

ANEXO I

**DENOMINAÇÕES, FORMA FARMACÊUTICA, DOSAGEM DO MEDICAMENTO
VETERINÁRIO, ESPÉCIES-ALVO, VIA DE ADMINISTRAÇÃO, DOSE
RECOMENDADA, INTERVALO DE SEGURANÇA, REQUERENTE/TITULAR DA
AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS**

| Estado-Membro | Requerente/ Titular da Autorização de Introdução no Mercado | Nome de fantasia | Forma farmacêutica | Dosagem | Espécies-alvo | Via de administração | Dose recomendada | Intervalo de segurança (carne) |
|----------------------|--|--|---|---|---|---|--|---|
| Bélgica | Fort Dodge Animal Health | Poulvac Bursa Plus | liofilizado para suspensão na água de beber | Vírus vivos de Bursite Infecciosa, estirpe V877 – 10 ^{2.2} –10 ^{3.4} EID ₅₀ por dose | Frangos a partir dos 10 dias de idade | Administração oral na água de beber | Uma dose a partir dos 10 dias de idade | Zero dias |
| Bulgária | Fort Dodge Animal Health | Poulvac Bursa Plus | liofilizado para suspensão na água de beber | Vírus vivos de Bursite Infecciosa, estirpe V877 – 10 ^{2.2} –10 ^{3.4} EID ₅₀ por dose | Frangos a partir dos 10 dias de idade | Administração oral na água de beber | Uma dose a partir dos 10 dias de idade | Zero dias |
| República Checa | Fort Dodge Animal Health | Poulvac Bursa Plus | liofilizado para suspensão na água de beber | Vírus vivos de Bursite Infecciosa, estirpe V877 – 10 ^{2.2} –10 ^{3.4} EID ₅₀ por dose | Frangos a partir dos 10 dias de idade | Administração oral na água de beber | Uma dose a partir dos 10 dias de idade | Zero dias |
| Dinamarca | Fort Dodge Animal Health | Poulvac Bursa | liofilizado para suspensão na água de beber | Vírus vivos de Bursite Infecciosa, estirpe V877 – 10 ^{2.2} –10 ^{3.4} EID ₅₀ por dose | Frangos a partir dos 10 dias de idade | Administração oral na água de beber | Uma dose a partir dos 10 dias de idade | Zero dias |
| Estónia | Fort Dodge Animal Health | Poulvac Bursa Plus | liofilizado para suspensão na água de beber | Vírus vivos de Bursite Infecciosa, estirpe V877 – 10 ^{2.2} –10 ^{3.4} EID ₅₀ por dose | Frangos a partir dos 10 dias de idade | Administração oral na água de beber | Uma dose a partir dos 10 dias de idade | Zero dias |
| Espanha | Fort Dodge Animal Health | Poulvac Bursa Plus | liofilizado para suspensão na água de beber | Vírus vivos de Bursite Infecciosa, estirpe V877 – 10 ^{2.2} –10 ^{3.4} EID ₅₀ por dose | Frangos a partir dos 10 dias de idade | Administração oral na água de beber | Uma dose a partir dos 10 dias de idade | Zero dias |
| Alemanha | Fort Dodge Animal Health | Poulvac Bursa Plus | liofilizado para suspensão na água de beber | Vírus vivos de Bursite Infecciosa, estirpe V877 – 10 ^{2.2} –10 ^{3.4} EID ₅₀ por dose | Frangos a partir dos 10 dias de idade | Administração oral na água de beber | Uma dose a partir dos 10 dias de idade | Zero dias |
| Grécia | Fort Dodge Animal Health | Poulvac Bursa Plus | liofilizado para suspensão na água de beber | Vírus vivos de Bursite Infecciosa, estirpe V877 – 10 ^{2.2} –10 ^{3.4} EID ₅₀ por dose | Frangos a partir dos 10 dias de idade | Administração oral na água de beber | Uma dose a partir dos 10 dias de idade | Zero dias |
| Hungria | Fort Dodge Animal Health | Poulvac Bursa Plus vaccina A.U.V. | liofilizado para suspensão na água de beber | Vírus vivos de Bursite Infecciosa, estirpe V877 – 10 ^{2.2} –10 ^{3.4} EID ₅₀ por dose | Frangos a partir dos 10 dias de idade | Administração oral na água de beber | Uma dose a partir dos 10 dias de idade | Zero dias |

