

BILAGA I

**NAMN, LÄKEMEDELSFORMER, STYRKOR, DJURSLAG,
ADMINISTRERINGSSÄTT, REKOMMENDERADE DOSER, KARENSTIDER OCH
SÖKANDE/INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I
MEDLEMSSTATERNA**

Medlemsstat	Sökande/ Innehavare av godkännande för försäljning	Produktens fantasinamn	Läkemedels- form	Styrka	Djurslag	Administrerings- sätt	Rekommenderad dos	Karensperiod (kött)
Belgien	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Lyofilisat för lösning i dricksvatten	Levande infektiös bursitvirus, stam V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ per dos	Kycklingar från 10 dgr ålder	Oral administrering i dricksvatten	En dos från 10 dgr ålder	Noll dagar
Bulgarien	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Lyofilisat för lösning i dricksvatten	Levande infektiös bursitvirus, stam V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ per dos	Kycklingar från 10 dgr ålder	Oral administrering i dricksvatten	En dos från 10 dgr ålder	Noll dagar
Tjeckien	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Lyofilisat för lösning i dricksvatten	Levande infektiös bursitvirus, stam V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ per dos	Kycklingar från 10 dgr ålder	Oral administrering i dricksvatten	En dos från 10 dgr ålder	Noll dagar
Danmark	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa	Lyofilisat för lösning i dricksvatten	Levande infektiös bursitvirus, stam V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ per dos	Kycklingar från 10 dgr ålder	Oral administrering i dricksvatten	En dos från 10 dgr ålder	Noll dagar
Estland	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Lyofilisat för lösning i dricksvatten	Levande infektiös bursitvirus, stam V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ per dos	Kycklingar från 10 dgr ålder	Oral administrering i dricksvatten	En dos från 10 dgr ålder	Noll dagar
Spanien	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Lyofilisat för lösning i dricks-vatten	Levande infektiös bursitvirus, stam V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ per dos	Kycklingar från 10 dgr ålder	Oral administrering i dricksvatten	En dos från 10 dgr ålder	Noll dagar
Tyskland	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Lyofilisat för lösning i dricksvatten	Levande infektiös bursitvirus, stam V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ per dos	Kycklingar från 10 dgr ålder	Oral administrering i dricksvatten	En dos från 10 dgr ålder	Noll dagar
Grekland	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Lyofilisat för lösning i dricksvatten	Levande infektiös bursitvirus, stam V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ per dos	Kycklingar från 10 dgr ålder	Oral administrering i dricksvatten	En dos från 10 dgr ålder	Noll dagar
Ungern	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus vaccina A.U.V.	Lyofilisat för lösning i dricksvatten	Levande infektiös bursitvirus, stam V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ per dos	Kycklingar från 10 dgr ålder	Oral administrering i dricksvatten	En dos från 10 dgr ålder	Noll dagar

