



Paul-Ehrlich-Institut

Beurteilungsbericht zur Veröffentlichung

(gemäß § 31 Abs. 2 Tierimpfstoff-Verordnung)

Virbagen felis RC

Zulassungsdatum:	17.07.2008
Zulassungsnummer:	PEI.V.03598.01.1
Datum der Erstellung des öffentlichen Beurteilungsberichts:	01. September 2008
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**

Virbagen felis RC

PRODUKTZUSAMMENFASSUNG

Bezeichnung, Stärke und Darreichungsform	Virbagen felis RC Injektionslösung nach Rekonstitution des Lyophilisats mit dem Lösungsmittel
Antragsteller	Virbac Tierarzneimittel GmbH West Rögen 20 D-23843 Bad Oldesloe
Arzneilich wirksame(r) Bestandteil(e)	Jede Impfdosis (1ml) enthält: Lyophilisat Arzneilich wirksame Bestandteile: Attenuiertes Rhinotracheitis-Virus (F2 Stamm) $10^{5,0} - 10^{6,6}$ GKID ₅₀ * Attenuiertes Calicivirus (F9 Stamm) $10^{4,6} - 10^{6,1}$ GKID ₅₀ * Gewebekultur infektiöse Dosis 50% Wirtssystem: AKD-Zellen Lösungsmittel Wasser für Injektionszwecke 1 ml
ATC Vetcode	QI06AD03
Zieltierarten	Katzen
Anwendungsgebiete	Zur aktiven Immunisierung von gesunden, mindestens 8-9 Wochen alten Katzen gegen: Felines Rhinotracheitis-Virus und Felines Calicivirus zur Reduktion klinischer Symptomatik. Felines Rhinotracheitis-Virus zur Reduktion der Virusausscheidung.

ZUSAMMENFASSUNG DER PRODUKTEIGENSCHAFTEN

1 BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

Virbagen[®] felis RC

2 QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Lyophilisat

Jede Impfdosis (1ml) enthält:

Arzneilich wirksame Bestandteile:

Attenuiertes Rhinotracheitis-Virus (F2 Stamm)	$10^{5,0} - 10^{6,6}$ GKID ₅₀ *
Attenuiertes Calicivirus (F9 Stamm)	$10^{4,6} - 10^{6,1}$ GKID ₅₀

* Gewebekultur infektiöse Dosis 50%

Wirtssystem: AKD-Zellen

Sonstige Bestandteile:

Eine vollständige Liste der sonstigen Bestandteile finden Sie unter Abschnitt 6.1

Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke	1 ml
-----------------------------	------

3 DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung nach Rekonstitution des Lyophilisats mit dem Lösungsmittel.

Aussehen:

Lyophilisat: weißes Pulver

Lösungsmittel: farblose Flüssigkeit

Nach Rekonstitution: farblose Lösung

4 KLINISCHE ANGABEN

4.1 Zieltierart(en)

Katze

4.2 Anwendungsgebiete unter Angaben der Zieltierarten

Zur aktiven Immunisierung von gesunden, mindestens 8-9 Wochen alten Katzen gegen:

- Felines Rhinotracheitis-Virus und Felines Calicivirus zur Reduktion klinischer Symptomatik.
- Felines Rhinotracheitis-Virus zur Reduktion der Virusausscheidung.

Der Schutz beginnt 2 Wochen nach der Grundimmunisierung.
Die Dauer der Immunität wurde für ein Jahr nachgewiesen.

4.3 Gegenanzeigen

Keine bekannt.

4.4 Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart

Keine bekannt.

4.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren:

Die Impfung sollte unter den üblichen aseptischen Voraussetzungen für Injektionen vorgenommen werden. Es wird empfohlen, die Tiere mindestens 10 Tage vor der Vakzinierung gegen Endoparasiten zu behandeln. Nur gesunde Tiere impfen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender

Bei versehentlicher Selbstinjektion, Einnahme oder Hautkontakt ist sofort ärztlicher Rat zu suchen und dem Arzt die Packungsbeilage oder das Etikett vorzuzeigen.

4.6 Nebenwirkungen (Häufigkeit und Schwere)

Vorübergehende Hyperthermie und Apathie können innerhalb von 24 Stunden beobachtet werden. Eine geringgradige Anschwellung kann zwischen dem 6. und dem 9. Tag nach der Impfung an der Injektionsstelle auftreten.

4.7 Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder Legeperiode

Die Unbedenklichkeit des Mittels während der Trächtigkeit und Laktation ist nicht belegt. Daher nicht bei trächtigen oder laktierenden Tieren anwenden.

4.8 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen

Es liegen keine Angaben vor über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit bei der gleichzeitigen, ortsgetrennten Anwendung von Virbagen felis RC mit anderen

immunologischen Präparaten, mit Ausnahme der Impfstoffe des gleichen Herstellers gegen felines Leukämievirus, feline Panleukopenie und ab einem Alter von 12 Wochen gegen Tollwut.

