BIOVETA, a. s. Komenského 212, 683 23 Ivanovice na Hané, Czech Republic,
tel.: 420/517/363321-4 e-mail: comm@bioveta.cz

III. NEŠKODNOST

Kozy

Digitally signed by Valiuh Tatiana
Date: 2020.02.11 10:39:40 EET
Reason: MoldSign Signature
Location: Moldova

OBSAH

A. ÚVOD

B. VŠEOBECNÉ POŽADAVKY

C. LABORATORNÍ TESTY

C.1. Neškodnost po aplikaci desetinásobné maximální doporučené dávky

A. ÚVOD

Tato část sumarizuje výsledky neškodnosti vakcíny Lysvulpen por. ad us. vet., obsahující atenuovaný vakcinační virus vztekliny kmene SAD Bern, po aplikaci tohoto veterinárního imunobiologického preparátu kozám.

B. VŠEOBECNÉ POŽADAVKY

1. Zkouška neškodnosti byla provedena u koz.
2. Doporučená dávka byla aplikována za účelem provedení zkoušky neškodnosti.
   Zkouška neškodnosti byla provedena v souladu s Evropským lékopisem a doporučením WHO.
3. Pro účely testu neškodnosti byla připravena šarže v souladu s registrační dokumentací.

C. LABORATORNÍ TESTACE

Laboratorní testy byly provedeny v souladu s Evropským lékopisem, 01/2008:0746 "Rabies vaccine (live, oral) for foxes (Vaccinum rabiei perorale vivum ad vulpem) a doporučením WHO.

C.1. Neškodnost po aplikaci desetinásobné maximální doporučené dávky

Neškodnost po aplikaci desetinásobné maximální doporučené dávky u koz

Souhrn:

Vakcína Lysvulpen por. ad us. vet. byla testována po podání desetinásobné maximální doporučené dávky u 10 ks koz. Během 180 dní po aplikaci vakcíny Lysvulpen por. ad us. vet. nebyly zaznamenány žádné příznaky vztekliny u pokusných zvířat. Po uběhnutí pozorovací doby byla všechna pokusná zvířata utracena a virus vztekliny nebyl prokázán metodou přímé imunofluorescence v mozkové kůře, mozečku, prodloužené míše a v Amonově rohu. V žádném případě nebyla prokázána vzteklina u pokusných zvířat. Stanovení antirabických protilátek bylo v období 1, 2, 3 a 6 měsíců po aplikaci viru pozitivní.

Diskuse:

Kozy mohou být necílovým druhem v přijímání návnad Lysvulpen por. ad us. vet. Obecně jsou kozy středně vnímavé k onemocnění vzteklinou. To bylo prokázáno i ve vytvoření si protilátek po aplikaci vakcíny Lysvulpen por. ad us. vet. v průběhu 6 měsíců po její aplikaci. Též nebylo prokázáno onemocnění vzteklinou v průběhu pozorovací doby 180 dní a následným vyšetřením mozku na přítomnost vzteklinového antigenu nebyla laboratorně též vzteklina prokázána. Pozorovací doba 180 dní je dostatečná pro projevení se příznaků vztekliny u všech druhů zvířat i ptáků. Pro laboratorní diagnostiku vztekliny byl též použit vysoce citlivý a specifický test přímé imunofluorescence.

Závěr:

Vakcína Lysvulpen por. ad us. vet se prokázala být neškodná v desetinásobné maximální doporučené dávce aplikované per os kozám. Tento závěr je podložen výsledky klinického sledování pokusných zvířat po dobu 180 dní po aplikaci vakcíny Lysvulpen por. ad us. vet. a následným vyšetřením mozku pokusných zvířat na přítomnost viru vztekliny.

