



Paul-Ehrlich-Institut

Beurteilungsbericht zur Veröffentlichung

(gemäß § 31 Abs. 2 Tierimpfstoff-Verordnung)

RIVAC SHPPi+3LT

Zulassungsdatum:	29.03.2012
Zulassungsnummer:	PEI.V.11610.01.1
Datum der Erstellung des öffentlichen Beurteilungsberichts:	13. April 2012
Datum der Bekanntgabe beim Antragsteller der/des Zulassungsänderung/Widerrufs, Rücknahme, Anordnung des Ruhens der Zulassung:	-



**PAUL-EHRLICH-INSTITUT
PAUL-EHRLICH-STRASSE 51-59
63225 LANGEN**

NATIONALES ZULASSUNGSVERFAHREN

**ÖFFENTLICHER BEWERTUNGSBERICHT FÜR EIN VETERINÄRMEDIZINISCHES
PRODUKT**

RIVAC SHPPi+3LT

PRODUKTZUSAMMENFASSUNG

Bezeichnung, Stärke und Darreichungsform	RIVAC SHPPi+3LT Lyophilisat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension für Hunde
Antragsteller	Ecuphar N.V. Legeweg 157 i 8020 Oostkamp Belgien
Arzneilich wirksame(r) Bestandteil(e)	<p>1 Dosis à 1 ml enthält:</p> <p>Arzneilich wirksame Bestandteile <u>Gefriergetrockneter Anteil (lebend, abgeschwächt):</u></p> <p>Canines Staupevirus; Stamm CDVU 39: $10^{3,0} - 10^{4,7}$ GKID₅₀*</p> <p>Canines Adenovirus Typ 2; Stamm CAV2-Bio 13: $10^{3,5} - 10^{4,9}$ GKID₅₀*</p> <p>Canines Parvovirus; Stamm CPV-Bio 12: $10^{4,5} - 10^{6,1}$ GKID₅₀*</p> <p>Canines Parainfluenzavirus Typ 2; Stamm CPIV-2-Bio 15: $10^{3,0} - 10^{4,6}$ GKID₅₀*</p> <p><u>Flüssiger Anteil (inaktiviert):</u> <i>Leptospira interrogans</i>, Serovar <i>Icterohaemorrhagiae</i>, Stamm MSLB 1008 MALR** Titer $\geq 1:32$</p> <p><i>Leptospira interrogans</i>, Serovar <i>Canicola</i>, Stamm MSLB 1010 MALR** Titer $\geq 1:32$</p> <p><i>Leptospira kirschneri</i>, Serovar <i>Grippotyphosa</i>, Stamm MSLB 1009 MALR** Titer $\geq 1:64$</p> <p>Tollwutvirus; Stamm SAD Vnukovo-32 $\geq 2,0$ IU***</p> <p>*GKID₅₀: Gewebekulturinfektiöse Dosis 50% **MALR: Micro-Agglutinations-Lysis-Reaktion ***I.U.: Internationale Einheit gemäß Europäischem Arzneibuch</p> <p>Adjuvans Aluminiumhydroxidgel 1,8 - 2,2 mg</p>
ATC Vet code	QI07AJ06

Zieltierarten	Hund
Anwendungsgebiete	<p>Aktive Immunisierung von Hunden zur Prävention von Mortalität und klinischen Symptomen, verursacht durch canines Staupevirus (CDV),</p> <p>zur Prävention von Mortalität und klinischen Symptomen und zur Reduktion der Virusausscheidung, verursacht durch canines Parvovirus (CPV),</p> <p>zur Prävention von Mortalität und klinischen Symptomen, verursacht durch canines Adenovirus Typ 1 (CAV-1),</p> <p>zur Prävention klinischer Symptome und zur Reduktion von Infektionen, verursacht durch canines Adenovirus Typ 2 (CAV-2),</p> <p>zur Reduktion klinischer Symptome und der Virusausscheidung (in Bezug auf die Virusmenge), verursacht durch canines Parainfluenzavirus (CPiV),</p> <p>zur Reduktion klinischer Symptome und Infektionen, verursacht durch <i>Leptospira interrogans</i>, Serovare <i>Canicola</i>, <i>Icterohaemorrhagiae</i> und <i>Leptospira kirschneri</i>, Serovar <i>Grippotyphosa</i> und</p> <p>zur Verhinderung von Mortalität und Infektionen, verursacht durch das Tollwutvirus.</p>