4.9 Dosierung und Dauer der Anwendung

Unmittelbar nach Rekonstitution des Lyophilisats mit dem Lösungsmittel schütteln und 1 Dosis Virbagen felis RC subkutan nach dem folgenden Schema verabreichen:

Grundimmunisierung:

Eine erste Injektion bei Katzenwelpen ab einem Alter von 8-9 Wochen.

Eine zweite Injektion 3 bis 4 Wochen später.

Nach aktuellem Erkenntnisstand kann das Vorhandensein maternaler Antikörper bei Katzenwelpen die Ausbildung einer aktiven Immunität beeinträchtigen. In diesen Fällen wird eine weitere Impfung nach 3-4 Wochen im Alter von 15-16 Wochen empfohlen.

Wiederholungsimpfung:

Zur Aufrechterhaltung der Immunität sind jährliche Wiederholungsimpfungen notwendig.

4.10 Überdosierung (Symptome, Notfallmaßnahmen, Gegenmittel)

Es wurden nach der Verabreichung einer Überdosierung keine unerwünschten Wirkungen beobachtet, mit Ausnahme derjenigen, die im Abschnitt 4.6 "Nebenwirkungen" erwähnt sind.

4.11 Wartezeit

Nicht zutreffend.

5 IMMUNOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

ATCvet. Code: QI06AD03

Stimulierung einer aktiven Immunität gegen felines Calicivirus und feline Rhinotracheitis.

6. PHARMAZEUTISCHE EIGENSCHAFTEN

6.1 Verzeichnis der sonstigen Bestandteile

Lyophilisat:

Kaliumhydroxid, Lactose-Monohydrat, Glutaminsäure,
Kaliumdihydrogenphosphat, Dikaliumphosphat, Gelatine, Wasser für
Injektionszwecke

Lösungsmittel:

Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht mit anderen Impfstoffen, immunologischen Produkten oder
Tierarzneimitteln mischen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit des Tierarzneimittels laut Verkaufsverpackung:

Lyophilisat: 2 Jahre

Lösungsmittel: 2 Jahre

Unmittelbar nach der Rekonstitution verwenden.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Kühl lagern und transportieren (2°C- 8°C).

Nicht einfrieren.

Vor Licht schützen.

6.5 Art und Beschaffenheit der Primärverpackung

Lyophilisat:

Typ 1-Glasfläschchen mit 3 ml Inhalt mit 1 Dosis Lyophilisat.

Das Fläschchen ist mit einem Gummistopfen aus Elastomer verschlossen und
mit einer Aluminiumkappe versiegelt.

Lösungsmittel:

Typ 1-Glasfläschchen mit 3 ml Inhalt mit 1 Dosis Lösungsmittel.

Das Fläschchen ist mit einem Gummistopfen aus Elastomer verschlossen und
mit einer Aluminiumkappe versiegelt.

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

Virbac Tierarzneimittel GmbH
Rögen 20
23843 Bad Oldesloe

8. ZULASSUNGSNUMMER

PEI.V.03598.01.1

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG / DER VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2008

ÖFFENTLICHER BEWERTUNGSBERICHT

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

I. WISSENSCHAFTLICHE ÜBERSICHT

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

Es wurde dargelegt, dass die Anwendung des Produktes für die Zieltierart unbedenklich ist; leichte Reaktionen, die beobachtet wurden, sind in der Zusammenfassung der Produkteigenschaften (SPC) angegeben.

Bei bestimmungsgemäßer Anwendung ist das Produkt sicher für den Anwender und für die Umwelt. Entsprechende Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen sind in der SPC enthalten.

Die Wirksamkeit des Produktes 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

Jede Impfdosis (1ml) enthält:

Lyophilisat

Arzneilich wirksame Bestandteile:

Attenuiertes Rhinotracheitis-Virus (F2 Stamm)	$10^{5,0} - 10^{6,6}$ GKID ₅₀ *
Attenuiertes Calicivirus (F9 Stamm)	$10^{4,6} - 10^{6,1}$ GKID ₅₀

* Gewebekultur infektiöse Dosis 50%

Wirtssystem: AKD-Zellen
Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke	1 ml
-----------------------------	------

Behältnis/Verschlusssystem:

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

Die Flaschen werden mit einem Elastomer-Stopfen verschlossen und mit einer Aluminiumkappe versiegelt.

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

Die Wahl der Impfstämme (Rhinotracheitis-Virus, F2 Stamm und Calicivirus, F9 Stamm) ist gerechtfertigt.

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 einer lizenzierten Herstellungsstätte gemäß den Prinzipien der Guten Herstellungspraxis produziert. Eine entsprechende Herstellungserlaubnis sowie ein GMP (Good Manufacturing Practice) -Zertifikat liegen vor.

