

Veterinära läkemedel

Nobivac L4 (vaccin mot leptospiros hos hund)

ATC-kod: QI07AB01

Injektionsvätska, suspension

Intervet International B.V.

Godkännandedatum: 2012-07-16. Central procedur.

Indikation, dosering

För aktiv immunisering av hund mot:

- *L. interrogans* serogrupp Canicola serovar Canicola för att minska infektion och utsöndring av bakterien i urin
- *L. interrogans* serogrupp Icterohaemorrhagiae serovar Copenhageni för att minska infektion och utsöndring av bakterien i urin
- *L. interrogans* serogrupp Australis serovar Bratislava för att minska infektion
- *L. kirschneri* serogrupp Grippotyphosa serovar Bananal/Lianguang för att minska infektion och utsöndring av bakterien i urin

Immunitetens insättande: Tre veckor. Immunitetens varaktighet: Ett år.

Administrera två vaccinationer med en dos (1 mL) av vaccinet, med ett intervall av fyra veckor till hundar från sex veckors ålder.

Vaccinationsschema

Grundvaccination: Den första vaccinationen kan ges från sex till nio veckors ålder och den andra vaccinationen från tio till 13 veckors ålder.

Revaccination: Hundar ska revaccineras årligen med en dos (1 mL) vaccin.

Vid förekomst av höga nivåer av maternala antikroppar rekommenderas att den första vaccinationen ges vid nio veckors ålder.

Sammanfattning av kliniska studier

Leptospiros är en ovanlig infektion hos hundar i Sverige och orsakas av spiroketen *Leptospira*. Det finns hundratals serovarer av *Leptospira* med olika patogenicitet för olika djurslag. Hos hund orsakas sjukdom främst av serovarena *L. canicola* och *L. icterohaemorrhagiae*. Vaccination rekommenderas till hundar som reser utanför Norden. Särskilda riskområden för smitta är vid vatten, i skog och mark, i hundrika miljöer eller i lantbruksmiljö.

Immunologiska egenskaper

Nobivac L4 är ett inaktiverat vaccin mot leptospiros och inducerar immunitet hos hund mot serovarena Canicola, Copenhageni, Bratislava och Bananal/Lianguang. *In vitro* och *in vivo*-data från laboratoriedjur (hamster) antyder att vaccinet också kan ge ett visst mått av korskydd mot serovarena Icterohaemorrhagiae och Grippotyphosa. Nobivac L4 är baserat på Nobivac Lepto som är godkänt sedan tidigare men innehåller två nya serogrupper (Australis och Grippotyphosa). Vaccinet innehåller i likhet med Nobivac Lepto inget adjuvans.

Effekt

För att visa effekt genomfördes kontrollerade laboratoriestudier där sex veckor gamla hundar (n = 7 eller 8) vaccinerades enligt det rekommenderade vaccinationsschemat och infekterades med *Leptospira* tre veckor efter avslutad grundvaccination. De serovarer som användes för infektion var Canicola, Copenhageni, Bratislava och Bananal/Lianguang.

Tabell I. Sammanfattning av resultat från laboratoriestudier vid infektion 3 veckor efter grundvaccination.

Serovar	Effekt visad jämfört mot placebo vid infektion 3 veckor efter grundvaccination			
	Minskning av symtom på klinisk sjukdom	Trombocytopeni	Infektion Antal dagar (blod/urin)	Infektion Antal hundar (blod/urin)
Canicola (n = 8)	(+)	(+)	+/+	+/+
Copenhageni (n = 7)	(+)	+	+/+	+/+
Bananal/Lianguang (n = 8)	(+)	(+)	+/+	+/+
Bratislava (n = 8)	-	-	+/-	+/-

+ skillnad mellan grupperna visad avseende grad och antal djur.

- skillnad mellan grupperna ej visad avseende grad och antal djur.

(+) ej statistiskt signifikant skillnad.

Efter infektion följdes hundarna avseende tecken på klinisk sjukdom, trombocytopeni och förekomst av infektion i blod och urin/njure. För alla serovarer utom Bratislava noterades skillnad jämfört med placebo för dessa parametrar (Tabell I). För serovar Bratislava visades effekt avseende infektion i blod men inte avseende infektion i njure/utsöndring i urin.

För att undersöka inverkan av maternell immunitet på effekten av vaccination genomfördes kontrollerade laboratoriestudier med infektion med samma serovarer som i tidigare studier. Sex veckor gamla valpar (n = 8) gavs antikroppar mot *Leptospira* från en serumpool för att simulera maternell immunitet och vaccinerades två dagar senare enligt rekommenderat vaccinationsschema. Tre veckor efter avslutad grundimmunisering infekterades hundarna och följdes därefter på samma sätt som i tidigare laboratoriestudier. Avseende tre av de fyra serovarena (Canicola, Copenhageni, Bratislava) kunde den effekt av vaccination som påvisats i tidigare studier konfirmeras, och ingen påverkan av de tillförda antikropparna sågs i modellen. För serovar Bananal/Liangguang sågs dock ingen effekt avseende infektion i njure/utsöndring i urin, varför interferens av maternella antikroppar inte kunde uteslutas. I modellen gavs valparna en mängd antikroppar som kan anses motsvara en måttlig nivå av maternell immunitet. Det är oklart huruvida höga nivåer av maternella antikroppar har större inverkan på immunsvaret efter vaccination och det rekommenderas därför att inte vaccinera valpar före nio veckors ålder om det finns anledning att misstänka höga nivåer av maternella antikroppar.