Seznam a charakteristika zvířat zahrnutých do zkoušky neškodnosti

(druh – kozy)

Pořadové číslo kozy	Ident. číslo kozy	Charakteristika zvířat			Poznámka
		věk	pohlaví	zdravotní kondice	
1	Ko1	3 měsíce	♂	dobrá	
2	Ko2	3 měsíce	♂	dobrá	
3	Ko3	3 měsíců	♀	dobrá	
4	Ko4	3 měsíce	♀	dobrá	
5	Ko5	3 měsíců	♀	dobrá	
6	Ko6	3 měsíce	♂	dobrá	
7	Ko7	3 měsíců	♀	dobrá	
8	Ko8	3 měsíce	♂	dobrá	
9	Ko9	1 rok	♀	dobrá	
10	Ko10	1 rok	♂	dobrá	

Testační protokol

a) Popis užitých metod:

a1) Monitorování a vyhodnocení nežádoucích reakcí

– pozorování nežádoucích reakcí a zaznamenávání nežádoucích reakcí, klinických symptomů spojených se vzteklinou – změna chování, změna hlasového projevu, paréza svalů, paralýza svalů, hromadění a vylučování slin, paralýza svalových skupin vedoucích ke smrti zvířete.

a2) "Post mortem" diagnostika vztekliny

– přímá imunofluorescence (Dean and Abelseth, 1973).

a3) Stanovení antirabických protilátek

– FAVN test – detekce antirabických protilátek (Cliquet and Barrat, 1996).

b) Popis použitých nástrojů a zařízení:

- injekční stříkačka 2 ml s aplikátorem
- imunofluorescenční mikroskop, podložní sklíčka
- pitevní nářadí
- lednička 2 – 8 °C, mraznička – 18 °C, hlubokomrazící pult – 80 °C
- termostat 37 °C s 5% CO_2
- umělohmotné destičky pro práci s tkáňovými kulturami
- pipety pro práci s tkáňovými kulturami

c) Popis použitého materiálu:

- notes na zaznamenávání denního klinického stavu zvířat
- testovaný materiál MSV Bio 10 + 1 v desetinásobku maximálního používaného vakcinačního titru
- konjugát antirabický
- standardy k provádění přímé imunofluorescence a FAVN testu

d) Použití testovaných zvířat:

d1) Druh	- kozy
d2) Kategorie zvířat	- od 3 měsíců do 1 roku
d3) Původ zvířat	- zvířata z České republiky
d4) Identifikace zvířat	- individuální ustájení, ušní známky
d5) Počet zvířat	- 10 ks

d6) Podmínky pro držení a umístění zvířat - pokusná zvířata byla umístěna individuálně v boxech po 1 ks

d7) Krmení zvířat -zvířata dostávala krmení 3x denně, ráno, v poledne a večer. Strava spočívala ze speciálních krmných směsí pro kozy těchto kategorií a lučního sena.

d8) Jméno vlastníka zvířat - Bioveta, a. s., se sídlem v Ivanovicích na Hané

d9) Jméno testovacího zařízení - Bioveta, a.s., se sídlem v Ivanovicích na Hané

e) **Aplikační dávka, způsob aplikace, aplikační schéma, teplotní monitoring a sledování klinických nežádoucích reakcí**

Aplikační dávka - 2,0 ml testovaného viru vztekliny

Způsob aplikace - per os, uměle, za pomoci umělohmotné stříkačky s gumovým nástavcem

Aplikační schéma - testovaný virus byl aplikován umělým způsobem jednorázově

Pozorování nežádoucích reakcí - pokusná zvířata byla sledována denně a byly zaznamenávány všechny neobvyklé či nežádoucí reakce zvířat se zaměřením na přítomnost onemocnění vzteklinou.

"Post mortem" diagnostika vztekliny - vzteklina byla diagnostikována z mozkové kůry, mozečku, prodloužené míchy a Amonova rohu metodou přímé imunofluorescence (Dean and Abelseth, 1973).

