

ANEXA I

**DENUMIRILE COMERCIALE, FORMA FARMACEUTICĂ, CONCENTRAȚIA
PRODUSULUI MEDICAMENTOS DE UZ VETERINAR, SPECIILE DE ANIMALE,
CALEA DE ADMINISTRARE, DOZA RECOMANDATĂ, TIMPUL DE AȘTEPTARE,
SOLICITANTUL/DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ DIN
STATELE MEMBRE**

Statul membru	Solicitantul/deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumirea inventată	Forma farmaceutică	Concentrația	Specii de animale	Calea de administrare	Doza recomandată	Timpul de așteptare (carne)
Belgia	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	liofilizat pentru suspensie în apa de băut	Virus viu al bursitei infecțioase, tulpina V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ pe doză	Pui de găină de la vârsta de 10 zile	Pentru administrare orală în apa de băut	O doză de la vârsta de 10 zile	Zero zile
Bulgaria	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	liofilizat pentru suspensie în apa de băut	Virus viu al bursitei infecțioase, tulpina V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ pe doză	Pui de găină de la vârsta de 10 zile	Pentru administrare orală în apa de băut	O doză de la vârsta de 10 zile	Zero zile
Republica Cehă	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	liofilizat pentru suspensie în apa de băut	Virus viu al bursitei infecțioase, tulpina V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ pe doză	Pui de găină de la vârsta de 10 zile	Pentru administrare orală în apa de băut	O doză de la vârsta de 10 zile	Zero zile
Danemarca	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa	liofilizat pentru suspensie în apa de băut	Virus viu al bursitei infecțioase, tulpina V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ pe doză	Pui de găină de la vârsta de 10 zile	Pentru administrare orală în apa de băut	O doză de la vârsta de 10 zile	Zero zile
Estonia	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	liofilizat pentru suspensie în apa de băut	Virus viu al bursitei infecțioase, tulpina V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ pe doză	Pui de găină de la vârsta de 10 zile	Pentru administrare orală în apa de băut	O doză de la vârsta de 10 zile	Zero zile
Spania	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	liofilizat pentru suspensie în apa de băut	Virus viu al bursitei infecțioase, tulpina V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ pe doză	Pui de găină de la vârsta de 10 zile	Pentru administrare orală în apa de băut	O doză de la vârsta de 10 zile	Zero zile
Germania	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	liofilizat pentru suspensie în apa de băut	Virus viu al bursitei infecțioase, tulpina V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ pe doză	Pui de găină de la vârsta de 10 zile	Pentru administrare orală în apa de băut	O doză de la vârsta de 10 zile	Zero zile
Grecia	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	liofilizat pentru suspensie în apa de băut	Virus viu al bursitei infecțioase, tulpina V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ pe doză	Pui de găină de la vârsta de 10 zile	Pentru administrare orală în apa de băut	O doză de la vârsta de 10 zile	Zero zile
Ungaria	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus vaccina A.U.V.	liofilizat pentru suspensie în apa de băut	Virus viu al bursitei infecțioase, tulpina V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ pe doză	Pui de găină de la vârsta de 10 zile	Pentru administrare orală în apa de băut	O doză de la vârsta de 10 zile	Zero zile