Immunitetens varaktighet avseende serovarena Canicola, Copenhageni, Bratislava och Bananal/Liangguang undersöktes i kontrollerade laboratoriestudier där hundar (n = 9) som var sex veckor gamla vid första vaccinationstillfället infekterades tolv månader efter avslutad grundvaccination. I dessa studier noterades en lägre grad av sjukdom och infektion i kontrollgrupperna vilket antas bero på att motståndskraften mot *Leptospira*infektion ökar med stigande ålder. Skydd mot infektion visades även om skillnaderna mellan vaccinerade grupper och kontrollgrupper inte var lika uttalade som i studierna där hundarna infekterades tre veckor efter vaccination (Tabell II).

Inga infektionsstudier genomfördes i hund avseende serovarena Icterohaemorrhagiae och Grippothyphosa. Laboratoriestudier *in vitro* (serologi, *growth inhibition test*) och *in vivo* (infektion i hamster) indikerade dock skyddande ef-

fekt av vaccination även mot dessa serovarer. Dessutom har ett nära släktskap påvisats mellan ovan nämnda serovarer och de *Leptospira*stammar för vilka effekt verifierats i hund (Copenhageni, Dadas) i serologiska korsreaktivitetstester. Detta antyder att vaccinet även kan ge ett visst mått av skydd mot serovarena Grippothyphosa och Icterohaemorrhagiae.

En fältstudie omfattande totalt 195 hundar genomfördes vid fem platser i Nederländerna. I studien ingick 6–8 veckor gamla valpar, vuxna hundar samt dräktiga tikar som behandlades med antingen Nobivac L4 eller kontrollprodukten Nobivac Lepto två gånger med två veckors mellanrum. Effekttvärderingen baserades på serologiska undersökningar. Antikropps nivåerna mot serogrupperna Canicola och Icterohaemorrhagiae var jämförbara mellan behandlingsgrupperna, men signifikant högre antikropps nivåer mot serogrupperna Australis och Grippothyphosa visades hos hundar som vaccinerats med Nobivac L4. Då det inte finns något fastslaget samband mellan antikroppsutveckling och skydd mot leptospiros är det dock oklart i vilken utsträckning fältstudien bekräftar resultaten från de experimentella infektionsstudierna.

Säkerhet

Säkerheten undersöktes i tre kontrollerade laboratoriestudier och en fältstudie och omfattade valpar från sex veckors ålder, vuxna hundar och dräktiga tikar. I studierna gavs Nobivac L4 samtidigt som eller blandat med Nobivac DHPPi, Nobivac Rabies HP och Nobivac KC.

En mild och övergående förhöjning av kroppstemperaturen (≤ 1 °C) uppträdde under några dagar efter vaccination och en del valpar var mindre aktiva och/eller hade minskad aptit. En liten, övergående svullnad (≤ 4 cm), som ibland var hård och smärtsam vid palpation, observerades vid injektionsstället. Svullnaderna försvann eller minskade markant inom 14 dagar efter vaccination. Inga ytterligare biverkningar observerades efter administrering av dubbelvaccinering, dock kunde reaktionerna vara mer uttalade och/eller pågå längre. Vid dubbel dos förekom lokal svullnad vid injektionsstället som i enstaka fall uppgick till 5 cm i diameter och kvarstod i mer än fem veckor. Ingen påverkan på dräktighet påvisades i studierna.

Tabell II. Sammanfattning av resultat från laboratoriestudier vid infektion 12 månader efter grundvaccination.

Serovar	Effekt visad jämfört mot placebo vid infektion 12 månader efter grundvaccination			
	Minskning av symptom på klinisk sjukdom	Trombocytopeni	Infektion Antal dagar (blod/urin)	Infektion Antal hundar (blod/urin)
Canicola (n = 9)	(+)*	(+)	-/+	+/+
Copenhageni (n = 7)	(+)	-	-/-	+/+
Bananal/Liangguang (n = 8)	-	-	+/-	+/-
Bratislava (n = 8)	-	-	-/-	+/(+)

+ skillnad mellan grupperna visad avseende grad och antal djur.

- skillnad mellan grupperna ej visad avseende grad och antal djur.

(+) ej statistiskt signifikant skillnad.

*endast avseende kroppstemperatur.

Läkemedelsverkets värdering

Nobivac L4 är det första vaccinet mot leptospiros innehållande serogrupperna Australis och Grippotyphosa som godkänts i Sverige. I övrigt ses Nobivac L4 som jämförbart med tidigare godkänt vaccin. Effektdokumentationen är dock begränsad för vissa av de serovarer som ingår i Nobivac L4 och vaccination förväntas inte ge ett fullständigt skydd mot infektion och klinisk sjukdom. Immunitetens varaktighet anges till ett år men en något sämre skyddande effekt kan förväntas vid denna tidpunkt och det kan därför vara en fördel att planera vaccinationen så att en hög grad av skydd kan förväntas vid tidpunkten för möjlig exponering för smitta.

Underlag för godkännandet

Resultat och värdering i denna monografi baseras på de fullständiga studierapporter som legat till grund för godkännandet. Godkännande kan baseras på såväl publicerade som opublicerade data. Avseende studier med publicerade resultat har de utredande myndigheterna vanligen tillgång till en mer omfattande dokumentation än den publikt tillgängliga.

Litteratur

En utförlig beskrivning av de data som ligger till grund för godkännandet finns i European Public Assessment Report (EPAR) på www.ema.europa.eu.



Läkemedelssäkerhet, regeländringar, medicinteknik eller något annat – vad vill **du** läsa om i Information från Läkemedelsverket? Tipsa redaktionen via tidningsredaktionen@mpa.se