| Estado-Membro | Requerente/ Titular da Autorização de Introdução no Mercado | Nome de fantasia | Forma farmacêutica | Dosagem | Espécies-alvo | Via de administração | Dose recomendada | Intervalo de segurança (carne) |
|----------------------|--|-----------------------------|---|---|---|---|--|---|
| Irlanda | Fort Dodge Animal Health | Poulvac Bursa Plus | liofilizado para suspensão na água de beber | Vírus vivos de Bursite Infecciosa, estirpe V877 – 10 ^{2.2} –10 ^{3.4} EID ₅₀ por dose | Frangos a partir dos 10 dias de idade | Administração oral na água de beber | Uma dose a partir dos 10 dias de idade | Zero dias |
| Itália | Fort Dodge Animal Health | Poulvac Bursa Plus | liofilizado para suspensão na água de beber | Vírus vivos de Bursite Infecciosa, estirpe V877 – 10 ^{2.2} –10 ^{3.4} EID ₅₀ por dose | Frangos a partir dos 10 dias de idade | Administração oral na água de beber | Uma dose a partir dos 10 dias de idade | Zero dias |
| Letónia | Fort Dodge Animal Health | Poulvac Bursa Plus | liofilizado para suspensão na água de beber | Vírus vivos de Bursite Infecciosa, estirpe V877 – 10 ^{2.2} –10 ^{3.4} EID ₅₀ por dose | Frangos a partir dos 10 dias de idade | Administração oral na água de beber | Uma dose a partir dos 10 dias de idade | Zero dias |
| Lituânia | Fort Dodge Animal Health | Poulvac Bursa Plus | liofilizado para suspensão na água de beber | Vírus vivos de Bursite Infecciosa, estirpe V877 – 10 ^{2.2} –10 ^{3.4} EID ₅₀ por dose | Frangos a partir dos 10 dias de idade | Administração oral na água de beber | Uma dose a partir dos 10 dias de idade | Zero dias |
| Países Baixos | Fort Dodge Animal Health | Poulvac Bursa Plus | liofilizado para suspensão na água de beber | Vírus vivos de Bursite Infecciosa, estirpe V877 – 10 ^{2.2} –10 ^{3.4} EID ₅₀ por dose | Frangos a partir dos 10 dias de idade | Administração oral na água de beber | Uma dose a partir dos 10 dias de idade | Zero dias |
| Polónia | Fort Dodge Animal Health | Poulvac Bursa Plus | liofilizado para suspensão na água de beber | Vírus vivos de Bursite Infecciosa, estirpe V877 – 10 ^{2.2} –10 ^{3.4} EID ₅₀ por dose | Frangos a partir dos 10 dias de idade | Administração oral na água de beber | Uma dose a partir dos 10 dias de idade | Zero dias |
| Portugal | Fort Dodge Animal Health | Poulvac Bursa Plus | liofilizado para suspensão na água de beber | Vírus vivos de Bursite Infecciosa, estirpe V877 – 10 ^{2.2} –10 ^{3.4} EID ₅₀ por dose | Frangos a partir dos 10 dias de idade | Administração oral na água de beber | Uma dose a partir dos 10 dias de idade | Zero dias |
| Roménia | Fort Dodge Animal Health | Poulvac Bursa Plus | liofilizado para suspensão na água de beber | Vírus vivos de Bursite Infecciosa, estirpe V877 – 10 ^{2.2} –10 ^{3.4} EID ₅₀ por dose | Frangos a partir dos 10 dias de idade | Administração oral na água de beber | Uma dose a partir dos 10 dias de idade | Zero dias |
| Eslováquia | Fort Dodge Animal Health | Poulvac Bursa Plus | liofilizado para suspensão na água de beber | Vírus vivos de Bursite Infecciosa, estirpe V877 – 10 ^{2.2} –10 ^{3.4} EID ₅₀ por dose | Frangos a partir dos 10 dias de idade | Administração oral na água de beber | Uma dose a partir dos 10 dias de idade | Zero dias |