Statul membru	Solicitantul/deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumirea inventată	Forma farmaceutică	Concentrația	Specii de animale	Calea de administrare	Doza recomandată	Timpul de așteptare (carne)
Irlanda	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	liofilizat pentru suspensie în apa de băut	Virus viu al bursitei infecțioase, tulpina V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ pe doză	Pui de găină de la vârsta de 10 zile	Pentru administrare orală în apa de băut	O doză de la vârsta de 10 zile	Zero zile
Italia	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	liofilizat pentru suspensie în apa de băut	Virus viu al bursitei infecțioase, tulpina V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ pe doză	Pui de găină de la vârsta de 10 zile	Pentru administrare orală în apa de băut	O doză de la vârsta de 10 zile	Zero zile
Letonia	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	liofilizat pentru suspensie în apa de băut	Virus viu al bursitei infecțioase, tulpina V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ pe doză	Pui de găină de la vârsta de 10 zile	Pentru administrare orală în apa de băut	O doză de la vârsta de 10 zile	Zero zile
Lituania	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	liofilizat pentru suspensie în apa de băut	Virus viu al bursitei infecțioase, tulpina V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ pe doză	Pui de găină de la vârsta de 10 zile	Pentru administrare orală în apa de băut	O doză de la vârsta de 10 zile	Zero zile
Olanda	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	liofilizat pentru suspensie în apa de băut	Virus viu al bursitei infecțioase, tulpina V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ pe doză	Pui de găină de la vârsta de 10 zile	Pentru administrare orală în apa de băut	O doză de la vârsta de 10 zile	Zero zile
Polonia	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	liofilizat pentru suspensie în apa de băut	Virus viu al bursitei infecțioase, tulpina V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ pe doză	Pui de găină de la vârsta de 10 zile	Pentru administrare orală în apa de băut	O doză de la vârsta de 10 zile	Zero zile
Portugalia	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	liofilizat pentru suspensie în apa de băut	Virus viu al bursitei infecțioase, tulpina V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ pe doză	Pui de găină de la vârsta de 10 zile	Pentru administrare orală în apa de băut	O doză de la vârsta de 10 zile	Zero zile
România	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	liofilizat pentru suspensie în apa de băut	Virus viu al bursitei infecțioase, tulpina V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ pe doză	Pui de găină de la vârsta de 10 zile	Pentru administrare orală în apa de băut	O doză de la vârsta de 10 zile	Zero zile
Slovacia	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	liofilizat pentru suspensie în apa de băut	Virus viu al bursitei infecțioase, tulpina V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ pe doză	Pui de găină de la vârsta de 10 zile	Pentru administrare orală în apa de băut	O doză de la vârsta de 10 zile	Zero zile
Slovenia	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	liofilizat pentru suspensie în apa de băut	Virus viu al bursitei infecțioase, tulpina V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ pe doză	Pui de găină de la vârsta de 10 zile	Pentru administrare orală în apa de băut	O doză de la vârsta de 10 zile	Zero zile

Statul membru	Solicitantul/ deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumirea inventată	Forma farmaceutică	Concentrația	Specii de animale	Calea de administrare	Doza recomandată	Timpul de așteptare (carne)
Marea Britanie	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	liofilizat pentru suspensie în apa de băut	Virus viu al bursitei infecțioase, tulpina V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ pe doză	Pui de găină de la vârsta de 10 zile	Pentru administrare orală în apa de băut	O doză de la vârsta de 10 zile	Zero zile

ANEXA II
CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

REZUMAT GENERAL AL EVALUĂRII ȘTIINȚIFICE PENTRU POULVAC BURSA PLUS

1. Introducere

Poulvac Bursa Plus este un vaccin viu împotriva virusului bursitei infecțioase (IBDV), numită și boala Gumboro. Având în vedere patogenitatea sa reziduală, tulpina vaccinului, V877, este clasificată drept „intermediară plus”, fiind numită și tulpină „fierbinte”.

Vaccinul este indicat pentru imunizarea activă a puilor de găină cu niveluri de anticorpi materni ≤ 500 unități ELISA, pentru a reduce mortalitatea și leziunile bursale ale bolii Gumboro.

Vaccinul se va utiliza în special în cazul focarelor cauzate de tulpini de IBDV extrem de virulente (vvIBDV).

Aceste tulpini de teren extrem de virulente au apărut în Europa la sfârșitul anilor '80^{1,2}. Până la apariția acestor tulpini, practica obișnuită la producția de pui broiler era de a vaccina găinile cu puțin timp înainte de perioada de ouat pentru a induce un nivel ridicat de imunitate pasivă la pui care putea să-i protejeze până la o vârstă la care infecția cu IBDV era mai puțin dăunătoare în ceea ce privește imunosupresia. La acea vreme a devenit necesară imunizarea cu vaccinuri vii deoarece tulpinile hipervirulente reușeau să treacă de niveluri ridicate de anticorpi materni derivați (MDA).

Potențialul avantaj al utilizării tulpinilor „intermediare plus” sau „fierbinți”, cum ar fi cea conținută în Poulvac Bursa Plus, este acela că ar putea trece de niveluri mai ridicate de anticorpi materni derivați (MDA) decât tulpinile cu virulență mai scăzută. Cu toate acestea, una din problemele legate de evaluarea eficacității vaccinării la puii broiler comerciali (cu MDA) în condiții de laborator este faptul că aceștia nu sunt, de obicei, afectați clinic de doza declanșatoare de vvIBDV ca puii de găină liberi de agenți patogeni specifici (SPF). Găinile ouătoare sunt mai sensibile clinic decât puii broiler².