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES TIERARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

RIVAC® SHPPi+3LT

Lyophilisat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension für Hunde

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Dosis à 1 ml enthält:

Arzneilich wirksame Bestandteile

Gefriergetrockneter Anteil (lebend, abgeschwächt)

	Minimum	Maximum
Canines Staupevirus; Stamm CDVU 39:	$10^{3,0}$ GKID ₅₀ *	$10^{4,7}$ GKID ₅₀ *
Canines Adenovirus Typ 2; Stamm CAV2-Bio 13:	$10^{3,5}$ GKID ₅₀ *	$10^{4,9}$ GKID ₅₀ *
Canines Parvovirus; Stamm CPV-Bio 12:	$10^{4,5}$ GKID ₅₀ *	$10^{6,1}$ GKID ₅₀ *
Canines Parainfluenzavirus Typ 2; Stamm CPIV-2-Bio 15:	$10^{3,0}$ GKID ₅₀ *	$10^{4,6}$ GKID ₅₀ *

Flüssiger Anteil (inaktiviert):

Leptospira interrogans, Serovar *Icterohaemorrhagiae*,
Stamm MSLB 1008 MALR** Titer $\geq 1:32$

Leptospira interrogans, Serovar *Canicola*
Stamm MSLB 1010 MALR** Titer $\geq 1:32$

Leptospira kirschneri, Serovar *Grippotyphosa*,
Stamm MSLB 1009 MALR** Titer $\geq 1:64$

Tollwutvirus; Stamm SAD Vnukovo-32 $\geq 2,0$ IU***

* GKID₅₀: Gewebekulturinfektiöse Dosis 50%
 ** MALR: Micro-Agglutinations - Lysis - Reaktion
 *** I.U.: Internationale Einheit gemäß Europäischem Arzneibuch

Adjuvans

Aluminiumhydroxidgel 1,8 - 2,2 mg

Sonstige Bestandteile

Eine vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile finden Sie unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lyophilisat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension

Aussehen:

Lyophilisat:	weiß bis cremefarben
Lösungsmittel:	rosafarben mit feinem Sediment
Rekonstituierte Suspension:	rosa-rote oder gelbliche Farbe mit leichter Opaleszenz

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Zieltierart

Hund

4.2 Anwendungsgebiete unter Angabe der Zieltierart

Aktive Immunisierung von Hunden

- zur Prävention von Mortalität und klinischen Symptomen, verursacht durch canines Staupevirus (CDV),
- zur Prävention von Mortalität und klinischen Symptomen und zur Reduktion der Virusausscheidung, verursacht durch canines Parvovirus (CPV),
- zur Prävention von Mortalität und klinischen Symptomen, verursacht durch canines Adenovirus Typ 1 (CAV-1),
- zur Prävention klinischer Symptome und zur Reduktion von Infektionen, verursacht durch canines Adenovirus Typ 2 (CAV-2),
- zur Reduktion klinischer Symptome und der Virusausscheidung (in Bezug auf die Virusmenge), verursacht durch canines Parainfluenzavirus (CPIV),
- zur Reduktion klinischer Symptome und Infektionen, verursacht durch *Leptospira interrogans*, Serovare *Canicola*, *Icterohaemorrhagiae* und *Leptospira kirschneri* Serovar *Grippotyphosa* und
- zur Verhinderung von Mortalität und Infektionen, verursacht durch das Tollwutvirus.

Die Wirksamkeit gegen CPV wurde durch Infektionsversuche mit dem CPV2a Stamm nachgewiesen.

Es konnte keine Reduktion der Ausscheidung der Leptospiren mit dem Urin gezeigt werden.

Beginn der Immunität:

Die Immunität gegen CDV, CAV-1, CAV-2, CPV, CPiV und Tollwut wurde 3 Wochen nach Beendigung der Grundimmunisierung nachgewiesen. Für die Leptospiren-Komponenten wurde der Beginn der Immunität 4 Wochen nach der Beendigung der Grundimmunisierung nachgewiesen.

Dauer der Immunität:

Mindestens 1 Jahr nach der Grundimmunisierung.