Medlemsstat	Sökande/ Innehavare av godkännande för försäljning	Produktens fantasinamn	Läkemedels- form	Styrka	Djurslag	Administrerings- sätt	Rekommenderad dos	Karensperiod (kött)
Irland	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Lyofilisat för lösning i dricksvatten	Levande infektiös bursitvirus, stam V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ per dos	Kycklingar från 10 dgr ålder	Oral administrering i dricksvatten	En dos från 10 dgr ålder	Noll dagar
Italien	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Lyofilisat för lösning i dricksvatten	Levande infektiös bursitvirus, stam V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ per dos	Kycklingar från 10 dgr ålder	Oral administrering i dricksvatten	En dos från 10 dgr ålder	Noll dagar
Lettland	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Lyofilisat för lösning i dricksvatten	Levande infektiös bursitvirus, stam V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ per dos	Kycklingar från 10 dgr ålder	Oral administrering i dricksvatten	En dos från 10 dgr ålder	Noll dagar
Litauen	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Lyofilisat för lösning i dricksvatten	Levande infektiös bursitvirus, stam V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ per dos	Kycklingar från 10 dgr ålder	Oral administrering i dricksvatten	En dos från 10 dgr ålder	Noll dagar
Neder- länderna	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Lyofilisat för lösning i dricksvatten	Levande infektiös bursitvirus, stam V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ per dos	Kycklingar från 10 dgr ålder	Oral administrering i dricksvatten	En dos från 10 dgr ålder	Noll dagar
Polen	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Lyofilisat för lösning i dricksvatten	Levande infektiös bursitvirus, stam V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ per dos	Kycklingar från 10 dgr ålder	Oral administrering i dricksvatten	En dos från 10 dgr ålder	Noll dagar
Portugal	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Lyofilisat för lösning i dricksvatten	Levande infektiös bursitvirus, stam V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ per dos	Kycklingar från 10 dgr ålder	Oral administrering i dricksvatten	En dos från 10 dgr ålder	Noll dagar
Rumänien	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Lyofilisat för lösning i dricksvatten	Levande infektiös bursitvirus, stam V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ per dos	Kycklingar från 10 dgr ålder	Oral administrering i dricksvatten	En dos från 10 dgr ålder	Noll dagar
Slovakien	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Lyofilisat för lösning i dricksvatten	Levande infektiös bursitvirus, stam V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ per dos	Kycklingar från 10 dgr ålder	Oral administrering i dricksvatten	En dos från 10 dgr ålder	Noll dagar

Medlemsstat	Sökande/ Innehavare av godkännande för försäljning	Produktens fantasinamn	Läkemedels- form	Styrka	Djurslag	Administrerings- sätt	Rekommenderad dos	Karensperiod (kött)
Slovenien	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Lyofilisat för lösning i dricksvatten	Levande infektiös bursitvirus, stam V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ per dos	Kycklingar från 10 dgr ålder	Oral administrering i dricksvatten	En dos från 10 dgr ålder	Noll dagar
Stor- britannien	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Lyofilisat för lösning i dricksvatten	Levande infektiös bursitvirus, stam V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ per dos	Kycklingar från 10 dgr ålder	Oral administrering i dricksvatten	En dos från 10 dgr ålder	Noll dagar

BILAGA II
VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV POULVAC BURSA PLUS

1. Inledning

Poulvac Bursa Plus är ett levande vaccin mot infektiös bursit (IBD), även kallat Gumborosjukan. Med tanke på dess kvarstående patogenicitet klassificeras vaccinstammen V877 som ”intermediär plus” och är även känd som en högvirulent stam.

Vaccinet är indicerat för aktiv immunisering av kycklingar med en halt av maternella antikroppar på ≤ 500 ELISA-enheter, för att minska dödlighet och bursaskador orsakade av infektiös bursit.

Vaccinet ska användas vid utbrott orsakade av mycket virulenta stammar av infektiös bursitvirus (vvIBDV).

Sådana mycket virulenta stammar har funnits i Europa sedan slutet av 1980-talet^{1,2}. Innan dessa stammar dök upp var normal praxis inom slaktkycklingproduktionen att vaccinera hönorna strax före äggläggning för att inducera en hög passiv immunitet hos kycklingarna, vilket kunde skydda dessa upp till en ålder då en infektion av infektiös bursit inte var lika skadlig med avseende på immunsuppression. Eftersom de hypervirulenta stammarna kunde bryta igenom höga nivåer av maternella antikroppar (MDA-nivåer) blev det nödvändigt att vaccinera slaktkycklingarna med levande vaccin.

Den potentiella fördelen med att använda stammar som är ”intermediärt virulenta plus” eller mycket virulenta, som stammarna i Poulvac Bursa Plus, är att de kan bryta igenom högre nivåer av maternella antikroppar än de svagare stammarna kan. Ett av problemen med att bedöma effekten av vaccinering av kommersiellt producerade slaktkycklingar (med maternella antikroppar) under laboratorieförhållanden är att de oftast inte blir kliniskt påverkade av en experimentell infektion med mycket virulent IBD-virus, som SPF-kycklingar (Specific Pathogen Free) blir. Värphöns är kliniskt känsligare än slaktkycklingar².

