

# Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

C/ Campezo, 1  
Edificio 8  
28022 - Madrid  
España

## PROCEDIMIENTO NACIONAL

### INFORME DE EVALUACIÓN PÚBLICAMENTE DISPONIBLE PARA UN MEDICAMENTO VETERINARIO

**Suivac APP**  
emulsión inyectable para porcino



## MÓDULO 1

### RESUMEN DEL MEDICAMENTO

Nº de trámite / Nº de RAEFAR	2021000157
Nombre, concentración y forma farmacéutica	Suivac APP emulsión inyectable para porcino
Solicitante	CHEMVET PHARMA APS, A.c.illums Vej 6, Silkeborg, 8600, Dinamarca DNK
Sustancia activa	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipo 2 <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipo 9 toxoides de <i>A. pleuropneumoniae</i> (APX I) toxoides de <i>A. pleuropneumoniae</i> (APX II) toxoides de <i>A. pleuropneumoniae</i> (APX III)
Código ATCvet	QI09AB07
Especies de destino	Porcino (lechones, cerdas y cerdas nulíparas)
Indicaciones de uso	Para la inmunización activa de cerdos a partir de las 6 semanas de edad para la reducción de la mortalidad, los signos clínicos y las lesiones pulmonares causadas por las infecciones de <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> , serotipos 2 y 9



## MÓDULO 2

El resumen de características del producto o ficha técnica está disponible en la página de Internet de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ([www.aemps.gob.es/](http://www.aemps.gob.es/)).

## MÓDULO 3

### INFORME DE EVALUACIÓN PÚBLICO

Bases legales de la solicitud original	Solicitud nacional de acuerdo con el artículo 6 del Real Decreto 1246/2008 de 18 de julio, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y farmacovigilancia de los medicamentos veterinarios fabricados industrialmente
Fecha del Comité de Medicamentos Veterinarios donde finalizó la evaluación del procedimiento nacional	8 de febrero de 2023
Estados miembros afectados	España (ES)

#### 1. VISIÓN GENERAL CIENTÍFICA

La solicitud para Suivac APP se presentó completa por procedimiento nacional de acuerdo con la Directiva 2001/82/CE, modificada a su vez por la Directiva 2004/28/CE, y al amparo del Real Decreto 1246/2008. El titular de la autorización de comercialización es Chemvet Pharma ApS.

Suivac APP es una vacuna que se presenta como emulsión inyectable para ser administrada por vía intramuscular en ganado porcino y que contiene:

Sustancias activas.

*Actinobacillus pleuropneumoniae* (App) serotipo 2, inactivado, cepa App2TR98 y  
*Actinobacillus pleuropneumoniae* serotipo 9, inactivado, cepa App9KL97.

Ambas cepas bacterianas expresan las toxinas, incluidas como toxoides en la vacuna:

- APX I (de App 9),
- APX II (de App 2 y 9) y
- APX III (de App 2)

Adyuvantes.

Incluye una emulsión de aceite en agua (Emulsigen) y saponina.

Las indicaciones aprobadas son las siguientes:

Inmunización activa de cerdos a partir de las 6 semanas de edad para la reducción de la mortalidad, los síntomas clínicos y las lesiones pulmonares causadas por las infecciones de *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotipos 2 y 9.

El Sistema de Farmacovigilancia presentado cumple con los requisitos marcados por la Directiva 2001/82/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, y por el Real Decreto 1246/2008.

La fabricación y el control de los principios activos utilizados como materiales de partida del producto Suivac app, así como la fabricación y el control del producto terminado los realiza la



empresa DYNTEC spol. s r. o., Terezin, República Checa, cuyas instalaciones cumplen con los requisitos GMP europeos actuales, respaldados por los certificados correspondientes en vigor. A su vez, el medicamento se fabrica y controla usando ensayos y métodos validados, los cuales garantizan la consistencia del medicamento liberado en la comercialización.

Los estudios aportados muestran que el medicamento puede ser usado con seguridad en las especies de destino; las reacciones adversas a la vacuna observadas se describen en la ficha técnica.

El medicamento es seguro para el usuario, para los consumidores de los productos alimenticios de los animales tratados y para el medio ambiente, cuando se utiliza como se recomienda. Las advertencias y precauciones correspondientes se indican en la ficha técnica.

La eficacia del medicamento se demostró de acuerdo con las afirmaciones hechas en la ficha técnica.

El análisis global beneficio/riesgo está a favor de la concesión de la autorización de comercialización.



## 2. ASPECTOS DE CALIDAD

### A. Composición cualitativa y cuantitativa

El medicamento contiene *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotipo 2, cepa App2TR98, inactivada y *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotipo 9, cepa App9KL97, inactivada. Las dos cepas bacterianas expresan las toxinas, incluidas como toxoides en la vacuna: APX I (de App 9), APX II (de App 2 y 9) y APX III (de App 2). Cada dosis de 2 ml contiene 1,0 - 10,0 U de cada una de las cinco sustancias activas. Una Unidad (1U) equivale a la titulación total de anticuerpos determinados mediante ELISA en el suero de ratones vacunados de acuerdo con el test de liberación durante las pruebas de eficacia. Como adyuvantes incluye Emulsigen® (emulsión de aceite mineral en agua) y saponina. Contiene tiomersal, como conservante, y otros excipientes como cloruro de sodio y agua para preparaciones inyectables.

La elección de los adyuvantes, cepas vacunales, formulación, agente inactivante y la presencia de conservante han sido justificadas; además, los materiales escogidos se consideran elementos de uso habitual en productos de similares características existentes en el mercado y cumplen con las especificaciones establecidas.

El medicamento es una forma farmacéutica bien establecida (emulsión inyectable) y su desarrollo está adecuadamente descrito de acuerdo con las directrices europeas más relevantes.

El envase y el sistema de cierre están constituidos por un vial de plástico de polipropileno de 50 ml o 100 ml para los formatos de 25 y 50 dosis, respectivamente, o un vial de plástico de HDPE de 500 ml para el formato de 250 dosis; cerrado con un tapón de goma siliconada y una cápsula de aluminio. Se presenta en una caja de cartón.

### B. Descripción del método de fabricación

El medicamento se ha fabricado en su totalidad de acuerdo con las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF), en un lugar de fabricación adecuadamente autorizado.

El medicamento se ha fabricado usando técnicas convencionales, de acuerdo con la legislación aplicable, la Farmacopea Europea y siguiendo las correspondientes directrices europeas.

El proceso de inactivación y el límite de detección del control de inactivación están validados correctamente.

La consistencia en la fabricación ha quedado debidamente demostrada.

### C. Control de los Materiales de Partida

Las sustancias activas son *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotipo 2, cepa App2TR98, inactivada; *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotipo 9, cepa App9KL97, inactivada; y los toxoides APX I (expresado por App 9), APX II (de App 2 y 9) y APX III (de App 2). Todas ellas han sido fabricadas con arreglo a las Buenas Prácticas de Fabricación.



Las especificaciones de la sustancia activa se consideran adecuadas para el control de la calidad de la misma. Los certificados de análisis demuestran que se cumplen las especificaciones indicadas.

Se ha demostrado satisfactoriamente el cumplimiento con la Nota Explicativa sobre Minimización del Riesgo de Transmisión de Agentes de Encefalopatía Espongiforme Animal a través de los medicamentos humanos y veterinarios.

Los materiales de partida que no son de origen biológico utilizados durante la fabricación, cumplen lo establecido en las monografías de Farmacopea o en las especificaciones internas.

Los materiales de partida de origen biológico cumplen con lo estipulado en las monografías de Farmacopea europea y en las directrices que le son de aplicación, y han sido adecuadamente analizados en cuanto a la detección de agentes extraños de acuerdo con lo estipulado en Farmacopea europea. Cualquier desviación ha sido debidamente justificada.

Las semillas maestra y de trabajo se han producido de acuerdo a un Sistema de Lote de Siembra, siguiendo lo descrito en directrices aplicables.

#### **D. Pruebas de control efectuadas en una fase intermedia del proceso de fabricación**

Las pruebas efectuadas durante el proceso de producción están adecuadamente descritas y se proporcionan los resultados de tres lotes consecutivos, representativos de la fabricación rutinaria, y conforme a las especificaciones.

Se han llevado a cabo pruebas de control en etapas intermedias del proceso de fabricación con objeto de verificar la consistencia del proceso de fabricación y del producto final. Los métodos del control han sido debidamente validados.

Los controles de inactivación se realizan en una fase intermedia del proceso de producción.

#### **E. Pruebas de control del producto terminado**

Los controles llevados a cabo sobre el producto final son conformes a los requisitos actuales para vacunas inactivadas. Los controles incluyen las características generales del producto (aparición, pH), identificación y potencia de las sustancias activas, identificación y determinación de los adyuvantes, prueba de viscosidad, identificación y determinación de los excipientes, esterilidad, volumen de llenado y control de vacío.

Se han establecido los límites de aceptación para cada control y se describen los métodos de análisis. Cuando ha sido necesario, el método ha sido validado.

#### **F. Consistencia entre lotes**

Se proporcionan los protocolos completos de tres lotes consecutivos del medicamento, representativos de la fabricación sistemática y que incluyen los resultados de todas las pruebas realizadas durante la fabricación y con el producto terminado, garantizando que la calidad es uniforme de un lote a otro y demostrando la conformidad con las especificaciones predefinidas.



La demostración de la consistencia entre lotes se basa en los resultados de 3 lotes producidos según el método descrito en el expediente.

## **G. Estudios de estabilidad**

Los datos de estabilidad de las sustancias activas están conformes con las directrices europeas en vigor, demostrando la estabilidad de la sustancia activa cuando se conserva en las condiciones aprobadas.

De igual modo, los datos de estabilidad del producto terminado muestran su conformidad con las directrices europeas en vigor, de modo que la estabilidad del medicamento cuando se conserva en las condiciones aprobadas queda demostrada.