Die Dauer der Immunität für canines Adenovirus Typ 1 wurde nicht durch Infektionsversuche nachgewiesen. Es wurde gezeigt, dass 1 Jahr nach der Impfung noch CAV-1 Antikörper vorhanden sind.

4.3 Gegenanzeigen

Keine

4.4 Besondere Warnhinweise

Die Anwesenheit von maternalen Antikörpern bei jungen Welpen kann die Entwicklung einer wirksamen Immunantwort nach der Impfung beeinträchtigen.

In einem CPV-Infektionsversuch wurde jedoch gezeigt, dass der Impfstoff moderate maternale Antikörpertiter gegen CPV überwindet. Des Weiteren wurde serologisch nachgewiesen, dass die Anwesenheit von maternalen Antikörpern die Entwicklung einer wirksamen Immunantwort nicht beeinflusst, wenn bei den Tieren die Grundimmunisierung wie empfohlen abgeschlossen wird.

In Fällen, bei denen mit einem besonders hohen maternalen Antikörpertiter gerechnet wird, sollte eine Verschiebung des Impfbeginns in Betracht gezogen werden.

4.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren

Geimpfte Tiere können die lebend attenuierten Virusstämme noch einige Tage nach der Impfung ausscheiden.

Aufgrund der geringen Pathogenität dieser Stämme ist es jedoch nicht notwendig, geimpfte Tiere von ungeimpften Tieren zu trennen.

Es sollen nur gesunde Tiere geimpft werden.

Es ist verboten, tollwutverdächtige oder bereits an Tollwut erkrankte Tiere zu impfen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender

Bei versehentlicher Selbstinjektion ist das betroffene Areal unverzüglich mit Wasser abzuspuhlen und es ist unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen und die Packungsbeilage oder das Etikett vorzuzeigen.

4.6 Nebenwirkungen (Häufigkeit und Schwere)

Nach subkutaner Applikation bei Hunden kann an der Injektionsstelle eine Schwellung mit einem Durchmesser von maximal 10 mm auftreten. Diese Reaktionen verschwinden im Allgemeinen innerhalb von 10 Tagen. In seltenen Fällen können diese Bereiche bei Palpation bis zu 3 Tagen nach der Impfung empfindlich sein.

Wie bei jeder Impfung können gelegentlich Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten. Falls solche Reaktionen auftreten, sollte unverzüglich eine entsprechende Behandlung erfolgen.

4.7 Anwendung während der Trächtigkeit oder Laktation

In Laborstudien wurde gezeigt, dass der Impfstoff während der Trächtigkeit angewendet werden kann.

4.8 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen

Es liegen keine Informationen zur Unschädlichkeit und Wirksamkeit des Impfstoffes bei gleichzeitiger Anwendung eines anderen veterinärmedizinischen Produktes vor. Ob der Impfstoff vor oder nach Verabreichung eines anderen veterinärmedizinischen Produktes verwendet werden sollte, muss daher fallweise entschieden werden.

4.9 Dosierung und Art der Anwendung

Eine Durchstechflasche des Lyophilisats mit dem Inhalt einer Durchstechflasche des Lösungsmittels unter aseptischen Bedingungen rekonstituieren. Gut schütteln und den gesamten Inhalt der rekonstituierten Suspension (1 ml) subkutan injizieren.

Grundimmunisierung

Die Hunde erhalten 2 Dosen des Impfstoffes RIVAC® SHPPi+3LT im Abstand von 2 bis 4 Wochen subkutan.

Die erste Impfung kann ab einem Alter von 8 Wochen erfolgen. Die zweite Impfung sollte erst im Alter von mindestens 12 Wochen verabreicht werden.

Die Wirksamkeit der Tollwutkomponente ist nach einer Einzeldosis im Alter von 12 Wochen geprüft worden.

Wiederholungsimpfung

Eine Einzeldosis RIVAC[®] SHPPi+3LT ist jährlich zu verabreichen.

4.10 Überdosierung (Symptome, Notfallmaßnahmen, Gegenmittel), falls erforderlich

Nach Verabreichung einer Überdosierung wurden keine anderen als in Abschnitt 4.6 (Nebenwirkungen) genannten Reaktionen beobachtet.