För Poulvac Bursa Plus ska den optimala vaccinationsdagen som rekommenderas i produktresumén (SPC) beräknas med hjälp av Kouwenhovens formel. Gränsvärdet för maximal halt av maternella antikroppar vid vaccinationstidpunkten är 500 ELISA-enheter vid användning av en kommersiellt tillgänglig sats, men oavsett vilken dag man kommer fram till genom denna beräkning är vaccination av kycklingar som är yngre än 10 dagar kontraindicerat.

Under förfarandet för ömsesidigt erkännande förklarade Belgien att man hyste farhågor om att nytta/risikoförhållandet för Poulvac Bursa Plus kunde vara negativt. Belgien ansåg att den studie som genomförts av den sökande enligt den europeiska farmakopéns monografi 01/2008:0587 visade att denna vaccinstam orsakar betydande skador på bursa Fabricius, vilket i sin tur resulterar i immunsuppression. Vaccinstammens inneboende immunsuppressiva natur visas dessutom i en annan studie. Man ansåg att riskerna med denna immunsuppression inte behandlats adekvat i ansökan.

2. Utvärdering av Poulvac Bursa Plus

2.1. Säkerhet

Innehavaren av godkännandet av försäljning har lämnat in fem pivotala studier, sju bekräftande studier och tre fältstudier för utvärdering av vaccinetts säkerhet.

Maximala virusdoser, vid lägsta möjliga passagenivå, användes i nästan alla de pivotala säkerhetsstudierna (4 av 5). Trots att oral administrering rekommenderas har några säkerhetsstudier genomförts med intraokulär administrering. Därmed kan man administrera virus med stor

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.

noggrannhet, vilket enligt innehavaren av godkännandet för försäljning inte är möjligt på väldigt unga fåglar vid oral administrering.

Följande slutsatser kan dras av de studier som presenterades i dokumentets avsnitt rörande säkerhet:

- Vaccin administrerat till SPF-kycklingar med 10 ggr överdosering orsakar inte kliniska tecken eller mortalitet. Även om europeiska farmakopéns monografi 01/2008:0587 inte är direkt tillämplig kunde man visa att vaccinstammen uppfyllde kraven i avsnitt 2.4.1 om säkerhet.
- Vaccinet uppfyller inte kraven i europeiska farmakopéns monografi avseende avsnitt 2.4.2 eftersom den skada på bursa Fabricius som observerades överskred godkänd nivå. Monografin är dock endast avsedd för klassiska stammar och bursaskador är förväntade vid vaccinstammar med virulens ”intermediär plus”. Denna risk kan accepteras i samband med det skydd mot mycket virulent IBD-virus som erhålls trots förekomsten av maternella antikroppar.
- En studie för att bedöma potentiell immunsuppression i samband med administrering av vaccinet genomfördes enligt rekommendationerna i den europeiska farmakopén (SPF-kycklingar användes). Resultaten visade att vaccinstammen kraftigt reducerade den serologiska responsen inducerad av vaccination mot Newcastlejukan (NDV) som observerats hos kycklingar som tidigare vaccinerats med Poulvac Bursa Plus. Denna reducerade serologiska respons avseende NDV innebär dock inte sänkt kliniskt skydd vid en experimentell virusinfektion.
- Med tanke på nivån på de bursaskador som iakttagits hos SPF-fåglar vaccinerade med Poulvac Bursa Plus kan man notera att resultaten från oberoende bekräftande tester av Poulvac Bursa Plus utförda i Tyskland och presenterade under detta förfarande tyder på att den iaktagna nivån av bursaskador är i linje med den som iakttagits efter vaccination med liknande produkter som redan är godkända i många medlemsstater och därför har en utbredd användning inom EU.
- Vaccinstammen kan spridas till kycklingar genom direktkontakt, men att den skulle öka i virulens är mycket osannolikt.
- Det finns ingen risk för den som konsumerar vaccinerade kycklingar, inte heller för den som använder vaccinet eller för miljön.
- I fältstudien kunde man bekräfta vaccinets säkerhet.
- Alltsedan produkten godkändes har antalet rapporter om biverkningar varit noll, vilket tyder på att säkerhetsprofilen kan accepteras.
- I produktresumén beskrivs resultaten av de olika säkerhetsstudierna.
- Uppdaterade produktsäkerhetsrapporter i Storbritannien, där produkten varit godkänd sedan 1998, visar inte på problem med immunsuppression.
- Trots att kompatibilitet inte krävs har serologiska data lämnats in som stödjer frånvaron av negativa interaktioner mellan Poulvac Bursa Plus och andra vacciner. Med tanke på att ingen försäkran om kompatibilitet krävs anser man att tillräckliga uppgifter har lämnats för att stödja frånvaron av negativ interaktion mellan Poulvac Bursa Plus och andra vacciner.
- Dessa typer av produkter används i speciella fall där tecken på mycket virulent IBD föreligger och där bursaskadan är en risk man måste ta för att uppnå skydd mot mycket virulent infektiös bursit. Risken för bursaskada och begränsad immunsuppression anges klart i produktresumén (så även kravet på att begränsa användningen av produkten till utbrott av mycket virulenta stammar av infektiös bursitvirus) och utgör en del av risk/nyttabedömningen som utförs av veterinären vid beslutet om att använda produkten.