| Estado-Membro | Requerente/ Titular da Autorização de Introdução no Mercado | Nome de fantasia | Forma farmacêutica | Dosagem | Espécies-alvo | Via de administração | Dose recomendada | Intervalo de segurança (carne) |
|----------------------|--|-----------------------------|---|--|---|---|--|---|
| Eslovénia | Fort Dodge Animal Health | Pouvac Bursa Plus | liofilizado para suspensão na água de beber | Vírus vivos de Bursite Infecciosa, estirpe V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ por dose | Frangos a partir dos 10 dias de idade | Administração oral na água de beber | Uma dose a partir dos 10 dias de idade | Zero dias |
| Reino Unido | Fort Dodge Animal Health | Pouvac Bursa Plus | liofilizado para suspensão na água de beber | Vírus vivos de Bursite Infecciosa, estirpe V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ por dose | Frangos a partir dos 10 dias de idade | Administração oral na água de beber | Uma dose a partir dos 10 dias de idade | Zero dias |

ANEXO II
CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DE POULVAC BURSA PLUS

1. Introdução

O Poulvac Bursa Plus é uma vacina viva contra o vírus da Bursite Infecciosa (IBDV), também conhecida por Doença de Gumboro. Dada a sua patogenicidade residual, a estirpe da vacina, V877, é classificada como tendo uma virulência “intermédia superior” (*intermediate plus*) e é também conhecida como uma estirpe “quente” (*hot*).

A vacina está indicada para a imunização activa de frangos com níveis de anticorpos de origem materna ≤ 500 unidades ELISA, para reduzir a mortalidade e as lesões de bursite da doença de Gumboro.

A vacina destina-se a utilização específica em caso de surtos causados por estirpes muito virulentas de IBDV (vvIBDV).

Estas estirpes muito virulentas de campo têm ocorrido na Europa desde finais da década de 1980^{1,2}. Até ao aparecimento destas estirpes, a prática comum na produção de frangos era vacinar as galinhas imediatamente antes da postura, de modo a induzir um nível elevado de imunidade passiva nos pintos, a qual poderia protegê-los até uma idade em que a infecção com IBDV fosse menos prejudicial no que respeita à imunossupressão. A partir dessa altura, e dado que as estirpes hipervirulentas tinham a capacidade de se sobrepor aos níveis elevados de anticorpos de origem materna (MDA), tornou-se necessária a aplicação de vacinas vivas aos frangos.

A vantagem potencial de utilizar estirpes com uma virulência “intermédia superior” ou estirpes “quentes”, como a contida na vacina Poulvac Bursa Plus, reside na sua capacidade de se sobrepor a níveis mais elevados de anticorpos de origem materna (MDA) que as estirpes menos virulentas. Porém, um dos problemas a nível da avaliação da eficácia da vacinação em frangos de engorda comerciais (com MDA), em condições laboratoriais, é que habitualmente estes não são afectados clinicamente por um desafio com vvIBDV do mesmo modo que os frangos Isentos de Patogénios Específicos (SPF). Os pintos de aves poedeiras são clinicamente mais sensíveis que os frangos de engorda².

No que respeita ao Poulvac Bursa Plus, o dia mais adequado para a vacinação recomendado no Resumo das Características do Medicamento (RCM) necessita de ser calculado por meio da fórmula de Kouwenhoven; os níveis máximos alvo de MDA na altura da vacinação correspondem a 500 unidades ELISA, medidas por meio de um kit disponível no mercado. Porém, qualquer que seja o dia resultante do cálculo, está contra-indicada a vacinação de frangos com menos de 10 dias de idade.