Daten zur Validierung der Herstellungsprozesse 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 Produktes verwendeten Ausgangsmaterialien, die nicht-biologischen Ursprungs sind, entsprechen den Arzneibuchanforderungen.

Die verwendeten biologischen Ausgangsmaterialien erfüllen die Anforderungen der entsprechenden Arzneibuchmonographien und Richtlinien. Sie sind in geeigneter Weise auf das Nichtvorhandensein von Fremdviiren 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) überprüft worden.

Das Saatgut und die 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: Calicivirus, Rhinotracheitisvirus

- Berechnung des Bedarfs – Wiegen der Bestandteile
- Festlegung der Anzahl der Dosen
- Bestimmung des Abfüllvolumens
- Bestimmung des Gesamtvolumens
- Bestimmung des für arzneilich wirksame Bestandteile zur Verfügung stehenden Volumens
- Bestimmung des Volumens der sonstigen Bestandteile
- Bestimmung der Leitfähigkeit
- Bestimmung des pH-Werts
- Filtration

Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke

- Filterintegrität
- Ablauf und Verifizierung der Injektoren
- Leitfähigkeit
- Bestimmung des pH-Werts
- Bestimmung des Volumens
- Sterilität gemäß Ph.Eur. 2.6.1

F. Kontrolltests am Endprodukt

Die Tests am Endprodukt entsprechen den maßgeblichen Vorschriften.

- Physikalisch-chemische Eigenschaften: Aussehen, Volumen, pH-Wert und Löslichkeit (gefriergetrockneter Anteil) gemäß Ph.Eur. 2.23 und 2.9.17.
- Vakuumtest
- Restfeuchte: gemäß Ph.Eur. 2.2.32
- Identifikation
- Sterilität: gemäß Ph.Eur. 2.6.1
- Test auf Freisein von Mykoplasmen: gemäß Ph.Eur. 2.6.7
- Ausschluss von Fremdviren: gemäß Ph.Eur. 062 und den Monographien 1102 (FCV) und 1206 (FVR)
- Virustitration: gemäß den Monographien 1102 (FCV) und 1206 (FVR)
- Unbedenklichkeit: gemäß Ph.Eur. 5.2.9 und den Monographien 1102 (FCV) und 1206 (FVR)
- Endotoxine: gemäß Ph.Eur. 2.6.14

Der Nachweis der Konformität der Chargen basierte auf den Ergebnissen von 3 Chargen, die gemäß der im Dossier beschriebenen Methode hergestellt wurden.

G. Haltbarkeit

Stabilitätsdaten des Endproduktes wurden gemäß den geltenden europäischen Richtlinien vorgelegt und belegen die Haltbarkeit des Produktes über dessen Laufzeit (24 Monate) bei Lagerung unter den anerkannten Bedingungen. Der Impfstoff muss nach Anbruch sofort verwendet werden.

III. BEWERTUNG DER UNSCHÄDLICHKEIT

Bei Virbagen felis RC handelt es sich um einen Kombinationsimpfstoff für Katzen, der lebendes, attenuiertes felines Calicivirus und Rhinotracheitisvirus enthält. Er dient der Stimulierung einer aktiven Immunität gegen felines Calicivirus und feline Rhinotracheitis. Das Lyophilisat (Calicivirus und Rhinotracheitisvirus) wird mit dem Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke) aufgelöst und anschließend subkutan appliziert. Es können Katzen ab einem Alter von 8-9 Wochen geimpft werden.

Laborversuche

Die Versuche wurden an der Zieltierspezies (Katzen) durchgeführt.

Die Unschädlichkeit der Verabreichung einer Einzeldosis, einer Überdosis (zehnfache Dosis) und die wiederholte Gabe einer Einzeldosis wurden für die Zieltierart (Katze) mittels Laborstudien belegt.

Die Tiere wurden in Gruppen aufgeteilt und erhielten entweder eine Einzeldosis, eine zehnfache Überdosis oder wiederholte Einzeldosen in mehrwöchigem Abstand. Es wurden Impfstoffchargen mit Maximaltitern verwendet. Ungeimpfte Tiere bildeten die Kontrollgruppen. Alle Tiere wurden während der Studien auf Lokalreaktionen und systemische Reaktionen hin untersucht.

Insgesamt erwies sich der Impfstoff Virbagen felis RC für die Zieltierart Katze als gut verträglich. Die beobachteten lokalen und systemischen Reaktionen werden in der Zusammenfassung der Produkteigenschaften (SPC) und 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.

Da der Impfstoff Virbagen felis RC nicht zur Anwendung bei trächtigen und laktierenden Katzen gedacht ist, wurden hierzu keine Studien durchgeführt. Ein entsprechender Warnhinweis ist in der SPC und Gebrauchsinformation zu finden.

