plaušu bojājumu samazinājums.

Tādēļ CVMP ieteica izsniegt reģistrācijas apliecības I pielikumā minētajām veterinārajām zālēm, veicot labojumus atsauces dalībvalsts zāļu aprakstā un lietošanas instrukcijā. III pielikumā izklāstīts atsauces dalībvalsts labotās zāļu apraksta un lietošanas instrukcijas sadaļas.

III Pielikums

**Zāļu apraksta, marķējuma teksta un lietošanas instrukcijas
attiecīgo apakšpunktu grozījumi.**

Pēdējā versija Zāļu aprakstam, marķējuma tekstam un lietošanas instrukcijai, kas iegūta koordinācijas grupas procedūras laikā ar sekojošiem grozījumiem:

Ievietot šādu tekstu attiecīgajās sadaļās ar informāciju par produktu:

Zāļu apraksts

4.2 Lietošanas indikācijas, norādot mērķa sugas

Cūku aktīvai imunizācijai, lai ierobežotu pleiopneimoniju, kuru ierosina *Actinobacillus pleuropneumoniae* lai samazinātu klīniskos simptomus, bojājumus un zaudējumus, kas saistīti ar saslimšanu.

Imunitātes iestāšanās: 21dienu pēc otrās vakcinācijas.

Imunitātes ilgums: 16 nedēļas pēc vakcinācijas

5. IMUNOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

Farmakoterapeitiskā grupa: *Actinobacillus/Haemophilus* vakcīna.

ATĶ vet kods: QI09AB07

Vakcīna satur novājinātas *Actinobacillus pleuropneumoniae* baktērijas.

Kopējais inaktivēto baktēriju daudzums devā 20×10^9 .

Celms NT3 pieder serotipam 1, izteikts ApxI kur celms SzII, PO, U3 un B4 pieder serotipam 2, izteikts ApxIII. Visi celmi izsaka ApxII.

Vakcinētās cūkas izstrādā aktīvo imunitāti pret slimības izraisītāju *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotipu 1 vai 2. Efektivitāte tika pierādīta laboratoriski nevis lauka izmēģinājumos.

.....

Lietošanas instrukcija:

4. INDIKĀCIJA(S)

Cūku aktīvai imunizācijai, lai ierobežotu pleiopneimoniju, kuru ierosina *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotipi 1 un 2, lai samazinātu klīniskos simptomus, bojājumus un zaudējumus, kas saistīti ar saslimšanu.

Imunitātes iestāšanās: 21dienu pēc otrās vakcinācijas

Imunitātes ilgums: 16 nedēļas pēc vakcinācijas

15. CITA INFORMĀCIJA

Farmakoterapeitiskā grupa: *Actinobacillus/Haemophilus* vakcīna.

ATĶ vet kods: QI09AB07

Vakcīna satur novājinātas *Actinobacillus pleuropneumoniae* baktērijas.

Kopējais inaktivēto baktēriju daudzums devā 20×10^9 .

Celms NT3 pieder serotipam 1 , izteikts ApxI kur celms SzII, PO, U3 un B4 pieder serotipam 2, izteikts ApxIII. Visi celmi izsaka ApxII.

Vakcinētās cūkas izstrādā aktīvo imunitāti pret slimības izraisītāju *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotipu 1 vai 2. Efektivitāte tika pierādīta laboratoriski nevis lauka izmēģinājumos.

.....