2.2. Effekt

Innehavaren av godkännandet för försäljning har lämnat in två pivotala studier, sju bekräftande studier och fyra fältstudier. Effektivitetsstudier har utförts både under laboratorieförhållanden, på SPF-kycklingar och kommersiellt producerade slaktkycklingar med maternella antikroppar, samt under fältförhållanden.

Följande slutsatser kan dras av de studier som presenterades i dokumentets avsnitt om effektivitet:

- Vaccinets effekt (lägsta titer) har visats på SPF-kycklingar som uppnått lägsta rekommenderade ålder: hos dessa djur uppnåddes en minskning av bursaskadorna och förebyggande av mortalitet orsakad av mycket virulent IBD-virus. Skyddets etablering och varaktighet vid dag 14 respektive 32 har påvisats.
- Vaccinets effekt i närvaro av olika titrar av maternella antikroppar (medeltiter cirka 500 ELISA enheter enligt rekommendation) visades också under laboratorieförhållanden: signifikant minskning av bursaskador påvisades 14 och 32 dagar efter experimentell infektion. Vid en noggrann analys av uppgifterna drogs slutsatsen att Poulvac Bursa Plus kan få bukt med ELISA-titrar av infektiös bursit på ≥ 500 .
- Poulvac Bursa Plus har en negativ inverkan på det serologiska svar som induceras genom vaccination mot Newcastlejukan. Detta påverkade dock inte förmågan hos Newcastle-vaccinet att skydda mot experimentell infektion av virulent Newcastlejukevirus. Den serologiska effekten beskrivs på ett adekvat sätt i produktresumén.
- Under fältförhållanden visades att Poulvac Bursa Plus kunde återställa förlorad funktion på grund av mycket virulent IBD-virus som hade brutit genom skyddet från de klassiska vaccinerna innehållande svaga eller intermediära stammar. Dessa fördelar har visats på fältet under förhållande där produkten är avsedd att användas och vid maternella antikropps nivåer som måste anses vara normala.

2.3. Nytt/riskbedömning

Nytta

Under laboratorieförhållanden visades effekt mot mycket virulent IBD-virus hos SPF-kycklingar. Mortalitetsprevention och minskade bursaskador påvisades. Skyddets etablering och varaktighet vid dag 14 respektive 32 påvisades.

Immunitetens etablering och varaktighet har bekräftats hos kommersiellt producerade slaktkycklingar i en jämförbar laboratoriestudie vid förekomst av maternella antikroppar.

Fältdata bekräftar fördelarna med vaccinering under praktiska förhållanden på anläggningar som har pågående problem med mycket virulent IBD-virus där man med intermediära produkter inte har lyckats kontrollera problemet med detta virus. Detta har gjorts i praktiken, i flockar med sådana nivåer av maternella antikroppar som måste anses vara normala i de situationer där produkten skulle användas.