Da keine der genannten Komponenten (lebendes, attenuiertes, felines Rhinotracheitisvirus und felines Calicivirus) immunsuppressive Eigenschaften aufweist, wurde keine Studie zur Untersuchung der immunologischen Eigenschaften durchgeführt.

Für jeden im Impfstoff enthaltenen Lebendstamm (felines Calicivirus und felines Rhinotracheitisvirus) 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 weder zu einer Ausscheidung der Impfviren noch zu einer Virulenzreversion kommt. Daher ist kein Warnhinweis in SPC und Gebrauchsinformation nötig.

Die Wechselwirkung dieses Mittels mit den Impfstoffen Leucogen und Virbagen Tollwutimpfstoff des gleichen Herstellers wurde untersucht. Diese Studien zeigen, dass die Anwendung des Impfstoffs Virbagen felis RC in Kombination mit Leucogen oder Virbagen Tollwutimpfstoff sicher ist. Dies wird in SPC und Gebrauchsinformation unter dem Punkt Wechselwirkungen beschrieben.

Feldversuche

Eine Feldstudie mit Katzen im Mindestimpfalter wurde durchgeführt. Die Tiere wurden nach dem beantragten Impfschema geimpft und nach jeder Impfung über 14 Tage auf Lokalreaktionen und systemische Reaktionen hin untersucht. Die Ergebnisse bestätigten die Beobachtungen aus den Laborstudien.

Ökotoxizität

Der Antragsteller hat eine Umweltrisikobewertung vorgelegt, die zeigt, dass keine weitere Bewertung notwendig ist. Laut Bewertung ist das Risiko für eine Gefährdung der Umwelt sowie anderer Tiere und Tierarten durch diesen Impfstoff als sehr gering einzustufen. Dementsprechend sind keine Warnhinweise in SPC und Gebrauchsinformation notwendig.

IV. WIRKSAMKEIT

IV.B Laborversuche

Laborstudien zum Nachweis der Wirksamkeit des Produktes wurden gemäß den Monographien des Europäischen Arzneibuchs durchgeführt: Ph.Eur.1102 (FCV) und Ph.Eur.1206 (FVR).

Die Wirksamkeit wurde für die Zieltierart Katze mittels Belastungsstudien nachgewiesen. In diesen Studien wurden seronegative Tiere im Mindestimpfalter mit Virbagen felis RC geimpft und anschließend einem Belastungstest mit virulentem felines Calicivirus oder Rhinotracheitisvirus unterzogen. Ungeimpfte Tiere dienten als Kontrollgruppen.

Die Ergebnisse belegen eindeutig die Wirksamkeit des Impfstoffs Virbagen felis RC.

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

Der Impfstoff dient der aktiven Immunisierung von gesunden, mindestens 8-9 Wochen alten Katzen gegen:

- Felines Rhinotracheitis-Virus und Felines Calicivirus zur Reduktion klinischer Symptomatik.
- Felines Rhinotracheitis-Virus zur Reduktion der Virusausscheidung.

Der Schutz beginnt 2 Wochen nach der Grundimmunisierung.
Die Dauer der Immunität wurde für ein Jahr nachgewiesen.

Immunisierungsschema:

Grundimmunisierung:

Eine erste Injektion bei Katzenwelpen ab einem Alter von 8-9 Wochen.

Eine zweite Injektion 3 bis 4 Wochen später.

Nach aktuellem Erkenntnisstand kann das Vorhandensein maternaler Antikörper bei Katzenwelpen die Ausbildung einer aktiven Immunität beeinträchtigen. In diesen Fällen wird eine weitere Impfung nach 3-4 Wochen im Alter von 15-16 Wochen empfohlen.

Wiederholungsimpfung:

Zur Aufrechterhaltung der Immunität sind jährliche Wiederholungsimpfungen notwendig.

Feldversuche

Feldstudien mit Katzen im Mindestimpfalter zur Untersuchung der Wirksamkeit des Impfstoffs Virbagen felis RC wurden durchgeführt. Die Tiere wurden nach dem beantragten Impfschema geimpft und Blutproben für serologische Untersuchungen wurden über einen Zeitraum von mehreren Monaten bis zu einem Jahr entnommen.

Diese Feldstudien zeigen, dass der Impfstoff Virbagen felis RCP gute Immunantworten gegen felines Calicivirus und Rhinotracheitisvirus induziert.

Ein Jahr nach der zweiten Impfung konnte ein deutlicher Booster-Effekt erzielt werden. Dies bestätigt die Ergebnisse der zur Bestimmung der Dauer der Immunität durchgeführten Laborstudien.

V . SCHLUSSFOLGERUNG UND NUTZEN-RISIKO-ANALYSE

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