4.11 Wartezeit

Nicht zutreffend

5. IMMUNOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Pharmakotherapeutische Gruppe: Lebend und inaktivierte virale und bakterielle Impfstoffe

ATCvet-Code: QI07AJ06

Der Impfstoff dient der aktiven Immunisierung von gesunden Welpen und Hunden gegen Erkrankungen durch Infektionen mit caninem Staupevirus, caninem Parvovirus, caninem Adenovirus Typ 1 und 2, caninem Parainfluenzavirus, *Leptospira interrogans* Serovare *Canicola* und *Icterohaemorrhagiae* und *Leptospira kirschneri* Serovar *Grippotyphosa* sowie Tollwutvirus.

Infektionsversuche mit caninem Parvovirus wurden nur mit dem Stamm 2a durchgeführt.

Der verwendete Tollwutstamm ist caninen Ursprungs und wird auf einer BHK Zellkultur produziert.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Verzeichnis der sonstigen Bestandteile

Trometamol, Edetinsäure, Saccharose, Dextran, Wasser für Injektionszwecke, Natriumchloridlösung

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht mit anderen Tierarzneimitteln mischen, mit Ausnahme des Lösungsmittels, das zur gleichzeitigen Verwendung mit dem Tierarzneimittel in der Packung enthalten ist.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit des Tierarzneimittels im unversehrten Behältnis: 2 Jahre

Haltbarkeit nach Auflösung oder Rekonstitution gemäß den Anweisungen: Der Impfstoff ist nach der Rekonstitution unverzüglich zu verabreichen.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Kühl lagern und transportieren (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

6.5 Art und Beschaffenheit des Behältnisses

Der Impfstoff ist in Durchstechflaschen aus Neutralglas Typ I (Ph. Eur.) abgefüllt. Die Durchstechflaschen des Lyophilisats sind mit einem Brombutyl-Gummistopfen und einer Aluminiumbördelkappe verschlossen. Die Durchstechflaschen des Lösungsmittels sind mit einem Chlorobutyl-Gummistopfen und einer Aluminiumbördelkappe verschlossen.

Packungsgrößen:

1x1 Dosis
5x1 Dosis
10x1 Dosis
20x1 Dosis
25x1 Dosis
50x1 Dosis
100x1 Dosis

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung nicht verwendeter Tierarzneimittel oder bei der Anwendung entstehender Abfälle

Nicht verwendete Tierarzneimittel oder davon stammende Abfallmaterialien sind entsprechend den nationalen Vorschriften zu entsorgen.

7. ZULASSUNGSINHABER

Ecuphar N.V.
Legeweg 157 i
8020 Oostkamp
Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMER

PEI.V.11610.01.1

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

März 2012

11. VERBOT DES VERKAUFS, DER ABGABE UND/ODER DER ANWENDUNG

Nicht zutreffend

12. VERSCHREIBUNGSSTATUS / APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

ÖFFENTLICHER BEWERTUNGSBERICHT

Rechtsgrundlage des Original-Antrags	§ 23 Tierimpfstoff-Verordnung vom 24. Oktober 2006 (BGBl. S. 2355)
--------------------------------------	--------------------------------------------------------------------

I. WISSENSCHAFTLICHE ÜBERSICHT

Bei dem Impfstoff RIVAC SHPPi+3LT handelt es sich um eine bezugnehmende Zulassung zu Versican DHPPi/L3R, Zul. Nr. PEI.V.11447.01.1 der Firma Pfizer GmbH.

Das Produkt wird mittels validierter Methoden und Prüfungen hergestellt und kontrolliert, so dass die Einheitlichkeit des für den Markt freigegebenen Produkts gewährleistet ist.

Es wurde dargelegt, dass die Anwendung des Produkts für die Zieltierart unbedenklich ist; leichte Impfreaktionen, die beobachtet wurden, sind in der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels (SPC) angegeben.

Bei bestimmungsgemäßer Anwendung ist der Impfstoff sicher für den Anwender und die Umwelt. Die Wirksamkeit des Produkts wurde gemäß den Angaben in der SPC nachgewiesen.

Nach Nutzen-Risiko-Analyse des Zulassungsantrags kann eine Zulassung erteilt werden.