La estabilidad en uso de la vacuna abierta está justificada en base a los datos aportados.

## **Conclusiones de la parte de calidad.**

La fabricación y el control de los principios activos utilizados como materiales de partida y el control del producto terminado son adecuados y se llevan a cabo en instalaciones GMP, todo ello avalado por los correspondientes certificados en vigor. Se usan ensayos y métodos validados en la fabricación y control del medicamento, lo cual garantiza la consistencia del medicamento a su comercialización.

En definitiva, tras la evaluación de esta parte del expediente se concluye que las condiciones de elaboración de Suivac app se ajustan a los requerimientos aplicables de calidad, tanto de Guías como de la legislación vigente.



### 3. ESTUDIOS DE SEGURIDAD

La seguridad del producto Suivac App administrado en la especie de destino (Porcino: Lechones, cerdas y cerdas nulíparas) ha sido convenientemente justificada.

Se ha descrito de forma adecuada la seguridad del medicamento cuando se administra a la especie de destino y los posibles efectos adversos que se puedan derivar; los residuos del medicamento en los alimentos, y el riesgo potencial para la persona que maneja y/o administra el medicamento así como para el medio ambiente.

La ficha técnica, prospecto y RCP recogen con propiedad todos aquellos hechos relevantes relacionados con la seguridad que, de resultados de las pruebas realizadas, se ha juzgado conveniente incluir.

Los lotes empleados en los estudios fueron preparados individualmente de acuerdo con las necesidades de la sección de seguridad. En los estudios de laboratorio (una sola dosis, dosis repetida) se utilizaron tres lotes diferentes de la vacuna completa y de potencias próximas a la máxima ( $\approx 10$  U/dosis) para todos los principios activos; mientras que en los estudios de campo sólo se utilizó un lote de la vacuna completa y potencias próximas a la máxima ( $\approx 10$  U/dosis) para todos los principios activos en el estudio nº1, pues para el resto de estudios se usó un lote completo de la vacuna de potencia intermedia.

Las pruebas se realizaron conforme al Real Decreto 1246/2008 de 18 de julio, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y farmacovigilancia de los medicamentos veterinarios fabricados industrialmente y las recomendaciones de las Directrices aplicables.

#### Pruebas de laboratorio

La seguridad de la administración de una sola dosis y de la administración repetida de una sola dosis en la especie de destino ha sido demostrada mediante 4 estudios realizados con lechones y cerdas gestantes, por ser considerados como los grupos de mayor riesgo dentro de la especie de destino. Las pruebas se han realizado de acuerdo a las recomendaciones de la Directiva 2001/82/EC, sus correspondientes modificaciones, y las Directrices aplicables.

##### Estudio 1.

Objetivo del estudio	Seguridad de la administración de Suivac App por vía IM en lechones
Animales y esquema de aplicación (grupos de estudio)	11 lechones de 6-7 semanas (44 días) de edad; peso 14,2-15,1 kg; raza Landrace x BU (Bíle ušlechtilé), procedentes de madres no vacunadas y libres de anticuerpos específicos
Pauta de vacunación /Posología	Doble dosis (2x) de 2 ml + dosis simple, de Suivac App intramuscular, los días 3 y 24 de estudio, respectivamente.
Seguimiento	Temperatura: Días 0 a 7 y 23 a 28; Signos generales (comportamiento, movilidad, etc) y reacciones locales: días 4 a 39; Anticuerpos específicos: días 0, 23 y 39; Examen macro y microscópico (en caso de muerte) del punto de inyección
Resultados	0 muertes. <u>Temperatura:</u> incrementos de $\approx 1,2$ °C; el máximo de 1,8°C <u>Reacciones sistémicas:</u> Tras la primera vacunación, se detectaron 2 lechones con vómitos, 2 con somnolencia y 1 inapetente; la somnolencia y la inapetencia persistieron en sendos lechones los días 2 y 3 post vacunación. No se observaron signos a partir del día 4. <u>Reacciones locales:</u> No observadas tras primera vacunación. A día 25 (24 h tras segunda vacunación), 2 lechones con ligero edema



	<u>Anticuerpos específicos</u> : a día 0, todas las muestras resultaron negativas; a día 23, los valores para los dos serotipos y los tres toxoides oscilaron entre 800 y 3200, siendo 1600 el valor mayoritario (52% de las muestras); a día 39, los valores oscilaron entre 1600 y 12800, siendo 6400 el valor mayoritario (52% de las muestras)
Conclusión	La administración de Suivac App en las condiciones propuestas puede considerarse segura en lechones

### Estudio 2.

Objetivo del estudio	Seguridad de la administración de Suivac App por vía IM en cerdas gestantes
Animales y esquema de aplicación (grupos de estudio)	10 cerdas gestantes (a 110-120 días) cruce Landrace x BU, no nulíparas (comparación entre diferentes gestaciones, antes y después de vacunación) y no vacunadas ni portadoras de anticuerpos frente a <i>A. pleuropneumoniae</i> , según análisis serológico
Pauta de vacunación /Posología	Doble dosis (2x) de 2 ml + dosis simple, de Suivac App intramuscular, los días 75 y 96 de gestación, respectivamente.
Seguimiento	Temperatura: días 73 a 79 y 95 a 100 de gestación; Signos generales (comportamiento, movilidad, etc) y reacciones locales: días 76 a 96 y 97 a 111 de gestación; Anticuerpos específicos: días 72 y 95 de gestación y 112 (parto); Examen macro y microscópico (en caso de muerte) del punto de inyección Parámetros reproductivos
Resultados	0 muertes. <u>Temperatura</u> : aumentos generalizados (media) el día de la primera vacunación, principalmente tras 4 o 6 horas (máx. 1,6°C), individualmente, 1,1°C. Desaparecían a las 24 horas. Los resultados después de la revacunación fueron similares, con aumentos individuales de 1,5°C, y de 1,2 °C de valor medio. En ningún caso hubo incrementos individuales >2°C ni aumentos medios >1,5°C. <u>Reacciones sistémicas</u> : 4 animales evidenciaron inapetencia el día de la primera dosis, 1 de ellos, además, somnolencia; siendo 3 con inapetencia transcurridas 24 horas; 3 animales evidenciaron inapetencia el día de la segunda dosis, 1 de ellos, además, somnolencia; siendo 2 con inapetencia transcurridas 24 horas. <u>Reacciones locales</u> : Se observó ligero edema en el punto de inoculación en 2/10 animales tras la primera dosis, en 1 a las 24 horas, no hallándose más resultados a las 48 horas. Tras la segunda inoculación, se observó ligero edema en 3/10 animales <u>Anticuerpos específicos</u> : a día 72 (3 días pre-vacunación), todas las muestras resultaron negativas; a día 95, los valores para los dos serotipos y los tres toxoides oscilaron entre 800 y 3200, siendo 1600 el valor mayoritario (47% de las muestras); a día 112, los valores oscilaron entre 3200 y 12800, siendo 6400 el valor mayoritario (43% de las muestras) <u>Parámetros reproductivos</u> : nº medio de lechones nacidos = 13, de los cuales fallecieron de media 1,3. Peso medio al nacer = 1,428 kg. En una gestación previa, esos datos fueron de 12,7; 1,2 y 1,433, respectivamente.
Conclusión	La administración de la vacuna en las condiciones propuestas puede considerarse segura en cerdas gestantes

### Estudio 3

Objetivo del estudio	Seguridad de la administración de dosis repetidas de Suivac App por vía IM en cerdas gestantes
----------------------	--



Animales y esquema de aplicación (grupos de estudio)	10 cerdas gestantes cruce Landrace x BU (Bílé ušlechtilé) y portadoras de anticuerpos frente a <i>A. pleuropneumoniae</i> , conforme al análisis serológico
Pauta de vacunación /Posología	3 dosis de 2 ml c.u.: Primera, Suivac App, intramuscular, a las 8 semanas preparto (día 1 de estudio); segunda, a las 6 semanas preparto (día 14) y una tercera a las 4 semanas preparto (día 28)
Seguimiento	Temperatura: días 0 a 5, 14 a 18 y 28 a 32 de estudio; Signos generales (comportamiento, movilidad, etc) y reacciones locales: días 1 a 41; Examen macro y microscópico (en caso de muerte) del punto de inyección Parámetros reproductivos
Resultados	0 muertes. <u>Temperatura</u> : incrementos principalmente tras 2 horas de la vacunación (≈50-80% de los animales), puntuales a las 4-6 horas, que desaparecían al día siguiente. Tras la tercera dosis, se registraron incrementos de temperatura transcurridos 5 días (5/10 animales). En ningún caso hubo incrementos individuales >2 °C ni aumentos medios >1,5°C <u>Reacciones sistémicas</u> : inapetencia y somnolencia hasta las 4 horas post administración <u>Reacciones locales</u> : enrojecimiento e hinchazón en un 20% de los animales en las primeras horas tras la inoculación de las dos primeras dosis de vacuna, los cuales desaparecieron al día siguiente <u>Parámetros reproductivos</u> : nº medio de lechones al parto = 13,2 (12-15), media de lechones vivos = 11,6 y peso medio = 1,32 kg; datos en consonancia con los de la misma granja antes del inicio del estudio (respectivamente, 13,2; 11,9 y 1,30)
Conclusión	La administración de Suivac App en las condiciones propuestas puede considerarse segura en cerdas gestantes

