

ПРИЛОЖЕНИЕ I

**НАИМЕНОВАНИЕ, ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА, КОНЦЕНТРАЦИЯ НА
ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИЯ ПРОДУКТ, ВИДОВЕ ЖИВОТНИ, ЗА КОИТО
Е ПРАДНАЗНАЧЕН, НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ, ПРЕПОРЪЧИТЕЛНА ДОЗА,
КАРЕНТЕН СРОК, ЗАЯВИТЕЛ/ПРИТЕЖАТЕЛ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА
В ДЪРЖАВИТЕ-ЧЛЕНКИ**

Държава-членка	Заявител/При тежател на лиценза за употреба	Търговско наименование	Фармацевтич на форма	Концентрация	Видове животни, за които е предназначен	Начин на приложение	Препоръчителна доза	Карентен срок (месо)
Белгия	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	лиофилизат за суспензия, използвана в питейната вода	Жив вирус, причинител на заболяването инфекциозен бурзит, щам V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ за доза	Пилета на възраст от 10 дни	За перорално приложение с питейната вода	Една доза от 10-ия ден	Нула дни
България	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	лиофилизат за суспензия, използвана в питейната вода	Жив вирус, причинител на заболяването инфекциозен бурзит, щам V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ за доза	Пилета на възраст от 10 дни	За перорално приложение с питейната вода	Една доза от 10-ия ден	Нула дни
Чешка република	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	лиофилизат за суспензия, използвана в питейната вода	Жив вирус, причинител на заболяването инфекциозен бурзит, щам V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ за доза	Пилета на възраст от 10 дни	За перорално приложение с питейната вода	Една доза от 10-ия ден	Нула дни
Дания	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa	лиофилизат за суспензия, използвана в питейната вода	Жив вирус, причинител на заболяването инфекциозен бурзит, щам V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ за доза	Пилета на възраст от 10 дни	За перорално приложение с питейната вода	Една доза от 10-ия ден	Нула дни
Естония	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	лиофилизат за суспензия, използвана в питейната вода	Жив вирус, причинител на заболяването инфекциозен бурзит, щам V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ за доза	Пилета на възраст от 10 дни	За перорално приложение с питейната вода	Една доза от 10-ия ден	Нула дни
Испания	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	лиофилизат за суспензия, използвана в питейната вода	Жив вирус, причинител на заболяването инфекциозен бурзит, щам V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ за доза	Пилета на възраст от 10 дни	За перорално приложение с питейната вода	Една доза от 10-ия ден	Нула дни
Германия	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	лиофилизат за суспензия, използвана в питейната вода	Жив вирус, причинител на заболяването инфекциозен бурзит, щам V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ за доза	Пилета на възраст от 10 дни	За перорално приложение с питейната вода	Една доза от 10-ия ден	Нула дни

Държава-членка	Заявител/При тежател на лиценза за употреба	Търговско наименование	Фармацевтич на форма	Концентрация	Видове животни, за които е предназначен	Начин на приложение	Препоръчителна доза	Карентен срок (месо)
Гърция	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	лиофилизат за суспензия, използвана в питейната вода	Жив вирус, причинител на заболяването инфекциозен бурзит, щам V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ за доза	Пилета на възраст от 10 дни	За перорално приложение с питейната вода	Една доза от 10-ия ден	Нула дни
Унгария	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus vakcina A.U.V.	лиофилизат за суспензия, използвана в питейната вода	Жив вирус, причинител на заболяването инфекциозен бурзит, щам V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ за доза	Пилета на възраст от 10 дни	За перорално приложение с питейната вода	Една доза от 10-ия ден	Нула дни
Ирландия	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	лиофилизат за суспензия, използвана в питейната вода	Жив вирус, причинител на заболяването инфекциозен бурзит, щам V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ за доза	Пилета на възраст от 10 дни	За перорално приложение с питейната вода	Една доза от 10-ия ден	Нула дни
Италия	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	лиофилизат за суспензия, използвана в питейната вода	Жив вирус, причинител на заболяването инфекциозен бурзит, щам V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ за доза	Пилета на възраст от 10 дни	За перорално приложение с питейната вода	Една доза от 10-ия ден	Нула дни
Латвия	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	лиофилизат за суспензия, използвана в питейната вода	Жив вирус, причинител на заболяването инфекциозен бурзит, щам V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ за доза	Пилета на възраст от 10 дни	За перорално приложение с питейната вода	Една доза от 10-ия ден	Нула дни
Литва	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	лиофилизат за суспензия, използвана в питейната вода	Жив вирус, причинител на заболяването инфекциозен бурзит, щам V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ за доза	Пилета на възраст от 10 дни	За перорално приложение с питейната вода	Една доза от 10-ия ден	Нула дни
Нидерландия	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	лиофилизат за суспензия, използвана в питейната вода	Жив вирус, причинител на заболяването инфекциозен бурзит, щам V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ за доза	Пилета на възраст от 10 дни	За перорално приложение с питейната вода	Една доза от 10-ия ден	Нула дни

Държава-членка	Заявител/При тежател на лиценза за употреба	Търговско наименование	Фармацевтич на форма	Концентрация	Видове животни, за които е предназначен	Начин на приложение	Препоръчителна доза	Карентен срок (месо)
Полша	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	лиофилизат за суспензия, използвана в питейната вода	Жив вирус, причинител на заболяването инфекциозен бурзит, щам V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ за доза	Пилета на възраст от 10 дни	За перорално приложение с питейната вода	Една доза от 10-ия ден	Нула дни
Португалия	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	лиофилизат за суспензия, използвана в питейната вода	Жив вирус, причинител на заболяването инфекциозен бурзит, щам V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ за доза	Пилета на възраст от 10 дни	За перорално приложение с питейната вода	Една доза от 10-ия ден	Нула дни
Румъния	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	лиофилизат за суспензия, използвана в питейната вода	Жив вирус, причинител на заболяването инфекциозен бурзит, щам V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ за доза	Пилета на възраст от 10 дни	За перорално приложение с питейната вода	Една доза от 10-ия ден	Нула дни
Словакия	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	лиофилизат за суспензия, използвана в питейната вода	Жив вирус, причинител на заболяването инфекциозен бурзит, щам V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ за доза	Пилета на възраст от 10 дни	За перорално приложение с питейната вода	Една доза от 10-ия ден	Нула дни
Словения	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	лиофилизат за суспензия, използвана в питейната вода	Жив вирус, причинител на заболяването инфекциозен бурзит, щам V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ за доза	Пилета на възраст от 10 дни	За перорално приложение с питейната вода	Една доза от 10-ия ден	Нула дни
Обединеното кралство	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	лиофилизат за суспензия, използвана в питейната вода	Жив вирус, причинител на заболяването инфекциозен бурзит, щам V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ за доза	Пилета на възраст от 10 дни	За перорално приложение с питейната вода	Една доза от 10-ия ден	Нула дни

ПРИЛОЖЕНИЕ II
НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ

ОБЩО РЕЗЮМЕ НА НАУЧНАТА ОЦЕНКА НА POULVAC BURSA PLUS

1. Въведение

Poulvac Bursa Plus е жива ваксина срещу вируса, причинител на заболяването инфекциозен бурзит (IBDV), известно още като болест на Гумборо. Като се има предвид неговата остатъчна патогенност, ваксиналният щам V877 се класифицира като „интермедиерен плюс“, а също така е известен като „силно вирулентен“ щам.

Ваксината е показана за активно имунизирание на пилета с нива на антитела, предадени от майката, от ≤ 500 имуноензимни единици в ELISA тест, за намаляване на смъртността и бурзалните лезии на болестта на Гумборо.

Ваксината следва да се прилага в случай на високи нива на заболяемост, причинени от силно вирулентния щам IBDV (vvIBDV).

Такива силно вирулентни полеви щамове се появяват след края на 1980 г. в Европа^{1,2}. До появата на тези щамове, обичайната практика при отглеждането на бройлери е кокошките да се ваксинаират точно преди яйценосенето, за да се индуцира високо ниво на пасивен имунитет в пилетата, който може да ги защити до възрастта, когато инфекцията от IBDV е по-малко вредна по отношение на имunosупресия. По това време, тъй като хипервирулентните щамове са в състояние да преодолеят високите нива на майчините антитела (MDA), ваксинирането на бройлерите с жива ваксина става наложително.

Възможната полза от използването на „интермедиерен плюс“ или „силно вирулентен“ щамове като този, съдържащ се в Poulvac Bursa Plus, е, че те биха могли да преодолеят по-високите нива на майчините антитела (MDA), за разлика от по-слабо вирулентните щамове. Въпреки това, един от проблемите при оценка на ефикасността на ваксинацията при бройлерите, отглеждани за продажба (с MDA) в лабораторни условия, е, че те обикновено не са клинично засегнати от vvIBDV, по начина, по който за засегнати свободните от специфични патогени (SPF) пилета. Кокошките носачки са клинично по-чувствителни от бройлерите².

За Poulvac Bursa Plus оптималният ден за ваксинация, препоръчан в кратката характеристика на продукта (КХП), трябва да се изчисли въз основа на формулата на Kouwenhoven; целевите максимално допустими MDA нива по време на ваксинацията са 500 имуноензимни единици в ELISA тест, като се използва наличен на пазара комплект, но независимо от изчисления ден за ваксинация е противопоказано да се ваксинаират пилета на възраст под 10 дни.

По време на процедурата за взаимно признаване Белгия изразява загриженост, че съотношението полза/риск на Poulvac Bursa Plus може да се приеме за неблагоприятно. Белгия изтъква, че проучването, проведено от заявителя според монографията на Европейската фармакопея (Ph. Eur.) 01/2008:0587, показва, че този ваксинален щам причинява значителни увреждания на фабрициевата торбичка, което от своя страна води до потискане на имунната система. В допълнение, присъщата имunosупресивна природа на ваксиналният щам е допълнително показана в друго проучване. Счита се, че рисковете, свързани с тази имunosупресия, не са засегнати в достатъчна степен в заявлението.

2. Оценка на Poulvac Bursa Plus

2.1. Безопасност

Притежателят на лиценза за употреба, предоставя 5 основни, 7 поддържащи и 3 полеви проучвания, за да оцени безопасността на ваксината.

¹ Chettle N., Stuart J. C., Wyeth P. J. 1989. Outbreak of virulent infectious bursal disease in East Anglia. *Veterinary Record*, 125:271–272.

² Van den Berg T. P., Gonze M., Meulemans G. 1991. Acute infectious bursal disease in poultry: Isolation and characterization of a highly virulent strain. *Avian Pathology*, 20:133–143.

В почти всички основни проучвания за безопасност (4 от 5) се използват максимални дози от вируса при минимално пасажно ниво. Въпреки, че се препоръчва перорален начин на приложение, някои проучвания за безопасност се провеждат с вътреочен начин на приложение. Това позволява точното дозиране на вируса, за което притежателят на лиценза за употреба твърди, че не е възможно да се постигне при перорално приложение при много млади птици.

От проучванията, които са представени в частта безопасност на досието, могат да се направят следните изводи:

- Когато се прилага на SPF пилета, при използване на 10 пъти по-високи дози, ваксината не причинява клинични симптоми или смърт. Въпреки че монографията на Европейската фармакопея 01/2008:0587 не е пряко приложима, се посочва, че ваксиналният щам отговаря на точка 2.4.1 „безопасност“.
- Ваксината не отговаря на изискванията на монографията на Европейската фармакопея по отношение на точка 2.4.2, тъй като се наблюдават увреждания на фабрициевата торбичка, по-големи от приемливите. Въпреки това, монографията е предназначена само за класическите щамове и увреждането на фабрициевата торбичка се очаква да бъде свързано с ваксиналните щамове „интермедиерен плюс“. Това е приемлив риск, свързан със защитата срещу vvIBD по отношение на MDA.
- Проучване за оценка на потенциала на имunosупресията, свързан с прилагане на ваксината, се извършва в съответствие с препоръките на Европейската фармакопея (при SPF пилета). Резултатите показват, че ваксиналният щам видимо намалява серологичния отговор, индуциран при ваксиниране срещу вируса на Нюкасълска болест (NDV), наблюдаван при пилета, преди това ваксинирани с Poulvac Bursa Plus. Този понижен серологичен отговор срещу NDV обаче не води до намаляване на клиничната защита срещу вирулентния щам.
- По отношение нивото на бурзалното увреждане, наблюдавано при SPF птици, ваксинирани с Poulvac Bursa Plus, е необходимо да се отбележи, че резултатите от независимо потвърдително тестване на Poulvac Bursa Plus, проведено от Германия и представено по време на настоящата процедура, показват, че нивото на бурзалните лезии е в съответствие с тези, наблюдавани след ваксинация с подобни продукти, които вече са разрешени в много държави-членки и следователно, използвани широко в рамките на Европейския съюз.
- Ваксиналният щам е в състояние да се разпространи сред контактните пилета, но е много малко вероятно неговата вирулентност да нарасне.
- Не съществува нито риск за потребителите на ваксинирани пилета, нито за използващите ваксината или за околната среда.
- Полевото проучване подкрепя безопасността на ваксината.
- Тъй като продуктът е получил лиценз, съобщената честота на нежеланите реакции е нула, което показва, че показателите за безопасност са приемливи.
- КХП отразява резултатите от различните проучвания за безопасност.
- Актуализирани доклади за безопасността на продукта в Обединеното кралство, където продуктът е разрешен за употреба от 1998 г., не посочват проблем с имunosупресията.
- Въпреки че не се търси съвместимост, в подкрепа на липсата на отрицателно взаимодействие между Poulvac Bursa Plus и други ваксини, са предоставени серологични данни. С оглед на факта, че не се търси съвместимост, се смята, че е предоставена достатъчно информация в подкрепа на отсъствието на отрицателно взаимодействие между Poulvac Bursa Plus и други ваксини.
- Тези типове продукти са предназначени за приложение в определени случаи, когато има доказателства за vvIBD и когато нивото на настъпилото бурзално увреждане е неизбежен

риск за постигане на защита срещу vvIBD. Рискът от бурзално увреждане и ограничена имуносупресия е ясно посочен в КХП (както и необходимостта от ограничаване на използването на продукта в случай на силно вирулентни щамове IBDV) и формира част от оценката на риска, проведена от ветеринарния лекар, когато решава да използва този продукт.

2.2. Ефикасност

Притежателят на лиценза за употреба предоставя 2 основни, 7 подкрепящи и 4 полеви проучвания. Проучванията за ефикасност са извършени както в лабораторни условия, при SPF и при пилета, отглеждани за продажба с MDA, така и в полеви условия.

От проучванията, които са представени в частта ефикасност на досието, могат да се направят следните изводи:

- Ефикасността на ваксината (минимален титър) е доказана при приложение на SPF пилета при препоръчаната минимална възраст: при тези животни се постига намаляване на бурзалните лезии и превенция на смъртността, причинена от vvIBDV. Доказано е начало и продължителност на защитата от съответно 14 и 32 дни.
- Ефикасността на ваксината също така е показана в лабораторни условия в присъствие на редица MDA титри (среден титър при около 500 имуноензимни единици в ELISA тест, както е препоръчано): значително намаляване на бурзалните лезии е показано на дни 14 и 32 след прилагането на ваксината. В резултат на подробен анализ на предоставените данни се достига до заключението, че Poulvac Bursa Plus е в състояние да преодолее ELISA титри от ≥ 500 имуноензимни единици за заболяването инфекциозен бурзит.
- Poulvac Bursa Plus има отрицателно въздействие върху серологичния отговор, индуциран чрез ваксинация срещу NDV. Въпреки това, този ефект не оказва влияние върху способността на ваксината срещу Нюкасълска болест да предпазва от вирулентния NDV. Ефектът върху серологичните изследвания е адекватно отразен в КХП.
- При полеви условия се доказва, че Poulvac Bursa Plus е в състояние да възстанови действието си, потиснато в резултат на vvIBD, който е преодолел защитата, осигурявана от класическите ваксини, съдържащи слабо или средно вирулентни щамове. Тези ползи са показани в полеви условия, при обстоятелства, налагащи приложението на продукта и в присъствието на MDA нива, които трябва непременно да се считат за характерни.

2.3. Оценка на съотношението полза/риск

Ползи

В лабораторни условия ефикасността срещу vvIBDV е показана, като са използвани SPF пилета. Демонстрирана е превенция от смъртност и намаляване на бурзалните лезии. Доказано е начало и продължителност на защитата от съответно 14 и 32 дни.

Началото и продължителността на имунитета са потвърдени при бройлери, отглеждани за продажба, в подобно лабораторно проучване в присъствието на MDA.