II. QUALITÄTSASPEKTE

A. Zusammensetzung des Produkts

1 Dosis à 1 ml enthält:

Arzneilich wirksame Bestandteile

Gefriergetrockneter Anteil (lebend, abgeschwächt)

	Minimum	Maximum
Canines Staupevirus; Stamm CDVU 39:	$10^{3,0}$ GKID ₅₀ *	$10^{4,7}$ GKID ₅₀ *
Canines Adenovirus Typ 2; Stamm CAV2-Bio 13:	$10^{3,5}$ GKID ₅₀ *	$10^{4,9}$ GKID ₅₀ *
Canines Parvovirus; Stamm CPV-Bio 12:	$10^{4,5}$ GKID ₅₀ *	$10^{6,1}$ GKID ₅₀ *
Canines Parainfluenzavirus Typ 2; Stamm CPIV-2-Bio 15:	$10^{3,0}$ GKID ₅₀ *	$10^{4,6}$ GKID ₅₀ *

Flüssiger Anteil (inaktiviert):

Leptospira interrogans, Serovar *Icterohaemorrhagiae*,
Stamm MSLB 1008

MALR** Titer $\geq 1:32$

Leptospira interrogans, Serovar *Canicola*
Stamm MSLB 1010

MALR** Titer $\geq 1:32$

Leptospira kirschneri, Serovar *Grippotyphosa*,
Stamm MSLB 1009

MALR** Titer $\geq 1:64$

Tollwutvirus; Stamm SAD Vnukovo-32

$\geq 2,0$ IU***

*	GKID ₅₀ :	Gewebekulturinfektiöse Dosis 50%
**	MALR:	Micro-Agglutinations - Lysis - Reaktion
***	I.U.:	Internationale Einheit gemäß Europäischem Arzneibuch

Adjuvans

Aluminiumhydroxidgel

1,8 - 2,2 mg

Behältnis/Verschlusssystem:

Der Impfstoff wird in 3-ml-Flaschen vom Glastyp I gefüllt.

Die Durchstechflaschen des Lyophilisats sind mit einem Brombutyl-Gummistopfen und einer Aluminiumbördelkappe verschlossen. Die Durchstechflaschen des Lösungsmittels sind mit einem Chlorobutyl-Gummistopfen und einer Aluminiumbördelkappe verschlossen.

Die Eigenschaften der Behältnisse sowie die durchgeführten Kontrolltests sind aufgeführt und entsprechen den Vorschriften der Monographie 3.2.1 des Europäischen Arzneibuchs (Ph.Eur.).

Die Wahl des Adjuvans (Aluminiumhydroxid) und der Impfstämme (Staupevirus, Stamm CDVU 39, Adenovirus Typ 2, Stamm CAV2-Bio 13, Parvovirus, Stamm CPV-Bio 12, Parainfluenzavirus Typ 2, Stamm CPIV-2-Bio 15, *Leptospira Icterohaemorrhagiae*, Stamm MSLB 1008, *Leptospira Canicola*, Stamm MSLB 1010, *Leptospira Grippotyphosa*, Stamm MSLB 1008, Tollwutvirus, Stamm SAD Vnukovo-32) sind gerechtfertigt.

Die Inaktivierungsprozesse und die Nachweisgrenzen zur Überprüfung der Inaktivierung sind korrekt validiert.

Bei dem Produkt handelt es sich um eine etablierte Darreichungsform, deren Entwicklung gemäß den entsprechenden europäischen Richtlinien ausreichend beschrieben ist.

B. Herstellungsmethode

Das Produkt wird ausschließlich in lizenzierten Herstellungsstätten gemäß den Prinzipien der Guten Herstellungspraxis produziert. Eine entsprechende Herstellungserlaubnis sowie GMP (Good Manufacturing Practice) -Zertifikate liegen vor.

Daten zur Validierung des Herstellungsprozesses wurden gemäß den entsprechenden europäischen Richtlinien vorgelegt.

Das Produkt wird gemäß dem Europäischen Arzneibuch und den maßgeblichen europäischen Richtlinien hergestellt.

C. Prüfung der Ausgangsmaterialien

Die bei der Herstellung des Produkts verwendeten Ausgangsmaterialien, die nicht-biologischen Ursprungs sind, entsprechen den Arzneibuchanforderungen. Die verwendeten biologischen Ausgangsmaterialien erfüllen die Anforderungen der entsprechenden Arzneibuchmonographien und Richtlinien. Sie wurden in geeigneter Weise auf das Nichtvorhandensein von Fremdviren gemäß „Table of extraneous agents to be tested for in relation to the general and species-specific guidelines on production and control of mammalian veterinary vaccines“ (Note for guidance III/3427/93, 7Blm10a) geprüft.