#### Estudio 4.

Objetivo del estudio	Seguridad de la administración de dosis repetidas de Suivac App por vía IM en cerdas gestantes
Animales y esquema de aplicación (grupos de estudio)	10 cerdas gestantes cruce Landrace x Large White de 10 meses de edad, peso 131-164,5 kg, y libres de anticuerpos frente a <i>A. pleuropneumoniae</i> , conforme a análisis serológico
Pauta de vacunación /Posología	Suivac App, vía intramuscular, dosis de 2 ml Primera gestación [P1] (10 cerdas): Dosis 1, día 0 + dosis 2, 21 días después (día 21), 6 y 3 semanas antes del primer parto, respectivamente; Segunda gestación [P2] (9 cerdas*): Tercera dosis, 3 semanas antes del segundo parto Tercera gestación [P3] (8 cerdas*): Cuarta dosis, 3 semanas antes del tercer parto <i>*Gestación negativa, animales excluidos en ese periodo de estudio</i>
Seguimiento	Observación diaria (estado general, comportamiento, apetito) Exploraciones físicas, incluida temperatura Reacciones locales y sistémicas Examen macro y microscópico (en caso de muerte) del punto de inyección Parámetros reproductivos
Resultados	0 muertes. <u>Peso de los animales</u> : ganancia de peso acorde con su condición, confirmado mediante análisis estadístico <u>Reacciones locales</u> : 4/10 cerdas mostraron reacciones locales, y todas tuvieron lugar durante la P1. En ningún caso se apreció dolor. El aumento de temperatura, el enrojecimiento y la hinchazón siempre fueron leves, excepto en el animal 3, que mostró una hinchazón más notable entre las 2 y las 6 horas post administración de la primera dosis (1/10 animales)



	<p><u>Reacciones sistémicas</u>: no se observaron anomalías</p> <p><u>Temperatura</u>: se registraron incrementos máximos de temperatura de hasta 1º C en las horas posteriores a la inyección, que desaparecían al día siguiente</p> <p><u>Parámetros reproductivos</u>: el tamaño de las camadas no fue uniforme. El porcentaje de supervivencia se situó en el 96% para P1 y P2, en torno al 98% en P3</p>
Conclusión	La administración de Suivac App en las condiciones propuestas puede considerarse segura en cerdas gestantes

Se han incluido las advertencias pertinentes derivadas de estos estudios en el apartado 4.6 de la Ficha Técnica.

No se han realizado estudios específicos sobre la función reproductora debido a que los materiales de partida de los que deriva la vacuna no se consideran un factor de riesgo potencial. Los efectos sobre la función reproductora (que también se analizaron en campo, ver más abajo) se han evaluado en los estudios de seguridad en cerdas gestantes, que incluyen parámetros reproductivos. Se demostró la seguridad de la administración de la vacuna durante la gestación. Se han incluido las correspondientes advertencias en los puntos 4.6 y 4.7 de la Ficha Técnica.

No hay datos que sugieran que el producto pueda afectar negativamente al sistema inmunitario del animal vacunado o de su descendencia, por lo que no se han realizado estudios específicos. Las propiedades inmunológicas de la vacuna han sido evaluadas en la parte 4, de Eficacia.

La vacuna es inactivada, por lo que no le son aplicables las pruebas específicas a realizar para vacunas vivas.

Los adyuvantes y los excipientes utilizados son considerados sustancias permitidas para las que no se exige un LMR, de acuerdo con el Reglamento (UE) 37/2010 de la Comisión, relativo a las sustancias farmacológicamente activas y su clasificación por lo que se refiere a los límites máximos de residuos en los productos alimenticios de origen animal. En base a esta información, el tiempo de espera establecido es de cero días.

No se ha evaluado la interacción de la vacuna con otros productos. Por tanto, se ha incluido el correspondiente aviso en la Ficha Técnica.

Este medicamento veterinario contiene aceite mineral. Existe un riesgo específico para el usuario asociado con el manejo y administración de la vacuna, siendo el principal el derivado de una auto-inyección accidental. Incidiendo en esto último, han sido incluidas las correspondientes advertencias en el RCP (apartado 4.5) y en el prospecto (12).

## Estudios de campo

Se llevaron a cabo un total de 7 estudios. Los estudios nº 2 – 7 se consideraron como información complementaria, debido a las características de los lotes utilizados (concentración aproximada entre un 20-40% inferior a la máxima de antígenos y toxoides).

### Estudio 1.

Objetivo del estudio	Seguridad de la administración de Suivac App por vía IM en lechones en condiciones de campo
----------------------	---



Animales y esquema de aplicación (grupos de estudio)	30 lechones de 6-7 semanas (44-46 días) de edad; cruce de BU (Bilé ušlechtilé) con L (Large white x Landrace), portadores de anticuerpos frente a <i>A. pleuropneumoniae</i> conforme a un análisis serológico Grupo experimental = 15 animales vacunados Grupo control = 15 animales no vacunados
Pauta de vacunación /Posología	Primovacuna: 1 dosis de Suivac App, intramuscular (D1) seguida de una segunda dosis 21 días después (D22), 2 ml ambas
Seguimiento	Temperatura rectal; Reacciones locales y sistémicas; Anticuerpos específicos; Examen macro y microscópico (en caso de muerte) del punto de inyección Parámetros reproductivos Peso de los animales
Resultados	0 muertes. 4 lechones fueron retirados del estudio (2 del grupo vacunado, 2 del grupo control) por razones ajenas a la administración de la vacuna. <u>Temperatura</u> : no se excedieron los valores fisiológicos <u>Reacciones locales</u> : se halló ligero edema (2/15 animales vacunados), que persistió hasta el 3er día post-vacunación tras la primera dosis; 3/15 revacunados, ligero edema en el punto de inyección, que persistió 48 horas en 2 individuos <u>Reacciones sistémicas</u> : tras la primera dosis de vacuna 2 animales mostraron signos (uno, inapetencia y somnolencia; el otro, solo inapetencia) los 2 primeros días para desaparecer a la cuarta jornada; después de la segunda vacunación solo 1 individuo mostró inapetencia <u>Anticuerpos específicos</u> : a día 0, los valores medios del grupo vacunado y el control fueron, respectivamente, 1018 y 1038; a día 22, 2026 y 992; y a día 140, 4821 y 170 <u>Evolución del peso</u> : porcentualmente, los pesos del grupo vacunado con respecto a los controles experimentaron un crecimiento que osciló entre el 0,3 y el 0,6%. Dicha diferencia se considera no significativa
Conclusión	La administración de Suivac App en las condiciones propuestas puede considerarse segura en lechones (cerdos de engorde)

#### Estudios 2, 3 y 4.

Objetivo del estudio	Seguridad de la administración de Suivac App por vía IM en cerdas gestantes, en condiciones de campo
Animales y esquema de aplicación (grupos de estudio)	32 cerdas gestantes / estudio cruce de BU (Bilé ušlechtilé) con L (Large white x Landrace), de diferentes edades Grupo experimental = 21 animales vacunados / estudio Grupo control = 11 animales no vacunados / estudio
Pauta de vacunación /Posología	Una dosis de 2 ml Suivac App intramuscular, el día 75 de gestación; revacunadas con una segunda dosis (2 ml) 21 días después, el día 96 de gestación (14 días antes de la fecha prevista de parto)
Seguimiento	Temperatura rectal; Reacciones locales y sistémicas; Anticuerpos específicos; Examen macro y microscópico (en caso de muerte) del punto de inyección Peso de los animales
Resultados	Apenas se observaron diferencias de incremento de temperatura entre el grupo control y el vacunado en los tres estudios; las reacciones locales y las sistémicas, escasas y de baja intensidad. La fecha de parto, el número de lechones nacidos y el número de muertos de entre éstos, así como el peso medio al nacer fueron prácticamente idénticos en el grupo vacunado y en el



	grupo control; y estaban, a su vez, en consonancia con la media de la granja de procedencia.
Conclusión	La administración de Suivac App en las condiciones propuestas puede considerarse segura en cerdas gestantes

#### Estudios 5, 6 y 7.

Objetivo del estudio	Seguridad de la administración de Suivac App por vía IM en lechones, en condiciones de campo
Animales y esquema de aplicación (grupos de estudio)	40 / 34 / 37 lechones de 6-7 semanas (44-46 días) de edad; cruce de BU (Bílé ušlechtilé) con L (Large white x Landrace) Grupo experimental = 25 / 22 / 25 animales vacunados Grupo control = 15 / 12 / 12 animales no vacunados
Pauta de vacunación /Posología	Una dosis de 2 ml Suivac App intramuscular (D1); revacunados con una segunda dosis (2 ml) 21 días después (D22)
Seguimiento	Temperatura rectal; Reacciones locales y sistémicas; Anticuerpos específicos; Examen macro y microscópico (en caso de muerte) del punto de inyección
Resultados	En los tres estudios la diferencia de incremento de temperatura entre el grupo control y el vacunado oscila entre 0,75 y 0,9 °C tras la vacunación; alrededor de 0,8 °C después de la revacunación. En conjunto, el máximo incremento individual de temperatura fue de 1,7 °C. La aparición de reacciones locales fue escasa, de baja intensidad, y siempre resuelta al cabo de 24 horas; al igual que las reacciones sistémicas.
Conclusión	La administración de Suivac App en las condiciones propuestas puede considerarse segura en lechones