Данните от полевите проучвания потвърждават ползата от ваксинирането в реалните условия в птицефермите с продължаващи проблеми, свързани с vvIBD, където междинните продукти не са били успешни за контролиране на проблем с vvIBD. Става въпрос за реални условия, в ята с нива на MDA, които непременно трябва да се считат за типични за ситуацията, в които продуктът ще се използва.

Граничният титър, при който се нарушава имунната защита, е одобрен, което подкрепя предложената препоръка за употреба и се потвърждава способността на продукта да се прилага за преодоляване на MDA (присъстващи в нива, както е посочено в КХП), въпрос, който обикновено води до проблеми при междинните ваксини.

Рискове

Не съществуват рискове за потребителите и за околната среда.

Ваксината има отрицателен ефект върху нивото на серологичния отговор към NDV ваксинирането, но няма въздействие върху способността на NDV ваксината да индуцира защитна реакция, която да може да предпазва от вирулентния NDV.

Нивото на бурзалните лезии, наблюдавани при независимо потвърдително тестване на Poulvac Bursa Plus, е в съответствие с тези, наблюдавани след ваксинация с подобни продукти, които вече са лицензирани в няколко държави-членки и се прилагат в рамките на ЕС.

Съотношение полза/риск

Ефикасността на ваксината, адекватно демонстрирана в лабораторни условия, в достатъчна степен може да потвърди превенция на смъртността и намаляване на бурзалните лезии, причинени от vvIBDV, при използване на SPF пилета. Началото и продължителността на имунитета също така са потвърдени при бройлери, отглеждани за продажба, в подобно лабораторно проучване в присъствието на MDA нива, както е посочено в КХП. Няма изискване за демонстриране на по-добра защита, осигурявана от съществуващите продукти, но въпреки това е доказано, че в полеви условия Poulvac Bursa Plus е в състояние да възстанови действието си, потиснато в резултат на vvIBD, който преодолява защитата, осигурявана от класическите ваксини, съдържащи слабо или средно вирулентни щамове. Тези ползи са показани в полеви условия, при обстоятелства, налагащи приложението на продукта и в присъствието на MDA нива, които трябва непременно да се считат за характерни. По тази причина, предимствата на продукта са достатъчно добре доказани и всички рискове, свързани с остатъчна вирулентност, представляват признат риск, свързан с този вид продукт, който се препоръчва само за приложение в среда, заразена с vvIBD. Има достатъчно препоръки и предупреждения, за да се гарантира възможността на ветеринарния лекар да определи дали продуктът е подходящ за приложение при високи нива на заболяемост от vvIBD.

Съотношението полза/риск за този продукт се счита за положително.

ОСНОВАНИЯ ЗА ПРЕПОРЪКА ЗА ИЗДАВАНЕ НА ЛИЦЕНЗИ ЗА УПОТРЕБА

Като взема предвид всички писмено предоставени данни, CVMP заключава, че:

- Въпреки че продуктът не отговаря на монографията на Европейската фармакопея (01/2008:0587) за класически ваксини срещу IBDV, поради това че е налице бурзално увреждане и повлияване на серологичния отговор към NDV, се признава, че не е имало изискване за спазване на тази монография, тъй като продуктът е класифициран като „интермедиерен плюс” щам.
- Приема се, че наблюдаваната имуносупресия е признат риск, свързан с продукта, който се компенсира с демонстрираната способност за осигуряване на защита срещу vvIBD, на фона на нивата на MDA, както е посочено в КХП.
- КХП предоставя необходимата информация за крайния потребител, за да позволи подходящото приложение на продукта, както и препоръка за приложение на продукта само при наличие на vvIBD.
- Предоставените от заявителя данни за безопасността и ефикасността са достатъчни, за да се счита, че цялостното съотношение полза/риск за продукта е положително.

Поради това CVMP препоръчва издаването на лиценз за употреба на Poulvac Bursa Plus, за който кратката характеристика на продукта, етикета и листовката за употреба са посочени в Приложение III на становището на CVMP.

ПРИЛОЖЕНИЕ III

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА, ЕТИКЕТ И ЛИСТОВКА ЗА
УПОТРЕБА**

Валидната кратка характеристика на продукта, етикет и листовка за употреба са окончателните версии, постигнати по време на процедурата на Координационната група.