Saatgut und Zellbänke wurden wie in der maßgeblichen Richtlinie beschrieben hergestellt.

D. Spezifische Maßnahmen zum Schutz vor der Übertragung tierischer spongiformer Enzephalopathien

Wissenschaftliche Daten und/oder EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare) Certificates of Suitability wurden vorgelegt. Die Einhaltung der „Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products“ wurde ausreichend belegt.

E. Prüfung während der Herstellung

Die während der Herstellung durchgeführten Tests werden detailliert beschrieben.

Folgende Prüfungen werden während der Produktion durchgeführt:

Lyophilisat

- Sterilität
- Feststellung der Virustiter

Flüssiger Anteil

Leptospiren:

- Wachstum und Reinheit

- Anzahl der Bakterien
- Inaktivierungsnachweis
- Sterilität
- Nachweis, dass kein Kaninchenserum mehr enthalten ist

Tollwutvirus:

- Bestimmung des Titers vor der Inaktivierung
- Bestimmung des pH-Werts
- Inaktivierungsnachweis
- Sterilität
- Glykoproteintest

F. Kontrolltests am Endprodukt

Die Tests am Endprodukt entsprechen den maßgeblichen Vorschriften.

Lyophilisat

- Aussehen
- Test auf die Abwesenheit von Fremdviren
- Sterilität: gemäß Ph.Eur. 2.6.1
- Untersuchung auf Mykoplasmen
- Identität der Viren
- Feststellung der Virustiter
- Bestimmung der Restfeuchte
- Vakuumtest

Flüssiger Anteil

- Aussehen
- Sterilität: gemäß Ph.Eur. 2.6.1
- Prüfung auf Luftdichtheit
- Bestimmung des Aluminiumgehalts
- Volumen
- Identität der *Leptospiren* und des Tollwutvirus
- Inaktivierungsnachweis
- Wirksamkeit

Rekonstituierter Impfstoff

- Aussehen
- Bestimmung des pH-Werts
- Unbedenklichkeit

Der Nachweis der Konformität der Chargen basiert auf den Ergebnissen von drei Chargen, die gemäß der im Dossier beschriebenen Methode hergestellt wurden.

G. Haltbarkeit

Stabilitätsdaten des Endprodukts wurden gemäß den geltenden europäischen Richtlinien vorgelegt und belegen die Haltbarkeit des Produkts über dessen

Laufzeit (2 Jahre) bei Lagerung unter den anerkannten Bedingungen (gekühlt bei 2-8 °C).
Der Impfstoff muss nach Anbruch sofort verwendet werden.

III. BEWERTUNG DER UNBEDENKLICHKEIT

Bei RIVAC SHPPi+3LT handelt es sich um einen Kombinationsimpfstoff für Hunde, der lebendes, attenuiertes Staupevirus, canines Adenovirus Typ 2, canines Parvovirus und canines Parainfluenzavirus sowie inaktivierte *Leptospira interrogans*, Serovare *Icterohaemorrhagiae* und *Canicola* und *Leptospira kirschneri*, Serovar *Grippotyphosa* und inaktiviertes Tollwutvirus enthält. Er dient der Stimulierung einer aktiven Immunität gegen Infektionen mit caninem Staupevirus, caninem Adenovirus Typ 2, caninem Parvovirus, caninem Parainfluenzavirus, Leptospiren und Tollwut. In diesem Impfstoff ist Aluminiumhydroxid als Adjuvans enthalten. Das Lyophilisat wird mit dem Lösungsmittel aufgelöst und anschließend subkutan appliziert. Es können Hunde ab einem Alter von 8 Wochen geimpft werden.

Laborversuche

Die Versuche wurden an der Zieltierspezies (Hund) durchgeführt.
Alle verwendeten Tiere waren seronegativ gegenüber den einzelnen Antigenen.

Die Unbedenklichkeit der Verabreichung einer Einzeldosis, einer Überdosis (doppelte bzw. zehnfache Dosis) und die wiederholte Gabe einer Einzeldosis wurden für die Zieltierart (Hund) mittels Laborstudien belegt.