Tabla resumen de estudios de seguridad.-

Animales (grupos, nº, edad, presencia de Ac, etc)	Pauta vacunal	Criterios de valoración. Seguimiento.	Resultados
<b>SEGURIDAD</b>			
<b>Laboratorio</b>			
Estudio 1			
Lechones (n=11), 44 días edad; x Landrace; libres de anticuerpos, madres no vacunadas	2 dosis de vacuna; 2 ml/dosis, vía IM (días 3 y 24)	Observación diaria Temperatura, signos generales, reacciones locales, nivel de anticuerpos	Sin muertes Temperatura y reacciones locales: Signos leves y pasajeros Signos generales. Transitorios, hasta día 3 post-vac Nivel de Ac. Día 0=0; D23:1600; D39:6400 (valores mayoritarios)
Estudio 2			
Cerdas gestantes (n=10) x Landrace; no nulíparas No vacunadas ni portadoras de anticuerpos	2 dosis de vacuna; 2 ml/dosis, IM, días 75 y 96 de gestación	Observación diaria Temperatura, signos generales, reacciones locales, nivel de anticuerpos Parám. reproductivos	Sin muertes Temperatura, parám. reproductivos y reacciones locales: Signos leves y pasajeros Signos generales. Leves, las primeras 24 h post-vac. Nivel de Ac. Día 72=0; D95:1600; D112:6400 (valores mayoritarios)
Estudio 3			
Cerdas gestantes (n=10) x Landrace; portadoras de anticuerpos	3 dosis, 2 ml/dosis, IM; Semanas 8 (día 0), 6 (día 14) y 4 (día 28) antes del parto	Observación diaria Temperatura, signos generales, reacciones locales, parámetros reproductivos	Sin muertes Temperatura, reacciones locales, signos generales y parámetros reproductivos: Signos leves y pasajeros.
Estudio 4			
Cerdas gestantes (n=10; n=9; n=8) x Landrace; libres de anticuerpos	1ª gestación [P1] (n=10): Dosis 1 (D0) + dosis 2 (D21), 6 y 3 sem. antes del parto; 2ª gestación [P2] (n=9): Dosis 3, 3 semanas antes parto 2 3ª gestación [P3] (n=8): Dosis 4, 3 semanas antes parto 3	Observación diaria Temperatura, Reacciones locales y Sistémicas; Parámetros reproductivos Ganancia de peso	Sin muertes Temperatura, reacciones locales, signos generales y evolución del peso: Signos leves y pasajeros Parámetros reproductivos: Camadas no uniformes (nº de lechones dispar), estadísticamente no significativo
<b>Campo</b>			
Estudio 1			
Lechones (n=30, 15 control + 15 tratados) Edad: 6-7 sem. (44-46 días); x Landrace; portadores de anticuerpos (anál.serológico)	2 dosis de vacuna, 2 ml/dosis, vía IM (dosis 1, día 44-46; dosis 2, 21 días después)	Temperatura rectal; Reacciones locales y sistémicas; Anticuerpos específicos; Peso de los animales	Sin muertes Temperatura, signos locales y generales: Signos leves y pasajeros Anticuerpos específicos. Valor medio: D0, grupo vacunado 1018; control, 1038; D22, 2026 y 992; D140, 4821 y 170. Pesos. Sin diferencias significativas entre controles y vacunados
Nota: El total de estudios de campo aportados era de 7, pero los 6 restantes –no incluidos en la presente tabla- se consideraron como información complementaria tan solo, debido a las características de los utilizados (concentración aproximada entre un 20-40% inferior a la máxima de antígenos y toxoides)			

CORREO ELECTRÓNICO

smuvaem@aemps.es

F-DMV-09-06

Página 15 de 30

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8  
 28022 MADRID  
 TEL: 91 822 54 01  
 FAX: 91 822 54 43

## Ecotoxicidad

El solicitante presenta un estudio de evaluación de riesgo medioambiental de fase I de acuerdo a la guía correspondiente, que muestra que no se requiere ninguna evaluación adicional. Las sustancias activas de la vacuna no resultan un peligro para el medio ambiente al tratarse de proteínas inactivadas y totalmente degradables. El resto de componentes de la vacuna se encuentran en muy pequeñas cantidades y se degradan completamente.

Las recomendaciones y precauciones incluidas en la información del producto son adecuadas para garantizar la seguridad del medioambiente cuando el producto se utiliza según las indicaciones.



## 4 ESTUDIOS DE EFICACIA

### Estudios de laboratorio

La eficacia del producto ha sido demostrada en estudios de laboratorio, de acuerdo con los requisitos pertinentes, que muestran que el medicamento produce la inmunización activa de cerdos a partir de las seis semanas de edad para la reducción de la mortalidad, los signos clínicos y las lesiones pulmonares causadas por las infecciones de *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotipos 2 y 9.

### Estudios de inicio de inmunidad

#### Estudio 1

Objetivo del estudio	Inicio de inmunidad en lechones. Desafío por <i>A. pleuropneumoniae</i> , serovar 2
Animales y esquema de aplicación (grupos de estudio)	Lechones BU (Bilé ušlechtilé) x Landrace, de 6 semanas de edad, igual proporción de sexos, de madres no vacunadas y libres de Anticuerpos Vacunados: n=8*; Controles: n=8* *1 animal/grupo (vacunado y control) no terminaron el estudio
Vacuna y pauta de vacunación/estado de anticuerpos	Vacuna completa, IM, detrás de oreja Dos dosis separadas 21 días Animales negativos a anticuerpos específicos
Desafío	21 días p.v. 5,9 x 10 <sup>9</sup> UFC de aislado de <i>A. plueropneumoniae</i> serotipo 2 conteniendo APX II y APX III
Seguimiento/Criterio de evaluación*	7 días - Mortalidad - Signos clínicos - Reaislamiento de <i>A. pleuropneumoniae</i> de pulmón, tonsilas y ganglios traqueobronquiales - Lesiones pulmonares (procedimiento P.C.T.)
Resultados	Mortalidad: 1/7 (14,3) – 7/7 (100) <sup>a</sup> Signos clínicos: 2/7 (28,6) – 7/7 (100) <sup>a</sup> Reaislamiento: 2/7 (28,6) – 7/7 (100) <sup>a</sup> Valoración por puntuación de lesiones pulmonares: 42 – 222 [puntuación total]; 6 (2,45) – 31,7 (12,9) [puntuación media]
Conclusión	La prueba de inmunogenicidad cumple con Ph. Eur.

<sup>a</sup>: diferencia significativa entre vacunados y controles

#### Estudio 2

Objetivo del estudio	Inicio de inmunidad en lechones. Desafío por <i>A. pleuropneumoniae</i> , serovar 9
Animales y esquema de aplicación (grupos de estudio)	Lechones BU (Bilé ušlechtilé) x Landrace, 6 semanas de edad, igual proporción de sexos, de madres no vacunadas y libres de Anticuerpos Vacunados: n=8*, Controles: n=8 *Un animal del grupo vacunado no concluyó el estudio (no desafiado)
Vacuna y pauta de vacunación/estado de anticuerpos	Vacuna completa, IM, detrás de oreja Dos dosis separadas 21 días Negativo a anticuerpos específicos
Desafío	21 días p.v. 5,1 x 10 <sup>9</sup> UFC de aislado de <i>A. plueropneumoniae</i> serotipo 9 conteniendo APX I y APX II
Seguimiento/Criterio de evaluación*	7 días - Mortalidad - Signos clínicos - Reaislamiento de <i>A. pleuropneumoniae</i> de pulmón, ganglios traqueobronquiales y tonsilas



	- Lesiones pulmonares (procedimiento P.C.T.)
Resultados	Mortalidad: 1/7 (14,3) – 8/8 (100) <sup>a</sup> Signos clínicos: 2/7 (28,6) – 8/8 (100) <sup>a</sup> Reaislamiento: 5/7 (71,4) – 8/8 (100) <sup>b</sup> Valoración por puntuación de lesiones pulmonares: 62 – 242 [puntuación total]; 8,9 (6,63) – 30,3 (10,8) [puntuación media]
Conclusión	La prueba de inmunogenicidad cumple con Ph. Eur.

<sup>a</sup>: diferencia significativa entre vacunados y controles

<sup>b</sup>: sin diferencia significativa entre vacunados y controles

## Estudios de duración de inmunidad.

### Estudio 1

Objetivo del estudio	Estudio <i>in vivo</i> y ciego para establecer la duración de inmunidad en lechones. Desafío frente a <i>A. pleuropneumoniae</i> (APP), serotipos 2 y 9, en cerdas y lechones.
Animales y esquema de aplicación (grupos de estudio)	96 animales -ambos sexos- divididos en 12 grupos (6 grupos, vacunados; 6 grupos restantes, placebo –emulsión vacunal sin antígenos-) de 5-7 semanas de edad (42±7 días), cruce Large White x Landrace, siendo cada grupo desafiado frente a APP (serotipo 2 o serotipo 9)
Vacuna y pauta de vacunación/estado de anticuerpos	Vacuna completa (1,2-1,3 U/dosis), IM, detrás de oreja; 2 dosis separadas 21 días Animales negativos a anticuerpos específicos frente a <i>A. pleuropneumoniae</i> (serovar 2 y 9) o con bajos niveles (logaritmo del título <2,8)
Desafío	86 animales vía intratraqueal (4 ml) se desafiaron 105 días tras vacunarse (pv), (G I, II, VII y VIII), 126 días p.v. (G III, IV, IX y X), 154 días p.v. (G V, VI, XI y XII) Desafío de 22 animales de los grupos vacunados (G I, III y V) y 22 de los no vacunados (G VII, IX y XI) con 5 x 10 <sup>7</sup> UFC de <i>A. plueropneumoniae</i> , serotipo 2 Desafío de 21 animales de los grupos vacunados (G II, IV y VI) y 21 de los no vacunados (G VIII, X y XII) con 5 x 10 <sup>7</sup> UFC de <i>A. plueropneumoniae</i> , serotipo 9
Seguimiento/ Criterio de evaluación*	7 días (sacrificio, 8 días) - Mortalidad - Nivel de anticuerpos - Signos clínicos - Temperatura (Fiebre > 40°C) - Reaislamiento bacteriano (no diagnóstico por PCR) de <i>A. pleuropneumoniae</i> de pulmón, gln. traqueobronquiales y tonsilas a nivel individual - Examen post mortem. El día de la muerte o el día +8 post-desafío - Lesiones pulmonares (procedimiento P.C.T.). Puntuación individual y por grupo. Análisis estadístico de las puntuaciones pulmonar y clínica, y de las temperaturas.
Resultados (No vacunados vs. vacunados)	Serotipos 2 y 9: - Nivel de anticuerpos. Medidos los días 0, 21 (antes de vacunación), 42 (día 21 p.v.) y antes del desafío. Tras la vacunación, en los grupos placebo: Seronegativos durante todo el estudio; vacunados, títulos elevados de anticuerpos. El nivel de anticuerpos específicos se mantuvo uniforme durante todo el periodo de vacunación. - Temperatura. Rango normal: 38-40°C. Parámetro auxiliar. Aumento de temperatura/fiebre hubo en controles y vacunados; en los vacunados fue más corto y leve, y afectó a un menor número de animales. - Hallazgos a la disección. Sólo pulmonares. Lesiones más graves, extensas y agudas en los controles que en los vacunados.