Durante o procedimento de reconhecimento mútuo, a Bélgica manifestou a preocupação de que o perfil de benefício/risco do Poulvac Bursa Plus poderia ser considerado desfavorável. A Bélgica argumentou que o estudo conduzido pelo Requerente, em conformidade com a monografia 01/2008:0587 da Farmacopeia Europeia, demonstra que esta estirpe de vacina causa danos significativos à bolsa de Fabrício, que por sua vez resultam em imunossupressão. Além disso, a natureza imunossupressora intrínseca da estirpe da vacina é ainda evidenciada num outro estudo. Considerou-se que os riscos associados a esta imunossupressão não tinham sido suficientemente abordados no pedido.

2. Avaliação do Poulvac Bursa Plus

2.1. Segurança

O titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) forneceu 5 estudos fundamentais, 7 estudos de suporte e 3 estudos de campo para avaliar a segurança da vacina.

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.

Foram utilizadas doses máximas de vírus, ao nível mínimo de passagem, em quase todos os estudos fundamentais de segurança (4 em 5). Apesar da via oral ser a recomendada, foram efectuados alguns estudos de segurança utilizando a via intra-ocular. Esta via permite a dosagem precisa do vírus que, segundo refere o titular da AIM, não é possível garantir em aves muito jovens quando se utiliza a via oral.

Com base nos estudos apresentados na parte do dossiê relativa à segurança, é possível chegar às seguintes conclusões:

- Quando administrado a frangos SPF a uma dosagem 10 vezes superior à recomendada, a vacina não causa sinais clínicos nem mortalidade. Apesar da monografia 01/2008:0587 da Farmacopeia Europeia não ser directamente aplicável, demonstrou-se que a estirpe da vacina está em conformidade com a sua secção 2.4.1 “segurança”.
- A vacina não cumpre os requisitos da monografia da Farmacopeia Europeia no que se refere à secção 2.4.2, uma vez que são observados danos superiores aos aceitáveis na bolsa de Fabrício. Porém, a monografia destina-se apenas a estirpes clássicas, sendo expectável que lesões de bursite sejam associadas a estirpes da vacina com uma virulência “intermédia superior”. Trata-se de um risco aceitável associado à protecção proporcionada contra vvIBD tendo em consideração os níveis de MDA.
- Um estudo concebido para avaliar a imunossupressão potencial associada à administração da vacina foi efectuado em conformidade com as recomendações da Farmacopeia Europeia (usando-se frangos SPF). Os resultados demonstraram que a estirpe da vacina reduziu de forma notável a resposta serológica induzida pela vacinação contra o vírus da Doença de Newcastle (NDV) observada em frangos anteriormente vacinados com Poulvac Bursa Plus. No entanto, esta redução da resposta serológica contra o NDV não se reflectiu na redução da protecção clínica contra um desafio virulento.
- No que se refere ao nível de lesões de bursite em aves SPF vacinadas com Poulvac Bursa Plus, foi referido que os resultados de testes de confirmação independentes sobre o Poulvac Bursa Plus, efectuados na Alemanha e apresentados durante o actual procedimento, indicam que o nível de lesões de bursite se encontra em linha com os danos observados na sequência da vacinação com medicamentos semelhantes que já se encontram autorizados em muitos Estados-Membros e que, por conseguinte, são amplamente utilizados na União Europeia.
- A estirpe da vacina consegue propagar-se para frangos que estejam em contacto, mas é muito pouco provável que a sua virulência aumente.
- Não existem riscos para o consumidor de aves vacinadas, nem riscos para o utilizador da vacina ou para o ambiente.
- O estudo de campo apoia a segurança da vacina.
- Dado que o medicamento já se encontra autorizado, o facto de a incidência de reacções adversas notificadas ser zero indica que o perfil de segurança é aceitável.
- O RCM reflecte o resultado dos vários estudos de segurança.
- Os Relatórios Periódicos de Segurança no Reino Unido, onde o medicamento se encontra autorizado desde 1998, não indicam a existência de um problema a nível da imunossupressão.
- Apesar não se reivindicar a compatibilidade, foram fornecidos dados serológicos que apoiam a ausência de uma interacção negativa entre Poulvac Bursa Plus e outras vacinas. Tendo em conta o facto de não se reivindicar uma declaração de compatibilidade, considera-se que foi fornecida informação suficiente para apoiar a ausência de uma interacção negativa entre o Poulvac Bursa Plus e outras vacinas.

- Estes tipos de medicamentos destinam-se a utilização em casos específicos nos quais existam evidências de vvIBD e em que o nível de lesões de bursite se revela um risco necessário para conseguir a protecção proporcionada contra vvIBD. O risco de lesões de bursite e a imunossupressão limitada são claramente referidos no RCM (assim como a necessidade de restringir a utilização do medicamento a surtos de estirpes muito virulentas de IBDV) e fazem parte da avaliação de benefício risco efectuada pelo veterinário no âmbito da sua decisão relativamente à utilização do medicamento.

2.2. Eficácia

O titular da AIM forneceu dois estudos fundamentais, 7 estudos de suporte e 4 estudos de campo. Os estudos de eficácia foram efectuados em condições laboratoriais, em frangos SPF e frangos comerciais com MDA, bem como em condições de campo.

Com base nos estudos apresentados na parte do dossiê relativa à eficácia, é possível chegar às seguintes conclusões:

- A eficácia da vacina (título mínimo) foi demonstrada em frangos SPF com a idade mínima recomendada: a redução das lesões de bursite e a prevenção da mortalidade causada por uma estirpe de vvIBDV foi conseguida nestes animais. O início e a duração da protecção de, respectivamente, 14 e 32 dias foram demonstrados.
- A eficácia da vacina na presença de um intervalo de títulos de MDA (título médio de cerca de 500 unidades ELISA, tal como recomendado) foi também demonstrada em condições laboratoriais: demonstrou-se uma redução significativa de lesões de bursite aos dias 14 e 32 após o desafio. Uma análise detalhada dos dados fornecidos permitiu concluir que o Poulvac Bursa Plus consegue sobrepor-se a títulos ELISA de Bursite Infecciosa ≥ 500 .
- O Poulvac Bursa Plus tem um impacto negativo a nível da resposta serológica induzida pela vacinação contra NDV. Porém, este efeito não afectou a capacidade da vacina contra a Doença de Newcastle de proteger contra um desafio com NDV virulento. O efeito a nível serológico encontra-se reflectido de forma adequada no RCM.
- Em condições de campo, demonstrou-se que o Poulvac Bursa Plus conseguiu recuperar o desempenho perdido devido a vvIBD que tinha resistido à protecção proporcionada por vacinas clássicas que continham estirpes de virulência ligeira ou intermédia. Estes benefícios foram demonstrados no campo, nas condições em que o medicamento se destina a ser utilizado e na presença de níveis de MDA que devem necessariamente ser considerados típicos.

2.3. Avaliação benefício/risco

Benefícios

Em condições laboratoriais, foi demonstrada a eficácia contra vvIBDV utilizando-se frangos SPF. Demonstrou-se a prevenção da mortalidade e a redução de lesões de bursite. Demonstrou-se um início e uma duração da protecção de, respectivamente, 14 e 32 dias.

O início e a duração da imunidade foram confirmados em pintos de engorda comerciais, num estudo laboratorial semelhante, na presença de MDA.

Os dados de campo confirmam os benefícios da vacinação em condições práticas, em locais que têm problemas persistentes com o vvIBD e onde medicamentos intermédios não foram bem sucedidos no controlo do problema de vvIBD. Estes resultados referem-se a condições práticas, em explorações com níveis de MDA que devem necessariamente ser considerados típicos de situações em que o medicamento seria utilizado.