Die Tiere wurden in Gruppen aufgeteilt und erhielten entweder eine Einzeldosis, eine Überdosis oder wiederholte Einzeldosen in mehrwöchigem Abstand. Ungeimpfte Tiere bildeten die Kontrollgruppen. Alle Tiere wurden während der Studien auf Lokalreaktionen und systemische Reaktionen untersucht. Insgesamt erwies sich der Impfstoff RIVAC SHPPi+3LT für die Zieltierart Hund als gut verträglich. Die beobachteten lokalen und systemischen Reaktionen werden in der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels (SPC) und in der Gebrauchsinformation unter dem Punkt „Nebenwirkungen“ beschrieben. Alle Untersuchungen wurden gemäß den Empfehlungen der Richtlinie 2001/82/EC in der gültigen Fassung und den maßgeblichen Leitfäden durchgeführt.

Auswirkungen auf die Fortpflanzungsleistung wurden untersucht. Da sich der Impfstoff RIVAC SHPPi+3LT als sicher bei der Anwendung bei trächtigen Hündinnen erwiesen hat, kann dieser Impfstoff während der Trächtigkeit angewandt werden. Ein entsprechender Hinweis ist in der SPC und Gebrauchsinformation zu finden.

Da nur das canine Parvovirus immunsuppressive Eigenschaften aufweisen kann, wurde eine Studie zur Untersuchung der immunologischen Eigenschaften des caninen Parvovirus durchgeführt. Es konnte gezeigt werden, dass das canine Parvovirus keinen negativen Einfluss auf das Immunsystem der geimpften Hunde hatte.

Für jeden im Impfstoff enthaltenen Lebendstamm (canines Staupevirus, Adenovirus Typ 2, Parvovirus und Parainfluenzavirus Typ 2) wurden spezifische Studien zu Übertragung, Ausbreitung im geimpften Tier, Virulenzreversion, biologischen Eigenschaften sowie der Wahrscheinlichkeit der Rekombination oder des genetischen Reassortments der Impfstämme durchgeführt. Die Studienergebnisse zeigen, dass es zu keiner Virulenzreversion der Impfantigene kommt. Geimpfte Tiere können die Virusstämme noch einige Tage nach der Impfung ausscheiden. Da die Stämme nicht pathogen sind, ist es jedoch nicht notwendig, geimpfte Tiere von ungeimpften Tieren zu trennen. Ein entsprechender Warnhinweis ist in der SPC und Gebrauchsinformation enthalten.

Es ist bekannt, dass nach der Impfung eine Überempfindlichkeitsreaktion auftreten kann. Dies wird auch in der SPC und Gebrauchsinformation beschrieben.

Die Wechselwirkung dieses Mittels mit anderen Impfstoffen wurde nicht untersucht. Daher sind die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit der Anwendung dieses Impfstoffs mit einem anderen nicht nachgewiesen. Ein entsprechender Warnhinweis wurde in der SPC und Gebrauchsinformation aufgenommen.

Feldversuche

Feldstudien zur Untersuchung der Unbedenklichkeit des Impfstoffs RIVAC SHPPi+3LT wurden durchgeführt.

Hunde verschiedener Rassen, verschiedenen Geschlechts und Alters wurden entsprechend dem Impfschema mit RIVAC SHPPi+3LT geimpft. Alle Tiere wurden während der Studien auf Lokalreaktionen und systemische Reaktionen untersucht.

Insgesamt erwies sich der Impfstoff RIVAC SHPPi+3LT für die Zieltierart Hund als gut verträglich. Die Ergebnisse bestätigten die Beobachtungen aus den Laborstudien. Die beobachteten lokalen und systemischen Nebenwirkungen wurden unter dem Punkt „Nebenwirkungen“ in SPC und Gebrauchsinformation aufgenommen.

Ökotoxizität

Der Antragsteller hat eine Umweltrisikobewertung vorgelegt, die zeigt, dass das Risiko für eine Gefährdung der Umwelt sowie anderer Tiere und Tierarten durch diesen Impfstoff als sehr gering einzustufen ist.

Dementsprechend sind keine Warnhinweise in SPC und Gebrauchsinformation notwendig.