	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Puntuación pulmonar. Fue siempre estadísticamente significativa, mayor en el grupo control frente al vacunado, independientemente del momento del desafío</li> <li>Serotipo 2: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mortalidad <sup>a</sup> (Nº fallecidos/Total del grupo (%)): Vacunados 2/22 (9,1%) – Controles 17/22 (81%); desglose por grupos: GI vs GVII: 0/8 – 4/7 [desafío a 105 días]; GIII vs GIX: 0/7 – 6/7 [a 126 días]; GV vs GXI: 2/7 – 7/7 [a 154 días]</li> <li>- Lesiones pulmonares <sup>a</sup>: 38 – 135 [puntuación media total];</li> </ul> </li> <li>Serotipo 9: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mortalidad <sup>a</sup>: 0/21 (0%) – 20/21 (95, 2%); desglose por grupos: GII vs GVIII: 0/7 – 6/7 [105 días]; GIV vs GX: 0/7 – 7/7 [126 días]; GVI vs GXII: 0/7 – 7/7 [154 días]</li> <li>- Lesiones pulmonares <sup>a</sup>: 28 – 118 [puntuación media total]</li> </ul> </li> </ul>
Conclusión	La prueba de inmunogenicidad cumple con Ph. Eur.

<sup>a</sup>: diferencia significativa entre vacunados y controles

## Estudio 2

Objetivo del estudio	Estudio de la duración de la inmunidad, inmunidad de las cerdas e influencia de los anticuerpos maternos: Comprobación de la duración y el curso de la inmunidad de la vacuna en lechones tras la vacunación estándar y la inmunidad de las cerdas
Animales y esquema de aplicación (grupos de estudio)	Porcino, cruce de raza BU (Bíle ušlechtilé, raza checa) x L (andrace). Categorías: Cerdas preñadas (n=7), no vacunadas, entre los días 110-120 de gestación, que procedían de madres vacunadas con Suivac app; Lechones.
Vacuna y pauta de vacunación/estado de anticuerpos	<u>Vacunación</u> : 2 dosis de la vacuna espaciadas 21 días entre sí Cerdas: Días 75 y 96 de gestación (día 0, fertilización de las hembras); Lechones: Días 49 y 70 tras el nacimiento. Lote de vacuna completo, de concentración cercana a la mínima de <i>A. pleuropneumoniae</i> y toxoides (entre 1,2-1,4 U/dosis). <u>Determinación de anticuerpos específicos</u> : ELISA indirecto en sangre. Cerdas: Días 72 y 95 (3 y 1 días antes de la primo y revacunación, días 75 y 96 de gestación). Lechones: Días 7, 49 (coincide con primovacunación) y 70 (ídem con revacunación) tras el nacimiento; a los 1, 3, 6 y 9 meses tras la revacunación.
Desafío	Se llevó a cabo con <i>A. pleuropneumoniae</i> , cepas 2 y 9, tanto en cerdas como en lechones. Cepa desafío <i>A. pleuropneumoniae</i> 2: 5,9 x 10 <sup>9</sup> UFC de <i>A. plueropneumoniae</i> serotipo 2 conteniendo APX II y APX III. Cepa desafío <i>A. pleuropneumoniae</i> 9: 5,1 x 10 <sup>9</sup> UFC de <i>A. plueropneumoniae</i> serotipo 9 conteniendo APX I y APX II.
Seguimiento/Criterio de evaluación*	En madres y lechones: - Medición de la temperatura (hembras) - Estado general de salud. Signos clínicos; mortalidad, peso al nacimiento - Medición del nivel de anticuerpos
Resultados	Hembras gestantes: Temperatura. Ningún incremento por encima del rango establecido como normal (38-40°C) tras ninguna de las 2 vacunaciones. Estado general de salud. 0 muertes, ningún síntoma reseñable. Nivel de anticuerpos. El nivel máximo se alcanzaba poco después del parto (días 114-119) y decae hasta niveles previos a la revacunación a los 9 meses de la misma. Lechones:



	En 5/7 camadas (rango de tamaño, 10-14 lechones) aparece 1 lechón muerto; peso medio al nacer, 1374 g (rango, 1300-1440). El nivel de anticuerpos es máximo a los 7 días del nacimiento, decae hasta mínimos el día 49 de vida y alcanza el máximo tras 2 meses, aproximadamente, de la revacunación.
Conclusión	La vacuna incrementó los niveles de anticuerpos frente a <i>A. pleuropneumoniae</i> y sus toxinas: Alcanza su máximo alrededor de la fecha de parto en cerdas gestantes; los anticuerpos son transferidos por el calostro a los lechones, confiriéndoles protección; de ese modo, las crías se vacunaron a las 7 y 10 semanas del nacimiento. La duración de inmunidad se prolonga por espacio de 22 semanas tras la revacunación

<sup>a</sup>: diferencia significativa entre vacunados y controles

<sup>b</sup>: sin diferencia significativa entre vacunados y controles

### Inmunidad cruzada.

Protección frente *Actinobacillus pleuropneumoniae*, serovar 6 y 11, y los serovares 1, 3, 5 y 7 (2 estudios independientes) con la vacuna Suivac App.

Objetivo del estudio	Verificar el desarrollo de inmunidad cruzada de la vacuna Suivac APP en emulsión inyectable para cerdos contra las serovariedades 6 y 11, por un lado, y por otro, 1, 3, 5 y 7 de App, independientemente.
Animales y esquema de aplicación (grupos de estudio)	Para cada cepa (2 o 9), 14 lechones (7 inmunizados, 7 como controles) de 6-8 semanas de edad, cruce de raza porcina BU (Bilé ušlechtilé, raza checa) x L(andrace), procedentes de madres no inmunizadas frente a <i>A. pleuropneumoniae</i> ; a la edad citada recibieron los animales vía i.m. la primera dosis y 3 semanas más tarde la segunda (2 ml en ambos casos).
Vacuna y pauta de vacunación/estado de anticuerpos	Vacunas de distintos lotes cuyas concentraciones de antígenos 2 y 9 de <i>A. pleuropneumoniae</i> eran: 1,1 y 1,2 $10^9$ para el desafío frente a los serovares 6 y 11; y 2,1 y 4,2 x $10^9$ CFU/ml para el desafío frente a los serovares 1, 3, 5 y 7, respectivamente. Las dosis (2 ml, vía IM en el cuello A las 6-8 semanas de edad recibieron la primera dosis (2 ml), 3 semanas después la segunda, vía IM,
Desafío	En ambos estudios, el desafío se efectuó 21 días después de la revacunación a la dosis desafío de 2 ml, vía intratraqueal. - Se empleó como cepa bacteriana del serotipo 6 un aislado a la dosis de $5 \times 10^9$ CFU) y otra del serotipo 11 (de $5 \times 10^9$ CFU) para infectar los animales. - Se emplearon diferentes aislados de los serotipos 1, 3, 5 y 7, respectivamente, todos a una dosis de $5 \times 10^9$ CFU.
Seguimiento/Criterio de evaluación*	Observación de los animales 7 días tras el desafío, ambos estudios Se consideró que la vacuna superaba la prueba si en los animales inmunizados mostraban, en comparación con los controles: Menor mortalidad, menor incidencia de los signos clínicos característicos (tos, apnea, vómito) y una menor extensión de la típica afección pulmonar causada por <i>A. pleuropneumoniae</i> al examen post-mortem (conforme al sistema de evaluación de Hannan et al., 1982); también, reaislamiento de <i>A. pleuropneumoniae</i>
Resultados	Protección cruzada frente a los serovares 6 y 11: La diferencia fue estadísticamente significativa entre el grupo vacunado y el control en la puntuación de la extensión de la afectación pulmonar y de la incidencia de alteraciones específicas de App; también, en cuanto a los signos clínicos. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre vacunados y controles para los animales enfermos (y sanos) En cuanto a la mortalidad, no se efectuó estudio estadístico comparativo alguno (vacunados frente a controles). Protección cruzada frente a los serovares 1, 3, 5 y 7:



	<p>La diferencia fue estadísticamente significativa entre el grupo vacunado y el control en la puntuación de la extensión de la afectación pulmonar y de la incidencia de alteraciones específicas de App; también, en cuanto a la inmunidad de los animales.</p> <p>No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre vacunados y controles para los animales enfermos (y sanos); tampoco, en cuanto a la mortalidad por los serovares 1, 3 y 5 (pero sí para el serovar 7).</p>
Conclusión	<p>Se concluye que para los serotipos 6, 7 y 11 se ha documentado un cierto grado de inmunización cruzada con reducción de lesiones pulmonares tras el desafío en lechones de 6-10 semanas..</p>

### Estudios de campo

Se llevaron a cabo 3 estudios:

#### Estudio 1

Objetivo	<p>Comprobar la eficacia de distintos lotes de la vacuna Suivac APP en ratones conforme al método descrito en Ph. Eur. 1360 (determinación serológica de un nivel de inmunidad tras la inmunización de ratones y comparación de los resultados en las pruebas de lote con los obtenidos en la vacuna estándar).</p>
Esquema y pauta	<p>Los ratones (n=5, de 18-20 g de peso) libres de anticuerpos específicos (día 0 del estudio) frente a <i>A. pleuropneumoniae</i>, serovar 2 y 9 se vacunaron 2 veces vía im (días 1 y 15 del estudio) con una vacuna del mínimo nivel de eficacia (1,0-1,3 U/dosis) aplicable en idéntica prueba en cerdos; el nivel de anticuerpos generados (contra cada cepa y cada toxina) servirá de límite para las pruebas de eficacia de los lotes individuales de vacunas. Los niveles de anticuerpos se midieron de nuevo a día 29.</p>
Resultados	<p>Niveles de respuesta, títulos entre 2400 y 3520</p>
Conclusión	<p>Los niveles sirvieron para la determinación serológica del nivel de inmunidad y la comparación de los resultados obtenidos en las pruebas por lotes con los obtenidos en la vacuna estándar.</p>

Los dos estudios restantes se efectuaron en condiciones de campo en explotaciones convencionales con exposición natural a infección por *Actinobacillus pleuropneumoniae*, de acuerdo con la monografía de la Farmacopea Europea 1360 (Vacuna contra la actinobacilosis porcina (inactivada), los principios de la VICH GL9, Buenas prácticas clínicas (CVMP/VICH/595/98-FINAL), y otra legislación aplicable.