Genombrotts titern har bekräftats, vilket stödjer den föreslagna rekommendationen för användning och bekräftar produktens användbarhet för att få bukt med maternella antikroppar (i nivåer som specificeras i produktresumén), ett problem som ofta orsakar problem för intermediära vacciner.

Risk

Inga risker föreligger för användaren, konsumenten eller miljön.

Vaccinet har en negativ effekt på det serologiska svaret efter vaccination mot Newcastlejukan. Dock fann man ingen påverkan på förmågan hos Newcastlejukevaccinet att inducera ett skydd som var resistent mot experimentell infektion med virulent Newcastlejukevirus.

De bursaskador som observerats vid oberoende bekräftande tester av Poulvac Bursa Plus ligger i linje med de skador som observerats efter vaccination med likvärdiga produkter som redan godkänts i flera medlemsstater och som används inom EU.

Nytta-/riskförhållande

Vaccinets effekt har redan visats på ett adekvat sätt i laboratoriet, tillräckligt för att bekräfta mortalitetsprevention och reducerade bursaskador orsakade av mycket virulent IBD-virus, vid användning av SPF-kycklingar. Immunitetens etablering och varaktighet har också bekräftats hos kommersiellt producerade slaktkycklingar i en jämförbar laboratoriestudie med förekomst av maternella antikroppar i de nivåer som anges i produktresumén. Det finns inget krav på att visa bättre skydd än det de redan befintliga produkterna har. Trots det har man under fältförhållanden visat att Poulvac Bursa Plus kan återställa förlorad funktion på grund av mycket virulent IBD-virus som har brutit genom skyddet från klassiska vacciner innehållande svaga eller intermediära stammar. Dessa fördelar har visats på fältet under förhållanden där produkten är avsedd att användas och vid nivåer av maternella antikroppar som måste anses vara normala. Därmed har produktens nytta visats på ett adekvat sätt och eventuella risker i samband med kvarstående virulens är en känd risk med denna typ av produkt, vilken enbart rekommenderas för användning i en miljö kontaminerad med mycket virulent IBD-virus. Det finns tillräckligt med rekommendationer och varningar för att säkerställa att veterinären kan avgöra om produkten är lämplig för användning vid ett utbrott av mycket virulent infektiös bursit.

Nytta-/riskförhållandet för produkten anses vara positivt.

SKÄL TILL REKOMMENDATION OM BEVILJANDE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Kommittén för veterinärläkemedel rekommenderade att godkännande för försäljning beviljas för Poulvac Bursa Plus för vilken produktresumé, märkning och bipacksedel beskrivs i bilaga III i yttrandet från kommittén för veterinärläkemedel. Med hänsyn till samtliga inlämnade skriftliga uppgifter kom kommittén för veterinärläkemedel fram till följande:

- Även om produkten inte uppfyllde kraven i den europeiska farmakopéns monografi (01/2008:0587) för klassiska vacciner mot infektiös bursit genom att det förelåg bursaskada och interferens avseende det serologiska svaret vid Newcastlesjuka, ansåg man att det inte finns några krav på att uppfylla kraven i denna monografi eftersom produkten klassificerades som en intermediär-plus-stam.
- Den immunsuppression som observerades var en känd risk i samband med produkten, vilken ställs i motsats till den visade förmågan att skydda mot mycket virulent infektiös bursit vid de maternella antikropps nivåer som specificeras i produktresumén.
- I produktresumén ges tillräcklig information till slutanvändaren för att denne ska kunna använda produkten på lämpligt sätt, med en rekommendation om att endast använda produkten vid mycket virulent infektiös bursit.
- De säkerhets- och effektivitetsuppgifter som lämnats av sökanden var tillräckliga för att bedöma det totala nytta-/riskförhållandet för produkten som positivt.

BILAGA III
PRODUKTRESUMÉ, MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Gällande produktresumé, märkning och bipacksedel är de slutliga versionerna som utarbetades under samordningsgruppens förfarande.