Pentru Poulvac Bursa Plus, ziua optimă de vaccinare recomandată în Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP) trebuie calculată pe baza formulei Kouwenhoven; nivelurile MDA maxime țintă în momentul vaccinării sunt de 500 unități ELISA utilizându-se un kit disponibil în comerț, dar oricare ar fi rezultatul calculării zilei de vaccinare, este contraindicat să se vaccineze pui cu o vârstă mai mică de 10 zile.

În cadrul procedurii de recunoaștere reciprocă, Belgia a exprimat motive de îngrijorare legate de faptul că raportul beneficiu/risc pentru Poulvac Bursa Plus ar putea fi considerat nefavorabil. Belgia a argumentat că studiul derulat de solicitant în conformitate cu monografia Ph. Eur. 01/2008:0587 a demonstrat că tulpina acestui vaccin provoacă leziuni semnificative la nivelul bursei lui Fabricius, care, la rândul lor, cauzează imunosupresie. În plus, natura imunosupresivă intrinsecă a tulpinii vaccinului este demonstrată, într-o măsură mai mare, în cadrul unui alt studiu. S-a considerat că riscurile asociate acestei imunosupresii nu sunt discutate suficient în cadrul cererii.

2. Evaluarea Poulvac Bursa Plus

2.1. Siguranța

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) a prezentat 5 studii pivot, 7 studii de susținere și 3 studii de teren pentru a evalua siguranța vaccinului.

În aproape toate studiile pivot privind siguranța (4 din 5), s-au utilizat dozele maxime de virus la un nivel de trecere minim. Deși se recomandă calea de administrare orală, au fost desfășurate unele studii de siguranță cu utilizarea căii de administrare intraoculară. Aceasta permite dozarea cu precizie a virusului, care, potrivit afirmațiilor DAPP, nu este posibilă la păsările foarte tinere prin calea de administrare orală.

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.

Din studiile prezentate în partea referitoare la siguranță a dosarului, se pot trage următoarele concluzii:

- Când se administrează la pui SPF prin utilizarea unui supradozaj de 10 ori mai mare, vaccinul nu cauzează semne clinice sau mortalitate. Deși monografia Ph. Eur. 01/2008:0587 nu este direct aplicabilă, s-a demonstrat că tulpina vaccinului respectă secțiunea acesteia 2.4.1 „siguranță”.
- Vaccinul nu este conform cu monografia Ph. Eur. în ceea ce privește secțiunea 2.4.2 întrucât s-au observat leziuni ale bursei lui Fabricius ce depășesc nivelul acceptabil. Totuși, monografia vizează doar tulpinile clasice și se estimează că leziunile bursale sunt asociate cu tulpinile de vaccin intermediare plus. Acesta este un risc acceptabil asociat cu protecția asigurată împotriva vvIBD în prezența MDA.
- A fost realizat un studiu de evaluare a potențialei imunosupresii asociate cu administrarea vaccinului în conformitate cu recomandările Ph. Eur. (cu utilizarea puilor SPF). Rezultatele au arătat că tulpina vaccinului a redus semnificativ răspunsul serologic indus de vaccinare împotriva virusului bolii de Newcastle (NDV) observat la puii de găină vaccinați în prealabil cu Poulvac Bursa Plus. Acest răspuns serologic redus la NDV nu s-a tradus însă într-o reducere a protecției clinice împotriva unei doze declanșatoare virulente.
- Cu privire la nivelul leziunilor bursale observate la păsări SPF vaccinate cu Poulvac Bursa Plus, este de remarcat că rezultatele testării independente de confirmare a Poulvac Bursa Plus realizate de Germania și prezentate în cadrul procedurii actuale indică faptul că nivelurile leziunilor bursale observate corespund celor observate în urma vaccinării cu produse similare care sunt deja autorizate în numeroase state membre și, prin urmare, utilizate pe scară largă pe teritoriul Uniunii Europene.
- Tulpina vaccinului se poate răspândi la pui de găină aflați în contact, dar este extrem de puțin probabil ca virulența acesteia să crească.
- Nu există riscuri pentru consumator din partea puilor vaccinați și nici riscuri pentru utilizatorul vaccinului sau mediul înconjurător.
- Studiul de teren confirmă siguranța vaccinului.
- De la autorizarea produsului, incidența raportată a reacțiilor adverse este zero, ceea ce indică un profil de siguranță acceptabil.
- RCP reflectă rezultatele diferitor studii de siguranță.
- Rapoartele de actualizare privind siguranța produsului din Regatul Unit, unde produsul a fost autorizat din 1998, nu au indicat o problemă cu imunosupresia.
- Deși nu se susține compatibilitatea, au fost prezentate date serologice pentru a justifica absența unei interacțiuni negative a Poulvac Bursa Plus cu alte vaccinuri. Având în vedere faptul că nu se susține nicio afirmație de compatibilitate, se consideră că au fost furnizate suficiente informații pentru a justifica absența unei interacțiuni negative a Poulvac Bursa Plus cu alte vaccinuri.
- Aceste tipuri de produs sunt destinate utilizării în cazuri specifice în care există dovezi ale vvIBD și în care nivelul leziunilor bursale suferite reprezintă un risc necesar pentru obținerea unei protecții împotriva vvIBD. Riscurile de leziuni bursale și imunosupresie limitată sunt indicate clar în RCP (ca și necesitatea de a limita utilizarea produsului la cazul focarelor de tulpini de IBDV extrem de virulente) și fac parte din evaluarea riscurilor și beneficiilor realizată de veterinar atunci când decide dacă să utilizeze sau nu acest produs.