#### Estudio 2

Objetivo del estudio	<p>Comprobar la inmunogenicidad de la vacuna en cerdos de engorde en centros de cría donde normalmente circulan los serotipos 2 y 9 de <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>,</p>
Animales y esquema de aplicación (grupos de estudio)	<p>25 lechones de raza Landrace belga de 6 semanas de edad (42-43 días a la primera dosis de vacuna; 45-46 días los controles), 10 individuos actuaron como controles (no vacunados) y 15 fueron vacunados (dentro de un grupo mayor de 313 animales)</p>



<p>Vacuna y pauta de vacunación/estado de anticuerpos</p>	<p>Vacuna completa; concentración de <i>A. pleuropneumoniae</i> y toxoides, 1,0-1,3 U/dosis. Los animales procedían de hembras vacunadas.</p>
<p>Desafío</p>	<p>No procede. Infección natural</p>
<p>Seguimiento/Criterio de evaluación*</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Estado de salud general. De todos los animales, todo el tiempo del ensayo (≈143 días).</li> <li>· Temperatura: Medición rectal estándar.</li> <li>· Condición general. Signos típicos de la pleuroneumonía (disnea, tos, vómitos).</li> <li>· A la realización a la necropsia –en todos los cerdos-:             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Reaislamiento de <i>A. pleuropneumoniae</i> de pulmón, ganglios linfáticos traqueobronquiales y tonsilas (en agar sangre con factor V).</li> <li>- Presencia de lesiones pulmonares típicas. Evaluación de su extensión mediante procedimiento P.C.T. (Hannah, B.S. et al., 1982; puntuación de 0-5 a cada uno de los 7 lóbulos pulmonares).</li> <li>- Determinación en sangre de anticuerpos específicos: Prueba ELISA indirecta; Antígenos: Antígeno purificado, parte App + toxoides APX (los empleados en la formulación de la vacuna Suivac App). Obtención de muestra: Extracción de sangre de todos los animales al inicio y al final de la prueba. Se consideró contenido negativo de anticuerpos si &lt; 400.</li> </ul> </li> <li>· Control de rendimiento. Medición del peso.</li> </ul>
<p>Resultados</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Temperatura. Sin datos.</li> <li>· Estado general de salud.</li> <li>- Vacunación (1ª dosis, días 1 a 22 del estudio). 6/15 vacunados mostraron síntomas, ninguno a partir del día 5 post vacunación; 1 baja por lesión. Sin datos del grupo control excepto 2 eutanasias (días 17 y 20 p.v.) por signos compatibles con actinobacilosis.</li> <li>- Revacunación (días 23 al 27). 6/15 vacunados mostraron signos, ninguno a partir del día 4 post vacunación. Ningun signo en el grupo control durante los mismos días.</li> <li>- Resto del ensayo (días 28-143). Grupo vacunado. 14 animales restantes, 12 sin alteraciones, 1 con cuadro compatible con actinobacilosis crónica, 1 con retraso en el crecimiento y aislando de <i>A. pleuropneumoniae</i>. Grupo control. De los 8 restantes, 5 sin alteraciones, 2 con cuadro compatible con actinobacilosis crónica, 1 sacrificado a día 45 por cuadro compatible con pleuroneumonía.</li> </ul> <p>Estadísticamente, resulta significativa la diferencia en cuanto a salud/enfermedad entre vacunados y controles.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Reaislamiento de <i>A. pleuropneumoniae</i>.</li> </ul> <p>Vacunados. Animales con aislamientos: 3; Número de ídem: 3, 2, 2.</p> <p>Controles. Animales con aislamientos: 7; Número de ídem: 6, 6, 3, 3, 2, 1, 1.</p> <p>La diferencia entre controles y vacunados fue estadísticamente significativa.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Evaluación de las lesiones pulmonares.</li> </ul>



	<p>Puntuación total. Controles, 181; vacunados, 43; Puntuación media (por animal). Controles, 18,1; vacunados, 3; Rango de puntuación. Controles, 4-31; vacunados, 0-4 (excepto un único animal, 0-21).</p> <p>La diferencia entre controles y vacunados fue estadísticamente significativa.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Medición de los niveles de anticuerpos.</li> </ul> <p>Los niveles eran similares en controles y vacunados a día 0, pero no el día 143 del estudio, donde la diferencia fue estadísticamente significativa en todos los casos (App 2 y APXI, II y III) entre controles/vacunados, excepto para App 9.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Control de rendimiento (ganancia de peso).</li> </ul> <p>Controles, 624 gramos/día (n=7); vacunados, 703 gramos/día (n=13).</p>
Conclusión	<p>El estudio de campo con Suivac App muestra que para los parámetros estudiados es estadísticamente significativa la protección que reciben los lechones vacunados frente a los controles.</p>

### Estudio 3

Objetivo del estudio	<p>Estudiar en condiciones de campo la seguridad y la eficacia de la vacuna Suivac app, en diferentes grupos de animales (cerdas y lechones) tras la administración de una dosis i. m. en 4 centros de diferente estructura y <i>status</i> sanitario (pero todas positivas a <i>A. pleuropneumoniae</i>).</p>
Animales y esquema de aplicación (grupos de estudio)	<p>130 cerdas de raza no descrita distribuidas en las 4 granjas (90 vacunadas, 3 grupos de 20 y 1 de 30 animales; 40 no vacunadas/controles, 4 grupos de 10 animales); 80 lechones de raza no descrita de 6 semanas de edad (40 vacunados, 40 controles, 20 por cada granja (50:50 vacunados: controles), 42-43 días a la primera dosis de vacuna fueron examinados detenidamente. Ésos grupos de animales pertenecían a otros mayores (tres, de 270 animales, y uno de 380) en los que se valoraron mortalidad y morbilidad.</p>
Vacuna y pauta de vacunación/estado de anticuerpos	<p>Granjas vacunadas con autovacuna de <i>A. pleuropneumoniae</i> desde hacía más de 5 años (sin más datos).</p> <p>Lote completo de la vacuna: Concentración de <i>A. pleuropneumoniae</i> y toxoides, 1,0-1,3 U/dosis. Los animales procedían de hembras vacunadas. La dosis vacunal es 2 ml siempre, im profunda tras la oreja.</p> <p>Vacunación de cerdas: 6 y 3 semanas antes de la fecha prevista de parto. Lechones: A las 6 y 9 semanas de edad.</p>
Desafío	<p>No procede. Infección natural</p>
Seguimiento/Criterio de evaluación*	<p>Se evaluó el estado de salud general de todos los animales durante todo el tiempo que se prolongó el ensayo, tras vacunación y revacunación, y en controles. Específicamente se valoraron:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Temperatura: Medición rectal estándar.</li> <li>· Condición general. Signos clínicos de la pleuroneumonía (disnea, tos, vómitos), generales y reacciones locales.</li> <li>· A la realización de la necropsia –en todos los cerdos–: Presencia de lesiones pulmonares típicas. Evaluación de su extensión mediante procedimiento</li> </ul>

	<p>P.C.T. (Hannah, B.S. et al., 1982; puntuación de 0-5 a cada uno de los 7 lóbulos pulmonares).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Control de rendimiento. Parámetros reproductivos.</li> </ul>
<p>Resultados</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Temperatura. Sin hallazgos significativos.</li> <li>- Estado general de salud.</li> </ul> <p>Hembras. Después de las 2 vacunaciones se observaron en diferentes animales 7 manifestaciones conjuntas de somnolencia e inapetencia, 4 de somnolencia y 1 de inapetencia durante las primeras 6 horas tras la inoculación. Incidencia tras la vacunación: 3,3 % para somnolencia e inapetencia, respectivamente; la de signos de enfermedad por pleuropneumonía, del 1,1%. A la revacunación, la incidencia de somnolencia e inapetencia era del 4,4% cada una; y 3 animales mostraron signos de enfermedad por pleuropneumonía (3,3 %).</p> <p>Sin datos sobre las hembras control.</p> <p>Lechones. El grupo formado por todos los lechones vacunados en las 4 granjas (n=1110 al inicio) mostró incidencias similares de somnolencia e inapetencia (3,2-3,6% tras vacunación o revacunación); residual para el vómito (0,1%, solo tras la primera vacunación); e incluía un cierto número de animales con cuadro de enfermedad –pleuropneumonía- con incidencias a la vacunación y revacunación del 0,45-1,46%, respectivamente.</p> <p>Controles. No hubo muertes entre los 40 lechones, El 86% de los controles no vacunados mostraron enfermedad; signos leves y severos, n=28 y n=6, respectivamente.</p> <p>Vacunación. 2/40 animales manifestaron somnolencia, y 1 inapetencia (5 y 2,5% de incidencia, respectivamente).</p> <p>Revacunación. Somnolencia e inapetencia, 2/40 casos cada una (5% de incidencia ambos).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Reacciones locales</li> </ul> <p>Hembras. Animales con signos en el punto de inoculación, n=5 (3, enrojecimiento, 2 hinchazón), en 2 o 3 observaciones consecutivas entre las 2-6 horas a la inoculación.</p> <p>Lechones. Animales con reacción en el punto de inoculación, n=7 en las primeras 24 horas tras la vacunación (4, enrojecimiento, 3 hinchazón, en 2-3 anotaciones consecutivas).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Parámetros reproductivos.</li> </ul> <p>Se compararon los resultados al parto (día de gestación que se produce, número de lechones nacidos/vivos y peso de éstos al nacer) entre hembras vacunadas y controles: Las diferencias eran mínimas.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Puntuación de las lesiones pulmonares.</li> </ul> <p>Puntuación total. El rango de puntuación de los grupos vacunados en cada granja (27-38) eran inferiores a los controles (88-154) si bien no se abordó el estudio estadístico.</p>
<p>Conclusión</p>	<p>El estudio de campo con Suivac App muestra que para los parámetros estudiados es estadísticamente significativa la protección que reciben los lechones vacunados frente a los controles.</p>

Tabla resumen de estudios de eficacia.-

Animales (grupos, n°, edad, presencia de Ac, etc)	Pauta vacunal	Desafío	Criterios de valoración. Seguimiento.	Resultados
<b>EFICACIA</b>				
<b>Laboratorio</b>				
Inicio de Inmunidad				
Estudio 1				
Lechones (n=16, 8 controles 8 vacunados), 6 sem. edad; xLandrace; libres de anticuerpos, madres no vacunadas	Vacuna completa (2 dosis) IM; separadas 21 días	21 días p.v. 5,9 x 10 <sup>9</sup> UFC <i>A. pleuropneumoniae</i> serovar 2, incl APX II, APX III	Seguimiento 7 días Mortalidad; Signos clínicos; Reaislamiento de <i>A. pleuropn.</i> de pulmones, tonsilas, gln traqueobr Lesiones pulmonares (procedim. P.C.T.)	Mortalidad: 1/7 (14,3) – 7/7 (100) <sup>a</sup> Signos clínicos: 2/7 (28,6) – 7/7 (100) <sup>a</sup> Reaislamiento: 2/7 (28,6) – 7/7 (100) <sup>a</sup> Valoración por puntuación de lesiones pulm: 42 – 222 [puntuación total]; 6 (2,45) – 31,7 (12,9) [puntuación media ]
Estudio 2				
Lechones (n=16, 8 controles 8 vacunados), 6 sem. edad; xLandrace; libres de anticuerpos, madres no vacunadas	Vacuna completa (2 dosis) IM; separadas 21 días	21 días p.v. 5,1 x 10 <sup>9</sup> UFC <i>A. pleuropneumoniae</i> serovar 9, incl APX I, APX II	Seguimiento 7 días Mortalidad; Signos clínicos; Reaislamiento de <i>A. pleuropn.</i> de pulmones, tonsilas, gln traqueobr Lesiones pulmonares (procedim. P.C.T.)	Mortalidad: 1/7 (14,3) – 8/8 (100) <sup>a</sup> Signos clínicos: 2/7 (28,6) – 8/8 (100) <sup>a</sup> Reaislamiento: 5/7 (71,4) – 8/8 (100) <sup>b</sup> Valoración por puntuación de lesiones pulm: 62 – 242 [puntuación total]; 8,9 (6,63) – 30,3 (10,8) [puntuación media ]
Duración de inmunidad				
Estudio 1				
96 animales -ambos sexos- divididos 12 grupos (6 grupos, vacunados; 6 grupos restantes, placebo –emulsión vacunal sin antígenos-) de 5-7 semanas de edad (42±7 días), cruce Large White Landrace, siendo cada grupo desafiado frente a APP (serotipo 2 o serotipo 9)	Vacuna completa, (2 dosis) IM; separadas 21 días	86 animales desafiados vía intratraqueal (4 ml) 105 días post vacunación (pv), (G I, II, VII y VIII), 126 días p.v. (G III, IV, IX y X), 154 días p.v. (G V, VI, XI y XII) Desafío con 5 x 10 <sup>7</sup> UFC de <i>A. pleuropn.</i> , ser. 2, de 22 anim vacunados (G I, III y V) y 22 no vacunados (G VII, IX y XI) Desafío con 5 x 10 <sup>7</sup> UFC de <i>A. pleuropn.</i> Ser. 9, de 21 anim. vacunados (G II, IV y VI) y 21 no vacunados (G VIII, X y XII)	7 días (sacrificio, 8 días) Mortalidad, nivel de anticuerpos (D0, 21, 42 y pre-desafío) Signos clínicos, Temperatura, Reaislam.indiv. <i>A. pleuropn</i> en pulmón, gln. traqueobr, tonsilas Examen post mortem. Día de la muerte D+8 post-desafío Lesiones plm. (procedim. P.C.T.), puntuación individual y por grupo. Análisis estadístico (puntuac. pulmonar y clínica, temperatura).	Nivel de anticuerpos: Uniforme durante vacunación (placebo, seronegativos; vacunados, elevado) Temperatura. Rango, 38-40°C. Aumentos en controles y vacunados; vacunados, más cortos y leves, menor nº de animales afectados Hallazgos a la disección. Sólo pulmonares. Lesiones más graves, extensas y agudas los controles que los vacunados. Puntuación pulmonar. Fue siempre estadísticamente mayor en el grupo control frente al vacunado Serotipo 2: Mortalidad <sup>a</sup> (Nº fallecidos/Total del grupo (%)): Vacunados 2/22 (9,1%) – Controles 17/22 (81%) Por grupos: GI vs GVII: 0/8 – 4/7 [desafío a 105 días]; GIII vs GIX: 0/7 – 6/7 [a 126 días]; GV vs GXI: 2/7 – 7/7 [a 154 días] Lesiones pulmonares <sup>a</sup> : 38 – 135 [puntuación media total];



Serotipo 9:  
Mortalidad<sup>a</sup>: 0/21 (0%) – 20/21 (95, 2%);  
Por grupos:  
GII vs GVIII: 0/7 – 6/7 [105 días];  
GIV vs GX: 0/7 – 7/7 [126 días];  
GVI vs GXII: 0/7 – 7/7 [154 días]  
Lesiones pulmonares<sup>a</sup>:  
28 – 118 [puntuación media total]

Duración de Inmunidad (e influencia de los anticuerpos maternos)

Estudio 2

<p>Cruce raza BU (Bilé ušlechtilé) x L (andrace). Cerdas preñadas (días 110-120 de gestación) (n=7), no vacunadas, procedían de madres vacunadas con Suivac app; Lechones.</p>	<p>Vacuna completa, (2 dosis) IM; separadas 21 días Cerdas: Días 75 y 96 de gestación (día 0, fertilización de las hembras); Lechones: Días 49 y 70 tras el nacimiento</p>	<p>Se llevó a cabo con <i>A. pleuropneumoniae</i>, cepas 2 y 9, tanto en cerdas como en lechones. Cepa desafío <i>A. pleuropneumoniae</i> 2: 5,9 x 10<sup>9</sup> UFC de <i>A. pleuropneumoniae</i> serotipo 2 conteniendo AP, II y APX III. Cepa desafío <i>A. pleuropneumoniae</i> 9: 5,1 x 10<sup>9</sup> UFC de <i>A. pleuropneumoniae</i> serotipo 9 conteniendo AP, I y APX II. Ver estudio (1) de laboratorio de inicio de inmunidad en lechones (desafío por <i>A. pleuropneumoniae</i>, serovar 2 y 9).</p>	<p><u>Determinación de anticuerpos específicos</u>: ELISA indirecto en sangre. Cerdas: Días 72 y 95 (3 y 1 días antes de la primo y revacunación, días 75 y 96 de gestación). Lechones: Días 7, 49 (coincide con primovacuna) y 70 (ídem con revacunación) tras el nacimiento; a los 1, 3, 6 y 9 meses tras la revacunación. En madres y lechones: - Medición de la temperatura (hembras) - Estado general de salud. Signos clínicos; mortalidad, peso al nacimiento - Medición del nivel de anticuerpos</p>	<p>Hembras gestantes Temperatura. Ningún incremento por encima del rango establecido como normal (38-40°C) tras ninguna de las 2 vacunaciones. Estado general de salud. 0 muertes, ningún síntoma reseñable. Nivel de anticuerpos. El nivel máximo alcanzaba poco después del parto (días 114-119) decae hasta niveles previos a la revacunación a 9 meses de ésta. Lechones En 5/7 camadas (rango de tamaño, 10-14 lechones) aparece 1 lechón muerto; peso medio al nacer, 1374 g (rango, 1300-1440). El nivel de anticuerpos es máximo a los 7 días del nacimiento, decae hasta mínimos el día 49 de vida y alcanza el máximo tras 2 meses, aproximadamente, de la revacunación.</p>
--	--	--	--	--

