

ANEXO I

**RELACIÓN DE LOS NOMBRES, FORMAS FARMACÉUTICAS Y DOSIS DE LOS
MEDICAMENTOS VETERINARIOS, Y DE LAS ESPECIES ANIMALES, VÍAS DE
ADMINISTRACIÓN, DOSIS RECOMENDADA, PERÍODO DE ESPERA Y
SOLICITANTES O TITULARES DE LA AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN EN LOS ESTADOS MIEMBROS**

Estado miembro	Solicitante o titular de la autorización de comercialización	Nombre de fantasía	Forma farmacéutica	Dosis	Especie de destino	Vía de administración	Dosis recomendada	Período de espera (carne)
Bélgica	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Liofilizado para suspensión en agua de bebida	Virus vivos de la enfermedad bursal infecciosa, cepa V877-10 ^{2,2} -10 ^{3,4} EID ₅₀ por dosis	Pollos desde 10 días de edad	Administración oral en agua de bebida	Una dosis a partir de los 10 días de edad	Cero días
Bulgaria	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Liofilizado para suspensión en agua de bebida	Virus vivos de la enfermedad bursal infecciosa, cepa V877-10 ^{2,2} -10 ^{3,4} EID ₅₀ por dosis	Pollos desde 10 días de edad	Administración oral en agua de bebida	Una dosis a partir de los 10 días de edad	Cero días
República Checa	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Liofilizado para suspensión en agua de bebida	Virus vivos de la enfermedad bursal infecciosa, cepa V877-10 ^{2,2} -10 ^{3,4} EID ₅₀ por dosis	Pollos desde 10 días de edad	Administración oral en agua de bebida	Una dosis a partir de los 10 días de edad	Cero días
Dinamarca	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa	Liofilizado para suspensión en agua de bebida	Virus vivos de la enfermedad bursal infecciosa, cepa V877-10 ^{2,2} -10 ^{3,4} EID ₅₀ por dosis	Pollos desde 10 días de edad	Administración oral en agua de bebida	Una dosis a partir de los 10 días de edad	Cero días
Estonia	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Liofilizado para suspensión en agua de bebida	Virus vivos de la enfermedad bursal infecciosa, cepa V877-10 ^{2,2} -10 ^{3,4} EID ₅₀ por dosis	Pollos desde 10 días de edad	Administración oral en agua de bebida	Una dosis a partir de los 10 días de edad	Cero días
España	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Liofilizado para suspensión en agua de bebida	Virus vivos de la enfermedad bursal infecciosa, cepa V877-10 ^{2,2} -10 ^{3,4} EID ₅₀ por dosis	Pollos desde 10 días de edad	Administración oral en agua de bebida	Una dosis a partir de los 10 días de edad	Cero días
Alemania	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Liofilizado para suspensión en agua de bebida	Virus vivos de la enfermedad bursal infecciosa, cepa V877-10 ^{2,2} -10 ^{3,4} EID ₅₀ por dosis	Pollos desde 10 días de edad	Administración oral en agua de bebida	Una dosis a partir de los 10 días de edad	Cero días
Grecia	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Liofilizado para suspensión en agua de bebida	Virus vivos de la enfermedad bursal infecciosa, cepa V877-10 ^{2,2} -10 ^{3,4} EID ₅₀ por dosis	Pollos desde 10 días de edad	Administración oral en agua de bebida	Una dosis a partir de los 10 días de edad	Cero días
Hungría	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus vacuna A.U.V.	Liofilizado para suspensión en agua de bebida	Virus vivos de la enfermedad bursal infecciosa, cepa V877-10 ^{2,2} -10 ^{3,4} EID ₅₀ por dosis	Pollos desde 10 días de edad	Administración oral en agua de bebida	Una dosis a partir de los 10 días de edad	Cero días