O título de sobreposição foi fundamentado, e sustenta a recomendação de utilização proposta, confirmando a capacidade da vacina para se sobrepor a MDA (presente nos níveis especificados no RCM), uma questão que tipicamente causa problemas no que respeita a vacinas intermédias.

Riscos

Não existem riscos para o utilizador, para o consumidor nem para o ambiente.

A vacina tem um efeito negativo sobre o nível de resposta serológica à vacinação contra o NDV. No entanto, não se observou um efeito sobre a capacidade da vacina contra o NDV de induzir uma resposta de protecção capaz de se sobrepor a um desafio de NDV virulento.

O nível de lesões de bursite observadas em testes independentes de confirmação sobre o Poulvac Bursa Plus está em linha com as observadas na sequência de vacinação com medicamentos semelhantes que já se encontram autorizados em vários Estados-Membros e são utilizados na UE.

Relação benefício/risco

A eficácia da vacina foi demonstrada adequadamente no laboratório, de forma suficiente para confirmar a prevenção da mortalidade e a redução de lesões de bursite causadas por vvIBDV em frangos SPF. O início e a duração da imunidade foram também confirmados em pintos de engorda comerciais, num estudo laboratorial semelhante, na presença dos níveis de MDA especificados no RCM. Não existe o requisito de demonstrar uma protecção superior à proporcionada pelos medicamentos existentes. No entanto, demonstrou-se em condições de campo, que o Poulvac Bursa Plus tem a capacidade de recuperar perdas de desempenho devido a vvIBD que resistiu à protecção proporcionada pelas vacinas clássicas que contêm estirpes de virulência ligeira ou intermédia. Estes benefícios foram demonstrados no campo, nas condições em que o medicamento se destina a ser utilizado e na presença de níveis de MDA que devem necessariamente ser considerados típicos. Por conseguinte, os benefícios do medicamento foram demonstrados adequadamente e quaisquer riscos associados a virulência residual constituem um risco reconhecido associado a este tipo de medicamento, o qual apenas é recomendado para utilização num ambiente contaminado com vvIBD. São fornecidas recomendações e advertências suficientes para assegurar que o veterinário possa determinar se o medicamento é apropriado para utilização no caso de um surto de vvIBD.

A relação benefício/risco do medicamento é considerada positiva.

FUNDAMENTOS PARA A RECOMENDAÇÃO DA CONCESSÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Tendo considerado na globalidade os dados fornecidos por escrito, o CVMP concluiu que:

- Apesar de o medicamento não se encontrar em conformidade com a monografia da Farmacopeia Europeia (01/2008:0587) no que respeita a vacinas clássicas contra o IBDV, na medida em que existem danos de bursite e uma interferência na resposta serológica à vacinação contra o NDV, reconhece-se que o cumprimento desta monografia não era um requisito, dado que o medicamento foi classificado como uma estirpe de virulência “intermédia superior”.
- Aceitou-se que a imunossupressão observada constituía um risco reconhecido associado ao medicamento, o qual é contrabalançado pela capacidade demonstrada de proporcionar protecção contra o vvIBD na presença dos níveis de MDA especificados no RCM.
- O RCM proporciona informação adequada ao utilizador final de modo a permitir a utilização apropriada do medicamento, incluindo uma recomendação de apenas utilizar o medicamento na presença de vvIBD.
- Os dados de segurança e eficácia fornecidos pelo requerente foram suficientes para considerar que a relação benefício-risco geral do medicamento é positiva.

Por conseguinte, o CVMP recomendou a concessão de Autorizações de Introdução no Mercado para o Poulvac Bursa Plus para o qual o Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo se encontram estabelecidos no Anexo III do Parecer do CVMP.

ANEXO III

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, ROTULAGEM E
FOLHETO INFORMATIVO**

O Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo válidos são as versões finais elaboradas durante o procedimento do Grupo de Coordenação.