Inmunidad cruzada

Estudio 1

<p>Por cada cepa (2 o 9), 14 lechones (7 inmunizados, 7 controles) de 6-8 semanas de edad, cruce de razas BU (Bilé ušlechtilé) x L (andrace), procedentes de madres no inmunizadas frente a <i>A. pleuropneumoniae</i></p>	<p>Vacuna completa (2 dosis) vía i.m Separadas 21 días (2 ml en ambos casos). Dosis inicial, 6-8 sem.</p>	<p>Vacunas de distintos lotes cuyas concentraciones de antígenos 2 y 9 de <i>A. pleuropneumoniae</i> eran: 1,1 y 1,2 10<sup>9</sup> para el desafío frente a los serovares <b>6 y 11</b>; y 2,1 y 4,2 x 10<sup>9</sup> CFU/ml para el desafío frente a los serovares <b>1, 3, 5 y 7</b>, respectivamente. En ambos estudios, el desafío se efectuó 21 días después de la revac. (dosis, 2 ml, intratraqueal). - Se empleó como cepa bacteriana del serotipo 6 un aislado a la dosis de 5x10<sup>9</sup> CFU) y otra del serotipo 11 (de 5x10<sup>9</sup> CFU) para infectar los animales. - Se emplearon diferentes aislados de los serotipos 1, 3, 5 y 7, respectivamente, todos a una dosis de 5x10<sup>9</sup> CFU.</p>	<p>Ambos estudios, observación de los animales 7 días tras el desafío, La vacuna superaba la prueba si en los animales inmunizados mostraban respecto a los controles: Menor mortalidad, menor incidencia de signos clínicos característicos (tos, apnea, vómito) y menor extensión de la típica afección pulmonar <i>A. pleurop.</i> al examen post-mortem (conforme a Hannan et al., 1982); también, reaislamiento de <i>A. pleurop.</i></p>	<p>Protec. cruzada frente a los <b>serovares 6 y 11</b>: Diferencia estadística. Significativa vacunado vs. controles en: Puntuación de la extensión de la afectación pulmonar, incidencia de alteraciones específicas de App; signos clínicos. No se hallaron diferencias estadísticas significativas vacunados vs. controles en los animales enfermos (y sanos) Mortalidad. Sin estudio estadístico comparativo (vacunados vs. controles). Protec. cruzada frente a los <b>serovares 1, 3, 5 y 7</b>: Diferencia estadística significativa grupo vacunados vs. controles en: Puntuación extensión afectación pulmonar e incidencia de alteraciones específicas de App; también, inmunidad de los animales. No se hallaron diferencias estadísticas significativas vacunados vs. controles para los animales enfermos y sanos ni para la mortalidad por esos serovares</p>
--	---	--	--	---



(excepto serovar 7).

Campo				
<b>Estudio 1</b>				
Comprobación de la eficacia de distintos lotes de Suivac APP en ratón según método en Ph. Eur. 1360 5 (peso: 18-20 g) libres de anticuerpos específicos (día 0 del estudio) frente a <i>A. pleuropneumoniae</i> , serovar 2 y 9 se vacunaron (1,0-1,3 U/dosis, mínimo nivel de eficacia) 2 veces vía im (días 1 y 15 del estudio). Se midió el nivel de anticuerpos generados (contra cada cepa y toxina) para establecer el límite en pruebas de eficacia de lotes individuales de vacunas. Niveles de anticuerpos medidos los días 14 y 29. Niveles de respuesta, títulos entre 2400 y 3520. Los niveles serológica determinaron el nivel de inmunidad y permitieron comparar los resultados obtenidos en las pruebas por lotes con los de la vacuna estándar.				
<b>Estudio 2</b>				
Lechones (n=25), raza Landrace belga 6 semanas de edad (1ª dosis vacuna 42-43 días; 45-46 días controles), Controles, n=10 (no vacunados) Vacunados n=15 (dentro de un grupo Mayor, de 313 animales)	Vacuna completa (2 dosis) vía i.m., separadas 21 días 1,0-1,3 U/dosis	No procede. Infección natural	En todos los animales: Estado de salud general (hasta fin del ensayo), Temperatura, condición general (signos típicos de pleuropneumoniae: disnea, tos, vómitos). Necropsia: Reaislam. de <i>A. pleuropneumoniae</i> de pulmón, gangl. linf. traqueobronqu., tonsilas; presencia de lesiones pulm. Típicas: evaluación mediante procedimiento P.C.T. (puntuación de 0-5 a cada uno de los 7 lóbulos pulmonares). Determinación en sangre de anticuerpos específicos por ELISA indirecto; extracción de sangre al inicio y final de la prueba. Contenido negativo de anticuerpos < 400. Control de rendimiento. Medición del peso.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Temperatura. Sin datos.</li> <li>Estado general de salud.</li> <li>Vacunación (1ª dosis): 6/15 vacunados mostraron síntomas, Sin datos del grupo control excepto 2 eutanasias por síntomas compatibles con actinobac.</li> <li>Revacunación: 6/15 vacunados mostraron síntomas, ningún síntoma grupo control.</li> <li>Resto del ensayo (días 28-143). Grupo vacunado. (n=14), 12 sin alteraciones. Grupo control. (n=8) 5 sin alteraciones. Diferencia salud/enfermed. vacunados vs controles: Estadísticamente significativa</li> <li>Reaislamiento de <i>A. pleuropneumoniae</i>. Vacunados. Animales con aislamientos: 3; Número de aislam/animal: 3, 2, 2.</li> <li>Controles. Animales con aislamientos: 7; Número de aislam/animal : 6, 6, 3, 3, 2, 1, 1. Diferencia controles vs vacunados, estadísticam. significativa.</li> <li>Evaluación de las lesiones pulmonares. Puntuación total. Controles, 181; vacunados, 43; Puntuación media/animal). Controles, 18,1; vacunados, 3; Rango de puntuación. Controles, 4-31; vacunados, 0-4 (excepto un único animal, 0-21).</li> <li>Diferencia controles vs vacunados, estadísticam. significativa.</li> <li>Medición niveles de anticuerpos. Similares en controles y vacunados a día 0; a día 143, diferencia estadísticam. significativa en todos los casos (App 2 y APXI, II y III) controles/vacunados, excepto App 9.</li> <li>Control de rendimiento (ganancia de peso). Controles, 624 gramos/día (n=7); vacunados, 703 gramos/día (n=13).</li> </ul>
<b>Estudio 3</b>				
Cerdas (n=130), raza desconoc. distribuidas en 4 granjas (90 vacunadas, 3 grupos)	Empleo de autovacuna en granjas frente a	No procede. Infección natural	En todos los animales: Estado de salud general (hasta fin	<ul style="list-style-type: none"> <li>Temperatura. Sin hallazgos significativos.</li> <li>Estado general de salud.</li> </ul>



<p>(n=20) + 1 grupo n=30; 40 no vacunados /controles, 4 grupos n=10); 80 lechones de raza desconoc. edad, 6 semanas (40 vacunados+40 controles, 20/granja (50:50 vacunados:controles), 42-43 días a la 1ª dosis vac. Grupos Dentro de otros mayores (n=270-380, 3 grupos) donde se valoraron mortalidad y morbilidad.</p>	<p><i>A. pleuropneumoniae</i> (&gt;5 años, sin más datos) Lote vac: 1,0-1,3 U/dosis Vacuna completa (2 dosis) vía i.m., separadas 21 días Cerdas: 6 y 3 semanas antes fecha prev. parto. Lechones: 6 y 9 semanas de edad.</p>	<p>Informe de evaluación públicamente disponible</p>	<p>de ensayo), ppalmente tras cada vacunación. Temperatura, condición general (signos típicos de pleuroneumonia, tos, vómitos). Reacciones gral. y locales Necropsia: Lesiones pulm. típicas; Reaislam. de <i>A. pleurop.</i> de pulmón, gangl. linf. traqueobronq., tonsilas; presencia de lesiones pulm. típicas: evaluación mediante procedimiento P.C.T. (puntuación de 0-5 a c.u. de los 7 lóbulos pulmonares). Control de rendimiento. Parámetros reproductivos.</p>	<p><b>Hembras.</b> Tras vacunación, somnolencia e inapetencia, (6 horas post inoculac). Revacunac. se alcanza el pico de incidencia (4,4%, somnolencia+inapetencia); 3 animales signos de enfermedad por pleuropneum.(3,3 %). Sin datos sobre las hembras control. <b>Lechones.</b> Grupo amplio (todos los lechones vacunados, las 4 granjas, n=1110 al inicio): incidencias –somnolencia, inapetencia- similares (3,2-3,6% tras vacunación o revacunación); hubo algunos animales con cuadro de enfermedad – pleuropneumonia- incidencias a la vacunac.y revacunac.del 0,45-1,46%, respectivamente. Controles. No muertes en los 40 lechones, 86% de los controles no vacunados, sin enfermedad; síntomas leves y severos, n=28 y n=6, respectiv. Vacunación (grupo pequeño). Somnolencia 2/40 e inapetencia (1/40); Revacunación. Somnolencia e inapetencia, 2/40 casos c.u. · Reacciones locales Hembras. Animales con síntomas en el punto de inoculación, n=5 (3, enrojecimiento, 2 hinchazón), en 2 o 3 observaciones consecutivas (2-6 horas post inoculación). Lechones. Animales con reacción en el punto de inoculación, n=7, 1ª 24 horas tras la vacunación (4, enrojecimiento, 3 hinchazón, 2-3 anotaciones consecutivas). · Parámetros reproductivos. Se compararon resultados al parto (día de gestación que se produce, número de lechones nacidos/vivos y peso de éstos al nacer) entre hembras vac. y controles: Diferencias mínimas. · Puntuación de las lesiones pulmonares. Puntuac. total. Rango de los grupos vacunados en cada granja (27-38) era inferior al de los controles (88-154). Sin análisis estadístico.</p>
---	---	--	--	--

## 5. CONCLUSIÓN GLOBAL Y EVALUACIÓN BENEFICIO-RIESGO

La información presentada en el expediente demuestra que cuando el medicamento se utiliza de acuerdo con el Resumen de Características del Producto o Ficha Técnica, el perfil beneficio-riesgo para las especies de destino es favorable y la calidad y seguridad del medicamento para el ser humano y el medio ambiente son aceptables.

## MÓDULO 4

### EVALUACIONES DESPUÉS DE LA AUTORIZACIÓN

La ficha técnica y el prospecto pueden ser actualizados para incluir nueva información sobre la calidad, seguridad y eficacia del medicamento veterinario. La ficha técnica actualizada está disponible en la página de Internet de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ([www.aemps.gob.es/](http://www.aemps.gob.es/)).

Esta sección contiene información sobre cambios significativos que han sido hechos después de la autorización los cuales son importantes para la calidad, seguridad o eficacia del medicamento.

Ninguna.