2.2. Eficacitatea

DAPP a prezentat 2 studii pivot, 7 studii de susținere și 4 studii de teren. Studiile de eficacitate au fost efectuate atât în condiții de laborator, la pui de găină SPF și comerciali cu MDA, cât și în condiții de teren.

Din studiile prezentate în partea referitoare la eficacitate a dosarului, se pot trage următoarele concluzii:

- Eficacitatea vaccinului (titrul minim) a fost demonstrată prin utilizarea de pui SPF cu vârsta minimă recomandată: la aceste animale s-a obținut reducerea leziunilor bursale și prevenirea mortalității cauzate de o tulpină de vvIBDV. Au fost demonstrate un debut și o durată de protecție de 14 și, respectiv, 32 de zile.
- Eficacitatea vaccinului în prezența unui interval de titruri MDA (titru mediu de aproximativ 500 unități ELISA conform recomandărilor) a fost, de asemenea, demonstrată în condiții de laborator: reducerea semnificativă a leziunilor bursale a fost demonstrată la 14 și 32 de zile după doza declanșatoare. O analiză detaliată a datelor prezentate a concluzionat că Poulvac Bursa Plus este eficient împotriva unor titruri ELISA ale bursitei infecțioase ≥ 500 .
- Poulvac Bursa Plus are un impact negativ asupra răspunsului serologic indus de vaccinare împotriva NDV. Totuși, acest efect nu a influențat capacitatea vaccinului pentru boala de Newcastle de a proteja împotriva dozei declanșatoare de NDV virulent. Efectul asupra serologiei este reflectat în mod adecvat în RCP.
- În condiții de teren s-a demonstrat că Poulvac Bursa Plus poate restabili performanța pierdută din cauza vvIBD care a trecut de bariera de protecție asigurată de vaccinurile clasice conținând tulpini slabe sau intermediare. Aceste beneficii au fost demonstrate pe teren în condițiile în care produsul este conceput a fi utilizat și în prezența unor niveluri MDA care trebuie considerate tipice.

2.3. Evaluarea riscuri/beneficii

Beneficii

În condiții de laborator a fost demonstrată eficacitatea împotriva vvIBDV prin utilizarea de pui de găină SPF. Au fost dovedite astfel prevenirea mortalității și reducerea leziunilor bursale. Au fost demonstrate un debut și o durată de protecție de 14 și, respectiv, 32 de zile.

Debutul și durata imunității au fost confirmate la pui broiler comerciali într-un studiu de laborator similar în prezența MDA.