Stanovení antirabických protilátek - antirabické protilátky byly stanovovány ze sér testovaných zvířat v stanovených intervalech. Antirabické protilátky byly stanovovány metodou FAVN testu (Cliquet and Barrat, 1996)

Jméno, adresa, pozice a kvalifikace zkoušející osoby:

MVDr. Vladimír Vrzal, CSc.

Narozen: 26. listopadu 1953

Vzdělání: 1969 - 1973: Střední zemědělská technická škola - obor veterinární, Kroměříž
1973 - 1979: Vysoká škola veterinární, Brno
1. 4. 1979: Bioveta Ivanovice na Hané, nástupní praxe
1979 - 1980: vojenská prezenční služba u veterinární služby pohraniční stráže
1980 - 1987: samostatný technický kontrolor Útvaru kontroly a řízení jakosti

1985 - 1990: kandidátské disertační studium vědního oboru epizootologie a zoohygiena

1987 - 1995: vedoucí Útvaru kontroly a řízení jakosti

1995 - 1998: výrobní ředitel Biovety, s.r.o.

1998 - 2003: ředitel sekce výroby a vývoje veterinárních biopreparátů a léčiv

2003-2007: ředitel sekce inovace a vývoje biologických přípravků

od 1.1. 2007: zástupce ředitele společnosti, projekt manažer, společnost Bioveta, a.s.

Členství v odborných organizacích:

Československá společnost mikrobiologická - od r. 1980

Československá vědecká společnost pro mykologii - od r. 1980

Československá imunologická společnost - od r. 1981

Odborná činnost:

Publikace:

Autor nebo spoluautor celkem 149 odborných publikací.

Autorská osvědčení:

Autor nebo spoluautor 25 patentů.

Závěrečné oponentní zprávy:

Autor nebo spoluautor 23 závěrečných zpráv přípravků zavedených do praxe.

Odborná specializace: imunologie, virologie

MVDr. Vladimír Vrzal, CSc.

BIOVETA, a. s. Komenského 212, 683 23 Ivanovice na Hané, Czech Republic,
tel.: 420/517/363321-4 e-mail: comm@bioveta.cz

Ověření vakcíny LYSVULPEN u koz

Koza č.	Aplikace LYSVULPENU per orálně	Klinika (180 dní)	Odběry krve (IU/ml)				PITVA - IF			
			0 - inic	*1 měs.*	*3 měs.*	*6 měs.*	*mozková kůra*	*mozeček*	*prodl. mícha*	*Amon. roh*
1	2,0 x $10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	2,65	2,38	2,23	neg.	neg.	neg.	neg.
2	2,0 x $10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	2,70	2,61	2,36	neg.	neg.	neg.	neg.
3	2,0 x $10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	2,14	2,09	1,97	neg.	neg.	neg.	neg.
4	2,0 x $10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	1,95	1,88	1,77	neg.	neg.	neg.	neg.
5	2,0 x $10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	2,15	2,05	1,93	neg.	neg.	neg.	neg.
6	2,0 x $10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	2,13	2,10	2,05	neg.	neg.	neg.	neg.
7	2,0 x $10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	1,88	1,66	1,52	neg.	neg.	neg.	neg.
8	2,0 x $10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	2,14	2,00	1,93	neg.	neg.	neg.	neg.
9	2,0 x $10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	1,55	1,46	1,40	neg.	neg.	neg.	neg.
10	2,0 x $10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	1,10	1,00	1,92	neg.	neg.	neg.	neg.
Průměr		**neg.**	**0**	**2,039**	**1,923**	**1,908**	**neg.**	**neg.**	**neg.**	**neg.**

BIOVETA, a. s. Komenského 212, 683 23 Ivanovice na Hané, Czech Republic,
tel.: 420/517/363321-4 e-mail: comm@bioveta.cz

III. INOCUITATE

Capre

****

Cluj-Napoca, Bulevardul Eroilor nr. 45, ap. 1, tel: (+04) 0264-439277
Sighetu Marmaţiei, Str.Bogdan Vodă nr.5,ap.17, tel: (+04) 0262-31003; Braşov, Bdul. 15 Noiembrie nr. 76, tel. 0720.044.471
e-mail: office@translatorsrl.com ; www.translatorsrl.com

BIOVETA, a. s. Komenského 212, 683 23 Ivanovice na Hané, Czech Republic,
tel.: 420/517/363321-4 e-mail: comm@bioveta.cz

CUPRINS

A. INTRODUCERE

B. CERINȚE GENERALE

C. TESTE DE LABORATOR

C.1. Inocuitatea în urma administrării unei doze de 10 ori mai mari decât doza maximă recomandată

****

Translator your translation company

Cluj-Napoca, Bulevardul Eroilor nr. 45, ap. 1, tel: (+04) 0264-439277
Sighetu Marmaţiei, Str.Bogdan Vodă nr.5,ap.17, tel: (+04) 0262-31003; Braşov, Bdul. 15 Nolembrie nr. 76, tel. 0720.044.471
e-mail: office@translatorsrl.com ; www.translatorsrl.com

BIOVETA, a. s. Komenského 212, 683 23 Ivanovice na Hané, Czech Republic,
tel.: 420/517/363321-4 e-mail: comm@bioveta.cz

A. INTRODUCERE

Această secţiune sumarizează rezultatele inocuităţii vaccinului Lysvulpen por. ad us. vet., care conţine virusul vaccinului atenuat contra rabiei din tulpina SAD Bern, după administrarea acestui preparat veterinar imunobiologic caprelor.

B. CERINŢE GENERALE

1. Testul de inocuitate a fost efectuat la capre.
2. Doza recomandată a fost administrată în vederea efectuării testului de inocuitate.
   Testul de inocuitate a fost efectuat în conformitate cu Farmacopeea Europeană şi recomandările WHO.
3. În scopurile efectuării testului de inocuitate a fost pregătit un lot în conformitate cu documentaţia de înregistrare.

C. TESTE DE LABORATOR

Testele de laborator au fost efectuate în conformitate cu Farmacopeea Europeană 01/2008:0746 "Rabies vaccine (live, oral) for foxes (Vaccinum rabiei perorale vivum ad vulpem) şi în conformitate cu recomandările WHO.

****
Translator your translation company
Cluj-Napoca, Bulevardul Eroilor nr. 45, ap. 1, tel: (+04) 0264-439277
Sighetu Marmaţiei, Str.Bogdan Vodă nr.5,ap.17, tel: (+04) 0262-31003; Braşov, Bdul. 15 Noiembrie nr. 76, tel. 0720.044.471
e-mail: office@translatorsrl.com ; www.translatorsrl.com

BIOVETA, a. s. Komenského 212, 683 23 Ivanovice na Hané, Czech Republic,
tel.: 420/517/363321-4 e-mail: comm@bioveta.cz

C.1. Inocuitatea în urma administrării unei doze de 10 ori mai mari decât doza maximă recomandată

Inocuitatea în urma administrării unei doze de 10 ori mai mari decât doza maximă recomandată la capre

Rezumat:

Vaccinul Lysvulpen por. ad us. vet. a fost testat în urma administrării unei doze de 10 ori mai mari decât doza maximă recomandată la 10 capre. După 180 de zile de la administrarea vaccinului Lysvulpen por. ad us. vet. nu au fost înregistrate simptome de rabie la animalele experimentale. După încheierea perioadei de observaţie, toate animalele experimentale au fost sacrificate, iar virusul rabiei nu a fost detectat prin metoda imunofluorescenţei directe în cortexul cerebral, în cerebel, în bulbul rahidian sau în cornul lui Ammon. Rabia nu a fost detectată la niciunul dintre animalele testate. Determinarea anticorpilor antirabici a fost pozitivă în perioada de 1, 2, 3 şi 6 luni de la administrarea virusului.

Analiză:

Caprele pot fi o specie nevizată în consumarea momelii Lysvulpen por. ad us. vet. În general, caprele sunt sensibile moderat la infectarea cu rabie. Acest lucru a fost demonstrat şi prin crearea de anticorpi în urma administrării vaccinului Lysvulpen por. ad us. vet. pe parcursul a 6 luni de la administrarea acestuia. Infectarea cu rabie nu a fost detectată nici în perioada de observaţie de 180 de zile, nici la examinarea creierului în vederea identificării antigenului rabic. Perioada de observare de 180 de zile este suficientă pentru manifestarea simptomelor de rabie la diferite animale şi păsări. La diagnosticarea de laborator a rabiei a fost utilizat, de asemenea, un test extrem de sensibil şi specific de imunofluorescenţă directă.

****

Translator your translation company

Cluj-Napoca, Bulevardul Eroilor nr. 45, ap. 1, tel: (+04) 0264-439277
Sighetu Marmaţiei, Str.Bogdan Vodă nr.5,ap.17, tel: (+04) 0262-31003; Braşov, Bdul. 15 Noiembrie nr. 76, tel. 0720.044.471
e-mail: office@translatorsrl.com ; www.translatorsrl.com

BIOVETA, a. s. Komenského 212, 683 23 Ivanovice na Hané, Czech Republic,
tel.: 420/517/363321-4 e-mail: comm@bioveta.cz

Concluzie:

Vaccinul Lysvulpen por. ad us. vet s-a dovedit a fi inofensiv la administrarea a unei doze de 10 ori mai mari decât doza maximă recomandată administrate oral la capre. Această concluzie este susţinută de rezultatele monitorizării clinice a animalelor experimentale pe o perioadă de 180 de zile în urma administrării vaccinului Lysvulpen por. ad us. vet. şi de examinarea ulterioară a animalelor experimentale în vederea detectării prezenţei virusului rabiei.

****

Cluj-Napoca, Bulevardul Eroilor nr. 45, ap. 1, tel: (+04) 0264-439277
Sighetu Marmaţiei, Str.Bogdan Vodă nr.5,ap.17, tel: (+04) 0262-31003; Braşov, Bdul. 15 Noiembrie nr. 76, tel. 0720.044.471
e-mail: office@translatorsrl.com ; www.translatorsrl.com

BIOVETA, a. s. Komenského 212, 683 23 Ivanovice na Hané, Czech Republic,
tel.: 420/517/363321-4 e-mail: comm@bioveta.cz

Lista şi caracteristica animalelor supuse testului de inocuitate

(specie – capre)

Nr. ord. capră	Nr. de identificare capră	Caracteristica animalelor			Notă
		vârstă	sex	starea de sănătate	
1	Ca1	3 luni	♂	bună	
2	Ca2	3 luni	♂	bună	
3	Ca3	3 luni	♀	bună	
4	Ca4	3 luni	♀	bună	
5	Ca5	3 luni	♀	bună	
6	Ca6	3 luni	♂	bună	
7	Ca7	3 luni	♀	bună	
8	Ca8	3 luni	♂	bună	
9	Ca9	1 an	♀	bună	
10	Ca10	1 an	♂	bună	

****
Translator your translation company
Cluj-Napoca, Bulevardul Eroilor nr. 45, ap. 1, tel: (+04) 0264-439277
Sighetu Marmaţiei, Str.Bogdan Vodă nr.5,ap.17, tel: (+04) 0262-31003; Braşov, Bdul. 15 Noiembrie nr. 76, tel. 0720.044.471
e-mail: office@translatorsrl.com ; www.translatorsrl.com

BIOVETA, a. s. Komenského 212, 683 23 Ivanovice na Hané, Czech Republic,
tel.: 420/517/363321-4 e-mail: comm@bioveta.cz

Protocolul de testare

a) Descrierea metodelor utilizate:

a1) Monitorizarea şi evaluarea reacţiilor adverse

- observarea şi înregistrarea reacţiilor adverse, a simptomelor clinice asociate cu rabia - schimbări în comportament, schimbări în expresia vocală, pareza musculară, paralizia muşchilor, acumularea şi secreţia de salivă, paralizia grupelor de muşchi care duce la moartea animalului.

a2) Diagnosticarea "post mortem" a rabiei

– imunofluorescenţă directă (Dean and Abelseth, 1973).

a3) Determinarea anticorpilor antirabici

– test FAVN – detectarea anticorpilor antirabici (Cliquet and Barrat, 1996).

b) <u>Descrierea instrumentelor şi echipamentelor utilizate</u>:

- seringă 2 ml cu aplicator
- microscop pentru imunofluorescenţă, lamelă de testare
- instrumente de autopsie
- frigider 2 – 8 °C, congelator – 18 °C, unitate de congelare – 80 °C
- termostat 37 °C cu 5% CO_2
- lamele din PVC pentru culturi de ţesuturi
- pipete pentru manipularea ţesuturilor

c) <u>Descrierea materialelor utilizate</u>:

- carnet de notiţe pentru înregistrarea zilnică a stării clinice a animalelor
- materialul testat MSV Bio 10 + 1 într-o doză de vaccin de zece ori mai mare decât doza maximă recomandată
- conjugat antirabic

****
Translator your translation company
Cluj-Napoca, Bulevardul Eroilor nr. 45, ap. 1, tel: (+04) 0264-439277
Sighetu Marmaţiei, Str.Bogdan Vodă nr.5,ap.17, tel: (+04) 0262-31003; Braşov, Bdul. 15 Noiembrie nr. 76, tel. 0720.044.471
e-mail: office@translatorsrl.com ; www.translatorsrl.com

BIOVETA, a. s. Komenského 212, 683 23 Ivanovice na Hané, Czech Republic,
tel.: 420/517/363321-4 e-mail: comm@bioveta.cz

- standarde pentru efectuarea testului de imunofluorescenţă directă şi a testului FAVN

d) <u>Utilizarea animalelor testate:</u>

d1) Specie - capre

d2) Categoria animalelor - de la 3 luni la un an

d3) Originea animalelor - animale din Republica Cehă

d4) Identificarea animalelor - adăpostire individuală, crotalii

d5) Numărul de animale - 10 buc.

d6) Condiţii de deţinere şi adăpostire a animalelor - animalele experimentale au fost adăpostite individual, câte unul într-o boxă

d7) Hrănirea animalelor - animalele au primit hrană de 3x pe zi, dimineaţa, la prânz şi seara. Hrana a constat în amestecuri de furaje speciale pentru capre din această categorie şi fân.

d8) Denumirea proprietarului de animale - Bioveta, a. s., cu sediul în Ivanovice na Hané

d9) Denumirea echipamentului de testare - Bioveta, a.s., cu sediul în Ivanovice na Hané

e) <u>Doza administrată, modul de administrare, schema de administrare, monitorizarea temperaturii şi a reacţiilor clinice adverse</u>

Doza administrată - 2,0 ml de virus de rabie testat

Modul de administrare - oral, artificial, cu ajutorul unei seringi PVC cu duză de cauciuc

Schema de administrare - virusul testat a fost administrat în mod artificial o singură dată

Monitorizarea reacţiilor adverse - animalele experimentale au fost monitorizate zilnic şi s-au înregistrat toate reacţiile neobişnuite sau nedorite ale animalelor - avându-se în vedere prezenţa rabiei.

Diagnosticarea "post mortem"a rabiei - rabia a fost examinată în cortexul cerebral, cerebel, bulbul rahidian, şi cornul lui Ammon prin metoda imunofluorescenţei directe (Dean and Abelseth, 1973).

****
Translator your translation company
Cluj-Napoca, Bulevardul Eroilor nr. 45, ap. 1, tel: (+04) 0264-439277
Sighetu Marmaţiei, Str.Bogdan Vodă nr.5,ap.17, tel: (+04) 0262-31003; Braşov, