

PŘÍLOHA I

**NÁZVY, LÉKOVÁ FORMA, OBSAH LÉČIVÝCH LÁTEK VETERINÁRNÍHO
LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU, ŽIVOČIŠNÉ DRUHY, ZPŮSOB PODÁNÍ,
DOPORUČENÁ DÁVKA, OCHRANNÁ LHŮTA, ŽADATEL/DRŽITEL
ROZHODNUTÍ O REGISTRACI V ČLENSKÝCH STÁTECH**

Členský stát	Žadatel/Držitel rozhodnutí o registraci	Smyšlený název	Léková forma	Obsah léčivé látky	Živočišné druhy	Způsob podání	Doporučená dávka	Ochranná lhůta (maso)
Belgie	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Lyofilizát pro přípravku suspenze v pitné vodě	Živý virus onemocnění infekční burzitidy, kmen V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ v dávce	Kuřata od 10 dní věku	K perorálnímu podání v pitné vodě	Jedna dávka od 10 dní věku	Bez ochranných lhůt
Bulharsko	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Lyofilizát pro přípravku suspenze v pitné vodě	Živý virus onemocnění infekční burzitidy, kmen V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ v jedné dávce	Kuřata od 10 dní věku	K perorálnímu podání v pitné vodě	Jedna dávka od 10 dní věku	Bez ochranných lhůt
Česká republika	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Lyofilizát pro přípravku suspenze v pitné vodě	Živý virus onemocnění infekční burzitidy, kmen V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ v jedné dávce	Kuřata od 10 dní věku	K perorálnímu podání v pitné vodě	Jedna dávka od 10 dní věku	Bez ochranných lhůt
Dánsko	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa	Lyofilizát pro přípravku suspenze v pitné vodě	Živý virus onemocnění infekční burzitidy, kmen V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ v jedné dávce	Kuřata od 10 dní věku	K perorálnímu podání v pitné vodě	Jedna dávka od 10 dní věku	Bez ochranných lhůt
Estonsko	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Lyofilizát pro přípravku suspenze v pitné vodě	Živý virus onemocnění infekční burzitidy, kmen V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ v jedné dávce	Kuřata od 10 dní věku	K perorálnímu podání v pitné vodě	Jedna dávka od 10 dní věku	Bez ochranných lhůt
Španělsko	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Lyofilizát pro přípravku suspenze v pitné vodě	Živý virus onemocnění infekční burzitidy, kmen V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ v jedné dávce	Kuřata od 10 dní věku	K perorálnímu podání v pitné vodě	Jedna dávka od 10 dní věku	Bez ochranných lhůt
Německo	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Lyofilizát pro přípravku suspenze v pitné vodě	Živý virus onemocnění infekční burzitidy, kmen V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ v jedné dávce	Kuřata od 10 dní věku	K perorálnímu podání v pitné vodě	Jedna dávka od 10 dní věku	Bez ochranných lhůt

Členský stát	Žadatel/Držitel rozhodnutí o registraci	Smyšlený název	Léková forma	Obsah léčivé látky	Živočišné druhy	Způsob podání	Doporučená dávka	Ochranná lhůta (maso)
Řecko	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Lyofilizát pro přípravku suspenze v pitné vodě	Živý virus onemocnění infekční burzitidy, kmen V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ v jedné dávce	Kuřata od 10 dní věku	K perorálnímu podání v pitné vodě	Jedna dávka od 10 dní věku	Bez ochranných lhůt
Maďarsko	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus vakcína A.U.V.	Lyofilizát pro přípravku suspenze v pitné vodě	Živý virus onemocnění infekční burzitidy, kmen V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ v jedné dávce	Kuřata od 10 dní věku	K perorálnímu podání v pitné vodě	Jedna dávka od 10 dní věku	Bez ochranných lhůt
Irsko	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Lyofilizát pro přípravku suspenze v pitné vodě	Živý virus onemocnění infekční burzitidy, kmen V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ v jedné dávce	Kuřata od 10 dní věku	K perorálnímu podání v pitné vodě	Jedna dávka od 10 dní věku	Bez ochranných lhůt
Itálie	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Lyofilizát pro přípravku suspenze v pitné vodě	Živý virus onemocnění infekční burzitidy, kmen V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ v jedné dávce	Kuřata od 10 dní věku	K perorálnímu podání v pitné vodě	Jedna dávka od 10 dní věku	Bez ochranných lhůt
Lotyšsko	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Lyofilizát pro přípravku suspenze v pitné vodě	Živý virus onemocnění infekční burzitidy, kmen V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ v jedné dávce	Kuřata od 10 dní věku	K perorálnímu podání v pitné vodě	Jedna dávka od 10 dní věku	Bez ochranných lhůt
Litva	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Lyofilizát pro přípravku suspenze v pitné vodě	Živý virus onemocnění infekční burzitidy, kmen V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ v jedné dávce	Kuřata od 10 dní věku	K perorálnímu podání v pitné vodě	Jedna dávka od 10 dní věku	Bez ochranných lhůt
Nizozemsko	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Lyofilizát pro přípravku suspenze v pitné vodě	Živý virus onemocnění infekční burzitidy, kmen V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ v jedné dávce	Kuřata od 10 dní věku	K perorálnímu podání v pitné vodě	Jedna dávka od 10 dní věku	Bez ochranných lhůt