Estado miembro	Solicitante o titular de la autorización de comercialización	Nombre de fantasía	Forma farmacéutica	Dosis	Especie de destino	Vía de administración	Dosis recomendada	Período de espera (carne)
Irlanda	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Liofilizado para suspensión en agua de bebida	Virus vivos de la enfermedad bursal infecciosa, cepa V877-10 ^{2,2} -10 ^{3,4} EID ₅₀ por dosis	Pollos desde 10 días de edad	Administración oral en agua de bebida	Una dosis a partir de los 10 días de edad	Cero días
Italia	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Liofilizado para suspensión en agua de bebida	Virus vivos de la enfermedad bursal infecciosa, cepa V877-10 ^{2,2} -10 ^{3,4} EID ₅₀ por dosis	Pollos desde 10 días de edad	Administración oral en agua de bebida	Una dosis a partir de los 10 días de edad	Cero días
Letonia	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Liofilizado para suspensión en agua de bebida	Virus vivos de la enfermedad bursal infecciosa, cepa V877-10 ^{2,2} -10 ^{3,4} EID ₅₀ por dosis	Pollos desde 10 días de edad	Administración oral en agua de bebida	Una dosis a partir de los 10 días de edad	Cero días
Lituania	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Liofilizado para suspensión en agua de bebida	Virus vivos de la enfermedad bursal infecciosa, cepa V877-10 ^{2,2} -10 ^{3,4} EID ₅₀ por dosis	Pollos desde 10 días de edad	Administración oral en agua de bebida	Una dosis a partir de los 10 días de edad	Cero días
Países Bajos	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Liofilizado para suspensión en agua de bebida	Virus vivos de la enfermedad bursal infecciosa, cepa V877-10 ^{2,2} -10 ^{3,4} EID ₅₀ por dosis	Pollos desde 10 días de edad	Administración oral en agua de bebida	Una dosis a partir de los 10 días de edad	Cero días
Polonia	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Liofilizado para suspensión en agua de bebida	Virus vivos de la enfermedad bursal infecciosa, cepa V877-10 ^{2,2} -10 ^{3,4} EID ₅₀ por dosis	Pollos desde 10 días de edad	Administración oral en agua de bebida	Una dosis a partir de los 10 días de edad	Cero días
Portugal	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Liofilizado para suspensión en agua de bebida	Virus vivos de la enfermedad bursal infecciosa, cepa V877-10 ^{2,2} -10 ^{3,4} EID ₅₀ por dosis	Pollos desde 10 días de edad	Administración oral en agua de bebida	Una dosis a partir de los 10 días de edad	Cero días
Rumanía	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Liofilizado para suspensión en agua de bebida	Virus vivos de la enfermedad bursal infecciosa, cepa V877-10 ^{2,2} -10 ^{3,4} EID ₅₀ por dosis	Pollos desde 10 días de edad	Administración oral en agua de bebida	Una dosis a partir de los 10 días de edad	Cero días
Eslovaquia	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Liofilizado para suspensión en agua de bebida	Virus vivos de la enfermedad bursal infecciosa, cepa V877-10 ^{2,2} -10 ^{3,4} EID ₅₀ por dosis	Pollos desde 10 días de edad	Administración oral en agua de bebida	Una dosis a partir de los 10 días de edad	Cero días
Eslovenia	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Liofilizado para suspensión en agua de bebida	Virus vivos de la enfermedad bursal infecciosa, cepa V877-10 ^{2,2} -10 ^{3,4} EID ₅₀ por dosis	Pollos desde 10 días de edad	Administración oral en agua de bebida	Una dosis a partir de los 10 días de edad	Cero días

Estado miembro	Solicitante o titular de la autorización de comercialización	Nombre de fantasía	Forma farmacéutica	Dosis	Especie de destino	Vía de administración	Dosis recomendada	Período de espera (carne)
Reino Unido	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Liofilizado para suspensión en agua de bebida	Virus vivos de la enfermedad bursal infecciosa, cepa V877- $10^{2,2}$ - $10^{3,4}$ EID ₅₀ por dosis	Pollos desde 10 días de edad	Administración oral en agua de bebida	Una dosis a partir de los 10 días de edad	Cero días

ANEXO II
CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE POULVAC BURSA PLUS

1. Introducción

Poulvac Bursa Plus es una vacuna atenuada frente al virus de la enfermedad bursal infecciosa (VEBI), también conocida como enfermedad de Gumboro. Dada su patogenicidad residual, la cepa de la vacuna, V877, se clasifica como «intermedia plus» y también se conoce como cepa «caliente».

La vacuna está indicada para la inmunización activa de pollos con cifras de anticuerpos maternos ≤ 500 unidades ELISA, para reducir la mortalidad y las lesiones bursales de la enfermedad de Gumboro.

La vacuna debe usarse específicamente cuando se declaren brotes de cepas muy virulentas del VEBI (VEBImv).