IV. WIRKSAMKEIT

IV.B Laborversuche

Laborstudien zum Nachweis der Wirksamkeit des Produkts wurden gemäß folgenden Monographien des Europäischen Arzneibuchs durchgeführt:

- Canines Staupevirus: Monographie 448
- Canines Adenovirus Typ 2: Monographie 1951
- Canines Parvovirus: Monographie 964
- Canines Parainfluenzavirus Typ 2: Monographie 1955
- Leptospirose: Monographie 447
- Tollwutvirus: Monographie 451

Die Wirksamkeit wurde für die Zieltierart Hund mittels Infektionsversuchen nachgewiesen. In diesen Studien wurden seronegative Tiere im Mindestimpfalter von 8 Wochen mit RIVAC SHPPi+3LT geimpft und anschließend einer Infektion mit virulentem caninem Staupevirus, caninem Adenovirus Typ 2, caninem Parvovirus, caninem Parainfluenzavirus Typ 2, Leptospiren oder Tollwutvirus unterzogen. Ungeimpfte Tiere dienten als Kontrollgruppen.

Die Ergebnisse belegen eindeutig die Wirksamkeit des Impfstoffs RIVAC SHPPi+3LT.

Aus den Ergebnissen der Laborstudien ergeben sich folgende Schlussfolgerungen bezüglich Beginn und Dauer der Immunität, des Anwendungsgebiets sowie des Immunisierungsschemas:

Aktive Immunisierung von Hunden

- zur Prävention von Mortalität und klinischen Symptomen, verursacht durch canines Staupevirus (CDV),
- zur Prävention von Mortalität und klinischen Symptomen und zur Reduktion der Virusausscheidung, verursacht durch canines Parvovirus (CPV),
- zur Prävention von Mortalität und klinischen Symptomen, verursacht durch canines Adenovirus Typ 1 (CAV-1),
- zur Prävention klinischer Symptome und zur Reduktion von Infektionen, verursacht durch canines Adenovirus Typ 2 (CAV-2),
- zur Reduktion klinischer Symptome und der Virusausscheidung (in Bezug auf die Virusmenge), verursacht durch canines Parainfluenzavirus (CPiV),
- zur Reduktion klinischer Symptome und Infektionen, verursacht durch *Leptospira interrogans*, Serovare *Canicola*, *Icterohaemorrhagiae* und *Leptospira kirschneri* Serovar *Grippotyphosa* und
- zur Verhinderung von Mortalität und Infektionen, verursacht durch das Tollwutvirus.

Die Wirksamkeit gegen CPV wurde durch Infektionsversuche mit dem CPV2a Stamm nachgewiesen.

Es konnte keine Reduktion der Ausscheidung der Leptospiren mit dem Urin gezeigt werden.

Impfschema:

Grundimmunisierung

Die Hunde erhalten 2 Dosen des Impfstoffes RIVAC SHPPi+3LT im Abstand von 2 bis 4 Wochen subkutan.

Die erste Impfung kann ab einem Alter von 8 Wochen erfolgen. Die zweite Impfung sollte erst im Alter von mindestens 12 Wochen verabreicht werden.

Die Wirksamkeit der Tollwutkomponente ist nach einer Einzeldosis im Alter von 12 Wochen geprüft worden.

Wiederholungsimpfung

Eine Einzeldosis RIVAC SHPPi+3LT ist jährlich zu verabreichen.

Feldversuche

Feldstudien zur Untersuchung der Wirksamkeit des Impfstoffes RIVAC SHPPi+3LT wurden durchgeführt.

Hunde verschiedener Rassen, verschiedenen Geschlechts und Alters wurden entsprechend dem Impfschema mit RIVAC SHPPi+3LT geimpft. Allen Tieren wurde während der Studien regelmäßig Blut zur Bestimmung der Antikörpertiter gegen canines Staupevirus, Adenovirus Typ 2, Parvovirus, Parainfluenzavirus Typ 2, Leptospiren und Tollwut entnommen. Die Ergebnisse bestätigten die Beobachtungen aus den Laborstudien. Der Impfstoff RIVAC SHPPi+3LT erweist sich für die Zieltierart Hund als wirksam.

V . SCHLUSSFOLGERUNG UND NUTZEN-RISIKO-ANALYSE

Die mit dem Dossier vorgelegten Daten belegen, dass das Produkt bei Anwendung gemäß der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels (SPC) ein positives Nutzen-Risiko-Profil für die Zieltierspezies aufweist.