Datele de teren confirmă beneficiile vaccinării în condiții practice la centrele care au prezentat probleme continue cu vvIBD, în situațiile în care produsele intermediare nu au reușit să țină sub control problema vvIBD. Acestea au avut loc în condiții practice, la efective cu niveluri de MDA care trebuie considerate tipice situațiilor în care ar fi utilizat produsul.

Titrul de progres virologic a fost confirmat, ceea ce stă la baza recomandării propuse de utilizare și atestă capacitatea produsului de a fi utilizat pentru a trece de bariera anticorpilor MDA (prezenți la nivelurile specificate în RCP), un aspect care cauzează, de obicei, probleme pentru vaccinurile intermediare.

Riscuri

Nu există riscuri pentru utilizator, consumator sau mediul înconjurător.

Vaccinul are un efect negativ asupra nivelului de răspuns serologic la vaccinarea NDV, însă nu a existat niciun efect asupra capacității vaccinului NDV de a induce un răspuns protector capabil să reziste dozei declanșatoare de NDV virulent.

Nivelul de leziuni bursale observat în cadrul testării independente de confirmare a Poulvac Bursa Plus corespunde nivelurilor observate în urma vaccinării cu produse similare care sunt deja autorizate în mai multe state membre și utilizate pe teritoriul UE.

Raportul beneficiu/risc

Eficacitatea vaccinului a fost demonstrată în mod adecvat în laborator, suficient pentru a confirma prevenirea mortalității și reducerea leziunilor bursale cauzate de vvIBDV la pui de găină SPF. Debutul și durata imunității au fost, de asemenea, confirmate la pui broiler comerciali într-un studiu de laborator similar în prezența unor niveluri MDA specificate în RCP. Nu există cerința de a demonstra o mai bună protecție decât cea oferită de produsele existente, cu toate acestea s-a demonstrat în condiții de teren că Poulvac Bursa Plus poate restabili performanța pierdută din cauza vvIBD care a trecut de bariera de protecție asigurată de vaccinurile clasice conținând tulpini slabe sau intermediare. Aceste beneficii au fost demonstrate pe teren în condițiile în care produsul este conceput a fi utilizat și în prezența unor niveluri MDA care trebuie considerate tipice. Prin urmare, beneficiile produsului au fost demonstrate în mod adecvat și orice riscuri asociate virulenței reziduale reprezintă un risc recunoscut asociat acestui tip de produs, a cărui utilizare este recomandată doar într-un mediu contaminat cu vvIBD. Există suficiente recomandări și atenționări prezentate pentru a asigura că veterinarul poate determina dacă produsul este adecvat pentru utilizare într-un focar de vvIBD.

Raportul beneficiu/risc al produsului este considerat pozitiv.

MOTIVE PENTRU RECOMANDAREA ACORDĂRII AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ

Având în vedere totalitatea datelor prezentate în scris, Comitetul pentru produse medicamentoase de uz veterinar (CVMP) a concluzionat după cum urmează:

- Deși produsul nu a respectat monografia Ph. Eur. (01/2008:0587) pentru vaccinuri anti-IBDV clasice, prin faptul că au existat leziuni bursale și o interferență cu răspunsul serologic la NDV, s-a recunoscut că nu exista nicio cerință de conformitate cu această monografie deoarece produsul era clasificat ca tulpină intermediară plus.
- S-a acceptat că imunosupresia observată este un risc recunoscut asociat produsului, lucru compensat de capacitatea demonstrată de a oferi protecție împotriva vvIBD în prezența nivelurilor MDA specificate în RCP.
- RCP furnizează informații adecvate utilizatorului final pentru a permite utilizarea corespunzătoare a produsului, inclusiv o recomandare de a utiliza produsul doar în situațiile în care este prezent vvIBD.
- Datele de siguranță și eficacitate prezentate de solicitant au fost suficiente pentru a considera că raportul general beneficiu/risc al produsului este pozitiv.

Prin urmare, CVMP a recomandat acordarea autorizațiilor de punere pe piață pentru Poulvac Bursa Plus, pentru care Rezumatul Caracteristicilor Produsului, Etichetarea și Prospectul sunt prezentate în Anexa III a avizului CVMP.

ANEXA III

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, ETICHETAREA ȘI
PROSPECTUL**

Rezumatul Caracteristicilor Produsului, Etichetarea și Prospectul aflate în vigoare reprezintă versiunile finale obținute în cadrul procedurii grupului de coordonare.