Esas cepas de campo muy virulentas existen desde finales del decenio de 1980 en Europa^{1,2}. Hasta su aparición, la práctica habitual en las explotaciones avícolas consistía en vacunar a las gallinas justo antes de la puesta para conseguir un alto grado de inmunidad pasiva de los pollos y protegerlos hasta una edad en la que la infección por el VEBI produce menos efectos dañinos por inmunodepresión. En aquel momento, las cepas hipervirulentas eran capaces de resistir cifras altas de anticuerpos de origen materno (AOM), por lo que se hizo necesaria la vacunación de los pollos con virus vivos.

La posible ventaja de utilizar cepas «intermedias plus» o «calientes», como la que contiene Poulvac Bursa Plus, reside en que podrían superar cifras más altas de anticuerpos de origen materno (AOM) que las cepas más débiles. Sin embargo, uno de los problemas que plantea la evaluación de la eficacia de la vacunación en pollos comerciales (con AOM) en condiciones de laboratorio estriba en que normalmente no resultan afectados clínicamente por la provocación con VEBImv, al contrario que los pollos sin patógenos específicos (SPE). Las gallinas ponedoras presentan una mayor sensibilidad clínica que los pollos².

En el caso de Poulvac Bursa Plus, el día óptimo recomendado para la vacunación en el resumen de las características del producto (RCP) debe calcularse utilizando la fórmula de Kouwenhoven; las cifras máximas de AOM recomendadas en el momento de la vacunación son de 500 unidades ELISA, obtenidas con un equipo comercial, pero sea cual sea el resultado, está contraindicado vacunar a pollos menores de 10 días.

Durante el procedimiento de reconocimiento mutuo, Bélgica planteó su preocupación por la posibilidad de que la relación entre beneficio y riesgo de Poulvac Bursa Plus fuera desfavorable. Bélgica alegó que el estudio realizado por el solicitante según la monografía de la Ph. Eur. 01/2008:0587 había demostrado que esta cepa de la vacuna causaba daños importantes en la bolsa de Fabricio, lo que a su vez producía inmunodepresión. Además, la naturaleza inmunodepresora intrínseca de la cepa de la vacuna había quedado también demostrada en otro estudio. Se consideró que en la solicitud no se habían abordado debidamente los riesgos asociados a la inmunodepresión.

2. Evaluación de Poulvac Bursa Plus

2.1. Seguridad

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentó 5 estudios fundamentales, 7 estudios de apoyo y 3 estudios de campo para evaluar la seguridad de la vacuna.

En casi todos los estudios de la seguridad fundamentales (4 de 5) se utilizaron dosis máximas del virus, con una virulencia mínima. Aunque se recomienda la vía oral, en algunos estudios de seguridad

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.

se ha empleado la vía intraocular. De esta forma se puede administrar una dosis exacta del virus, algo que, según el TAC, no es posible en aves de muy corta edad empleando la vía oral.

De los estudios presentados en la parte de seguridad del expediente, se pueden extraer las siguientes conclusiones:

- Cuando la vacuna se administra a pollos SPE usando una sobredosis 10 veces mayor que la dosis recomendada, no se producen signos clínicos ni mortalidad. Aunque la monografía de la Ph. Eur. 01/2008:0587 no es directamente aplicable, se ha demostrado que la cepa de la vacuna cumple lo establecido en su sección 2.4.1 «Seguridad».
- La vacuna no cumple lo establecido en la monografía de la Ph. Eur. con respecto a la sección 2.4.2, puesto que se han observado más lesiones de lo que sería aceptable en la bolsa de Fabricio. Ahora bien, la monografía está pensada sólo para las cepas clásicas y cabe esperar que las lesiones bursales estén asociadas a cepas de vacunas intermedias plus. Éste es un riesgo aceptable que se asocia a la protección conferida contra el VEBImv en presencia de AOM.
- Se ha realizado un estudio para evaluar la posible inmunodepresión vinculada a la administración de la vacuna de acuerdo con las recomendaciones de la Ph. Eur. (en pollos SPE). Los resultados mostraron que la cepa presente en la vacuna reducía considerablemente la respuesta serológica inducida por la vacunación contra el virus de la enfermedad de Newcastle (VEN) en pollos vacunados previamente con Poulvac Bursa Plus. Ahora bien, esta reducción de la respuesta serológica frente al VEN no se reflejó en una disminución de la protección clínica ante una provocación virulenta.
- Con respecto a la magnitud de las lesiones bursales observadas en pollos SPE vacunados con Poulvac Bursa Plus, se recuerda que los resultados de los análisis de confirmación independientes realizados con esta vacuna en Alemania y presentados en el procedimiento actual indican que el grado de lesiones bursales es similar al observado tras la vacunación con productos similares ya autorizados en muchos Estados miembros y, por consiguiente, utilizados de forma generalizada en la Unión Europea.
- La cepa de la vacuna puede propagarse por contacto a otros pollos, pero es muy poco probable que aumente su virulencia.
- No existe ningún riesgo para el consumidor de los pollos vacunados, ni tampoco para el usuario ni para el medio ambiente.
- El estudio de campo confirma la seguridad de la vacuna.
- Dado que el producto ya está autorizado, la incidencia notificada de reacciones adversas es cero, lo que indica que el perfil de seguridad es aceptable.
- En el RCP se recogen los resultados de diversos estudios de seguridad.
- Los informes actualizados de seguridad del producto en el Reino Unido, donde el producto está autorizado desde 1998, no indican la existencia de problemas con la inmunodepresión.
- Aunque no se solicita la compatibilidad, se han presentado datos serológicos para respaldar la ausencia de interacciones negativas entre Poulvac Bursa Plus y otras vacunas. Teniendo en cuenta que no se presentan alegaciones de compatibilidad, se considera que la información facilitada es suficiente para demostrar la ausencia de interacciones negativas entre Poulvac Bursa Plus y otras vacunas.
- Este tipo de producto se emplea en casos específicos cuando no existen indicios de EBI_mv y cuando el grado de lesiones bursales producidas es un riesgo necesario para conseguir protección frente a la EBI_mv. El riesgo de lesiones bursales e inmunodepresión limitada se especifica claramente en el RCP (al igual que la necesidad de restringir el uso del producto a explotaciones

con brotes de cepas muy virulentas del VEBI) y forma parte de la evaluación de riesgos y beneficios que debe realizar el veterinario antes de utilizar este producto.

2.2. Eficacia

El TAC presentó 2 estudios fundamentales, 7 estudios de apoyo y 4 estudios de campo. Los estudios de la eficacia se realizaron en condiciones de laboratorio, en pollos SPE y comerciales con AOM y en condiciones de campo.

De los estudios presentados en la parte de eficacia del expediente, se pueden extraer las siguientes conclusiones:

- La eficacia de la vacuna (título mínimo) ha quedado demostrada en pollos SPE que tenían la edad mínima recomendada. En estos animales se consiguió reducir las lesiones bursales y prevenir la mortalidad causada por el VEBImv. Se ha demostrado que la protección comienza a los 14 días y tiene una duración de 32 días.
- La eficacia de la vacuna en presencia de distintos títulos de AOM (título medio de aproximadamente 500 unidades ELISA, según lo recomendado) también se ha demostrado en condiciones de laboratorio: reducción significativa de las lesiones bursales 14 y 32 días después de la provocación. Tras un análisis detallado de los datos presentados, se concluyó que Poulvac Bursa Plus puede superar títulos ELISA del virus de la enfermedad bursal infecciosa ≥ 500 .
- Poulvac Bursa Plus tiene un efecto negativo en la respuesta serológica inducida por la vacunación contra el VEN. Ahora bien, este efecto negativo no afectó a la eficacia de la vacuna contra la enfermedad de Newcastle para conferir protección frente a la provocación con un VEN virulento. El efecto en la serología se refleja debidamente en el RCP.
- En condiciones de campo se comprobó que Poulvac Bursa Plus fue capaz de restablecer la eficacia perdida como consecuencia de un brote de EBImv que superó la protección conferida por las vacunas clásicas que contenían cepas de virulencia débil o intermedia. Estos efectos beneficiosos se han demostrado en estudios de campo realizados en circunstancias en las que está indicado el uso del producto y en presencia de cifras de AOM que tienen que considerarse necesariamente típicas.

2.3. Relación entre beneficio y riesgo

Beneficios

En condiciones de laboratorio, la eficacia frente al VEBImv se demostró en pollos SPE. Se constató la prevención de la mortalidad y una reducción de las lesiones bursales. Se demostró que la protección comenzaba a los 14 días y tenía una duración de 32 días.