Členský stát	Žadatel/Držitel rozhodnutí o registraci	Smyšlený název	Léková forma	Obsah léčivé látky	Živočišné druhy	Způsob podání	Doporučená dávka	Ochranná lhůta (maso)
Polsko	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Lyofilizát pro přípravku suspenze v pitné vodě	Živý virus onemocnění infekční burzitidy, kmen V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ v jedné dávce	Kuřata od 10 dní věku	K perorálnímu podání v pitné vodě	Jedna dávka od 10 dní věku	Bez ochranných lhůt
Portugalsko	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Lyofilizát pro přípravku suspenze v pitné vodě	Živý virus onemocnění infekční burzitidy, kmen V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ v jedné dávce	Kuřata od 10 dní věku	K perorálnímu podání v pitné vodě	Jedna dávka od 10 dní věku	Bez ochranných lhůt
Rumunsko	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Lyofilizát pro přípravku suspenze v pitné vodě	Živý virus onemocnění infekční burzitidy, kmen V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ v jedné dávce	Kuřata od 10 dní věku	K perorálnímu podání v pitné vodě	Jedna dávka od 10 dní věku	Bez ochranných lhůt
Slovensko	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Lyofilizát pro přípravku suspenze v pitné vodě	Živý virus onemocnění infekční burzitidy, kmen V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ v jedné dávce	Kuřata od 10 dní věku	K perorálnímu podání v pitné vodě	Jedna dávka od 10 dní věku	Bez ochranných lhůt
Slovinsko	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Lyofilizát pro přípravku suspenze v pitné vodě	Živý virus onemocnění infekční burzitidy, kmen V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ v jedné dávce	Kuřata od 10 dní věku	K perorálnímu podání v pitné vodě	Jedna dávka od 10 dní věku	Bez ochranných lhůt
Spojené království	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Lyofilizát pro přípravku suspenze v pitné vodě	Živý virus onemocnění infekční burzitidy, kmen V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ v jedné dávce	Kuřata od 10 dní věku	K perorálnímu podání v pitné vodě	Jedna dávka od 10 dní věku	Bez ochranných lhůt

PŘÍLOHA II
VĚDECKÉ ZÁVĚRY

CELKOVÉ SHRNTÍ VĚDECKÉHO HODNOCENÍ PŘÍPRAVKU POULVAC BURSA PLUS

1. Úvod

Přípravek Poulva Bursa Plus je živá vakcína proti viru onemocnění infekční burzitidy (IBDV), známé rovněž jako nemoc gumboro. Vzhledem k reziduální patogenicitě je vakcinační kmen V877 klasifikován jako „střední plus“ a rovněž je znám jako „horký“ kmen.

Vakcína je indikována k aktivní imunizaci kuřat s hladinami mateřských protilátek ≤ 500 ELISA jednotek ke snížení úmrtnosti a burzálních lézí onemocnění gumboro.

Vakcína je určena ke specifickému použití v případech vzplanutí onemocnění vyvolaných vysoce virulentními IBDV (vvIBDV) kmeny.

V Evropě se tyto vysoce virulentní divoké kmeny objevily koncem 80. let^{1,2}. Do té doby bylo v chovech brojlerů obecnou praxí očkování slepic těsně před snůškou, aby byla vyvolána vysoká hladina pasivní imunity u kuřat, která by je mohla ochránit až do věku, kdy je infekce IBDC s ohledem na imunosupresi méně zhoubná. Protože hypervirulentní kmeny byly schopny prolomit vysoké hladiny mateřských protilátek (MDA), stala se v té době nezbytností vakcinace brojlerů živou vakcínou.

Potenciální výhoda používání kmenů „střední plus“ nebo „horký“, jaké obsahuje vakcína Poulvac Bursa Plus, spočívá v tom, že jsou na rozdíl od slabších kmenů schopny prolomit vyšší hladiny mateřských protilátek (MDA). Jedním z problémů posouzení účinnosti vakcinace u komerčních brojlerů (s MDA) v laboratorních podmínkách je nicméně skutečnost, že obvykle nejsou klinicky ovlivněni čelenží vvIBDV, jako je tomu v případě SPF kuřat, tj. kuřat bez výskytu specifických patogenů. Nosnice jsou klinicky citlivější než brojeři².

Optimální den očkování přípravkem Poulvac Bursa Plus doporučený v souhrnu údajů o přípravku se vypočítá podle Kouwenhovenova vzorce; cílové maximální hladiny MDA v době vakcinace jsou 500 ELISA jednotek při použití komerčně dostupné testovací sady, ale ať je vypočtený den vakcinace jakýkoli, je kontraindikováno očkovat kuřata mladší než 10 dní věku.

Během postupu vzájemného uznávání vyjádřila Belgie obavy, že poměr přínosů a rizik přípravku Poulvac Bursa Plus lze považovat za nepříznivý. Belgie uvedla, že studie provedená žadatelem v souladu s monografií Evropského lékopisu 01/2008:0587 prokázala, že tento vakcinační kmen vyvolává významné poškození Fabriciovy burzy, což ve svém důsledku vede k imunosupresi. Přírozenou imunosupresivní povahu vakcinačního kmene prokazuje navíc prokázána i jedna další studie. Byl vysloven názor, že rizika spojená s imunosupresí nebyla v žádosti dostatečně zohledněna.

2. Hodnocení přípravku Poulvac Bursa Plus

2.1. Bezpečnost

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) provedl 5 pivotních studií, 7 podpůrných studií a 3 terénní studie za účelem hodnocení bezpečnosti vakcíny.

Maximální dávky viru byly v minimální úrovni pasáže použity téměř ve všech pivotních studiích (4 z 5). Přestože je doporučeno perorální podávání, byly některé bezpečnostní studie prováděny s použitím intraokulárního podávání. To umožňuje přesné dávkování viru, což, jak uvádí držitel rozhodnutí o registraci, není možné u velmi mladých ptáků při perorálním podávání.

Ze studií předložených v části dokumentu týkající se bezpečnosti lze vyvodit následující závěry:

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.

- Při použití 10krát vyšší dávky podávané SPF kuřatům nevyvolává vakcína klinické příznaky nebo úmrtnost. Přestože monografie Evropského lékopisu 01/2008:0587 není přímo použitelná, prokázalo se, že vakcinační kmen je v souladu s jeho oddílem 2.4.1 „bezpečnost“.
- Vakcína není v souladu s monografií Evropského lékopisu, pokud jde o oddíl 2.4.2, neboť byla pozorována nepříjemně rozsáhlá poškození Fabriciovy burzy. Monografie byla nicméně zpracována pouze pro klasické kmene a předpokládá se, že poškození burzy je spojováno s vakcinačními kmene typu střední plus. To je přijatelné riziko spojené s ochranou proti vvIBD s ohledem na mateřské protilátky (MDA).
- V souladu s doporučeními Evropského lékopisu (za použití SPF kuřat) byla provedena studie ke zhodnocení možné imunoprese spojené s podáváním vakcíny. Výsledky prokázaly, že vakcinační kmen významně snižuje sérologickou reakci vyvolanou očkováním proti viru newcastleské choroby (NDV) u kuřat dříve očkovaných přípravkem Poulvac Bursa Plus. Tato snížená sérologická reakce proti NDV se nicméně neodrazila ve snížení klinické ochrany proti virulentní čelenži.
- S ohledem na míru burzálního poškození pozorovaného u SPF ptáků očkovaných přípravkem Poulvac Bursa Plus se uvádí, že z výsledků nezávislého potvrzujícího testování přípravku Poulvac Bursa Plus prováděného v Německu, předložené během současného řízení, vyplývá, že hodnoty pozorovaných burzálních lézí jsou v souladu s výsledky zjištěnými po vakcinaci s obdobnými přípravky, které jsou již schváleny v mnoha členských státech, a tudíž používány v Evropské unii.
- Vakcinační kmen se může rozšířit na kuřata, která s ním nepřišla do styku, je však velmi nepravděpodobné, že se zvýší virulence.
- Žádné riziko nehrozí konzumentům očkovaných kuřat ani osobám podávajícím vakcínu nebo životnímu prostředí.
- Terénní studie potvrzují bezpečnost vakcíny.
- Od doby schválení přípravku je hlášený výskyt nežádoucích účinků nulový, což ukazuje na přijatelný bezpečnostní profil.
- Souhrn údajů o přípravku odráží výsledky různých bezpečnostních studií.
- Zprávy o bezpečnosti přípravku ve Spojeném království, kde je přípravek schválen od roku 1998, nenaznačují problém s imunopresí.
- Neuvádí se sice nic o slučitelnosti s jinými přípravky, byly nicméně předloženy sérologické údaje k doložení nepřítomnosti negativních interakcí mezi přípravkem Poulvac Bursa Plus a jinými vakcínami. Vzhledem k tomu, že nebylo učiněno žádné prohlášení o slučitelnosti s jinými přípravky, má se za to, že byly předloženy dostatečné informace k doložení nepřítomnosti negativních interakcí mezi přípravkem Poulvac Bursa Plus a jinými vakcínami.
- Tyto druhy přípravku jsou určeny k použití ve specifických případech, kdy je prokazatelně doložena přítomnost vvIBD a kdy daná míra burzálního poškození způsobeného přípravkem je nezbytným rizikem k dosažení ochrany proti vvIBD. Riziko burzálního poškození a omezená imunoprese jsou jasně uvedeny v souhrnu údajů o přípravku (s ohledem na to, že použití přípravku je nutné omezit na případy vzplanutí infekce vysoce virulentními IBDV kmene) a tvoří součást hodnocení poměru přínosů a rizik prováděného veterinářem při rozhodování o použití tohoto přípravku.

2.2. Účinnost

Držitel rozhodnutí o registraci provedl 2 pivotní studie, 7 podpůrných studií a 4 terénní studie. Studie účinnosti byly prováděny jak v laboratorních podmínkách u SPF kuřat a komerčních kuřat s MDA, tak v terénních podmínkách.

Ze studií uvedených v části dokumentu týkající se účinnosti lze vyvodit následující závěry:

- Účinnost vakcíny (minimální titr) byla prokázána u SPF kuřat doporučeného minimálního stáří: U těchto zvířat bylo dosaženo snížení výskytu burzálních lézí a prevence úmrtnosti vyvolané virem vvIBDV. Bylo prokázáno, že ochrana začala být účinná a že trvala 14 a 32 dní.
- Účinnost vakcíny v přítomnosti škály titrů MDA (průměrný titr dle doporučení přibližně 500 ELISA jednotek) byla v laboratorních podmínkách rovněž prokázána: bylo prokázáno výrazné snížení výskytu burzálních lézí 14 a 32 dní po čelení. Podrobnou analýzou poskytnutých údajů bylo zjištěno, že přípravek Poulvac Bursa Plus může překonat ELISA titry onemocnění infekční burzitidou ≥ 500 .
- Přípravek Poulvac Bursa Plus má nepříznivý vliv na sérologickou reakci vyvolanou očkováním proti NDV. Tento účinek nicméně neovlivňuje schopnost vakcíny proti newcastleské chorobě ochránit před čelením s virulentním NDV. Vliv na sérologii je v souhrnu údajů o přípravku dostatečně uveden.
- V terénních podmínkách bylo prokázáno, že přípravek Poulvac Bursa Plus dokáže obnovit výkonnost, která poklesla na minimum v důsledku toho, že vvIBD prolomil ochranu, již poskytují klasické vakcíny obsahující slabší nebo střední kmeny. Přínos přípravku byl v tomto rozsahu prokázán v terénu v podmínkách, za kterých by přípravek měl být používán a při hladinách mateřských protilátek (MDA), které musí být nutně chápány jako typické.

2.3. Hodnocení poměru přínosů a rizik

Přínosy

V laboratorních podmínkách byla účinnost proti vvIBDV prokázána na SPF kuřatech. Byla prokázána prevence mortality a snížení výskytu burzálních lézí. Bylo prokázáno, že ochrana začala být účinná a že trvala 14 a 32 dní.

Začátek a trvání období zvýšené imunity je potvrzeno u komerčních brojlerů v podobné laboratorní studii za přítomnosti MDA.

Údaje z terénu potvrzují přínosy očkování v reálných podmínkách v místech, kde se vyskytly přetrvávající problémy s vvIBD a kde středně silné přípravky nebyly při zvládnutí vvIBD úspěšné. Tyto údaje byly získány v reálných podmínkách v chovech s hladinami MDA, přičemž tyto podmínky je třeba považovat za typické situace, v jakých by měl být přípravek používán.

Byl doložen průlomový titr, což podporuje navržené doporučení pro používání a potvrzuje schopnost přípravku překonat MDA (přítomné v hladinách uvedených v souhrnu údajů o přípravku), což bývá obvykle u středních vakcín zdrojem problémů.

Rizika

Neexistují žádná rizika pro uživatele, spotřebitele ani pro životní prostředí.

Vakcína má nepříznivý vliv na hladinu sérologické reakce na očkování proti viru newcastleské choroby (NDV), neovlivňuje však schopnost NDV vakcíny vyvolat obrannou reakci a ochránit před čelenži s virulentním NDV.

Rozsah burzálních lézí pozorovaný v nezávislém potvrzujícím testování přípravku Poulvac Bursa Plus je v souladu s výsledky zjištěnými po vakcinaci s obdobnými přípravky, které jsou již schváleny v několika členských státech a používány v Evropské unii.

Poměr přínosů a rizik

Účinnost vakcíny byla náležitě prokázána v laboratorních podmínkách, kde se s dostatečnou průkazností potvrdilo, že je účinná při prevenci úmrtnosti a snižování výskytu burzálních lézí vyvolaných vvIBDV u SPF kuřat. U komerčních brojlerů bylo v podobné laboratorní studii za přítomnosti hladin MDA blíže uvedených v souhrnu údajů o přípravku potvrzeno, že začalo a po určitou trvalo období zvýšené imunity. Neuvádí se sice, že by přípravek vykazoval lepší ochranu než stávající přípravky, v terénních podmínkách bylo nicméně prokázáno, že přípravek Poulvac Bursa Plus dokáže obnovit výkonnost, která poklesla na minimum v důsledku toho, že vvIBD prolomil ochranu, již poskytují klasické vakcíny obsahující slabší nebo střední kmeny. Přínos přípravku byl v tomto rozsahu prokázán v terénu v podmínkách, za kterých by přípravek měl být používán a při hladinách mateřských protilátek (MDA), které musí být nutně chápány jako typické. Přínosy přípravku byly tedy dostatečně prokázány a jakékoli riziko spojené s reziduální virulencí je přiznané riziko spojené s tímto typem přípravku, který je doporučen pouze pro použití v prostředí kontaminovaném vvIBD. Je uvedeno dostatek doporučení a varování, která veterináři zajišťují možnost rozhodnout, zda je přípravek vhodný pro použití v případě vzplanutí vvIBD.

Poměr přínosů a rizik přípravku je považován za příznivý.

ZDŮVODNĚNÍ DOPORUČENÍ PRO UDĚLENÍ REGISTRACE

Po zvážení všech předložených písemných údajů výbor CVMP došel k závěru, že:

- Přestože přípravek není v souladu s monografií Evropského lékopisu (01/2008:0587) pro klasické vakcíny proti IBDV, neboť se objevilo burzální poškození a ovlivnění sérologické odpovědi na NDV, bylo uznáno, že požadavek souladu s touto monografií není nutný, protože přípravek je klasifikován jako kmen střední plus.
- Výbor přijal zdůvodnění, že pozorovaná imunosuprese je uznaným rizikem spojeným s přípravkem, které je kompenzováno prokázanou schopností chránit proti vvIBD při hladinách mateřských protilátek uvedených v souhrnu údajů o přípravku.
- Souhrn údajů o přípravku poskytuje dostatečné informace, na jejichž základě má konečný uživatel možnost přípravek vhodným způsobem použít, a to včetně doporučení používat přípravek pouze tehdy, je-li přítomen vysoce virulentí IBD.
- Údaje o bezpečnosti a účinnosti poskytnuté žadatelem byly dostatečné k tomu, aby na jejich základě bylo možné učinit závěr, že celkový poměr přínosů a rizik přípravku je příznivý.

Výbor CVMP proto doporučil udělit rozhodnutí o registraci přípravku Poulvac Bursa Plus, jehož souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace jsou uvedeny v příloze III stanoviska výboru CVMP.

PŘÍLOHA III

**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ
INFORMACE**

Platný souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace jsou konečnými verzemi získanými v průběhu postupu koordinační skupiny.