Un estudio de laboratorio similar realizado en presencia de AOM ha confirmado el comienzo y la duración de la inmunidad en pollos comerciales.

Los datos de campo confirman los efectos beneficiosos de la vacunación en condiciones prácticas en explotaciones que han experimentado problemas constantes con la EBImv debido a que las vacunas de virulencia intermedia no han logrado controlar con éxito los brotes de la enfermedad. Los estudios se han realizado en condiciones reales, en pollos con cifras de AOM que necesariamente deben considerarse típicas de situaciones en las que se utilizaría el producto.

Se ha confirmado el título capaz de superar la inmunidad materna, lo que respalda la recomendación propuesta de uso y confirma la capacidad del producto para resistir los AOM (presentes en las concentraciones que se especifican en el RCP), un aspecto que suele plantear problemas con la vacunas de virulencia intermedia.

Riesgos

No existe ningún riesgo para el usuario, el consumidor o el medio ambiente.

La vacuna tiene un efecto negativo en el grado de respuesta serológica a la vacunación frente al VEN, pero no afecta a la capacidad de dicha vacuna para inducir una respuesta protectora capaz de resistir la provocación con un VEN virulento.

El grado de lesiones bursales observado en los análisis de confirmación independientes realizados con Poulvac Bursa Plus coincide con el observado tras la vacunación con productos similares que ya están autorizados en varios Estados miembros y que se utilizan en la UE.

Relación entre beneficio y riesgo

La eficacia de la vacuna ha quedado debidamente demostrada en el laboratorio, en grado suficiente para confirmar la prevención de la mortalidad y la reducción de las lesiones bursales causadas por el VEBImv en pollos SPE. El comienzo y la duración de la inmunidad se han confirmado también en un estudio de laboratorio similar realizado en pollos comerciales en presencia de las cifras de AOM especificadas en el RCP. No es necesario demostrar una protección mayor que la conferida por los productos ya existentes; ahora bien, se ha comprobado en condiciones de campo que Poulvac Bursa Plus puede restablecer la eficacia perdida como consecuencia de un brote de EBIVv que supere la protección conferida por las vacunas clásicas que contienen cepas de virulencia débil o intermedia. Estos efectos beneficiosos se han demostrado en estudios de campo realizados en circunstancias en las que está indicado el uso del producto y en presencia de cifras de AOM que tienen que considerarse necesariamente atípicas. Por consiguiente, los beneficios del producto han quedado suficientemente demostrados y cualquier riesgo relacionado con la virulencia residual es un riesgo reconocido que se asocia a ese tipo de producto, cuyo empleo se recomienda únicamente en explotaciones contaminadas por la EBImv. Se facilitan recomendaciones y advertencias suficientes para que el veterinario pueda decidir si es conveniente utilizar este producto en presencia de un brote de EBImv.

La relación entre beneficio y riesgo del producto se considera favorable.

MOTIVOS PARA RECOMENDAR LA CONCESIÓN DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN

Tras examinar todos los datos presentados por escrito, el CVMP concluyó que:

- aunque el producto no cumplía los requisitos de la monografía de la Ph. Eur. (01/2008:0587) para las vacunas clásicas contra el VEBI, ya que se observaron lesiones bursales e interferencia con la respuesta serológica al VEN, se admitió que no existía la necesidad de cumplir lo establecido en esa monografía, pues el producto estaba clasificado como una cepa de virulencia intermedia plus.
- Se aceptó que la inmunodepresión observada era un riesgo reconocido del producto, que se compensaba por la capacidad demostrada de conferir protección contra la EBImv en presencia de las cifras de AOM que se especifican en el RCP.
- El RCP proporciona información suficiente al usuario final para que éste pueda hacer un uso adecuado del producto, incluida la recomendación de utilizar el producto sólo cuando se haya declarado ya un brote de EBImv.
- Los datos de seguridad y eficacia presentados por el solicitante son suficientes para considerar que la relación entre beneficio y riesgo del producto es favorable.

Por consiguiente, el CVMP recomendó que se concedieran las autorizaciones de comercialización para Poulvac Bursa Plus, cuyo resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto se incluyen en el Anexo III del dictamen del CVMP.

ANEXO III

**RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, ETIQUETADO Y
PROSPECTO**

El resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto válidos son las versiones últimas propuestas durante el procedimiento del Grupo de Coordinación.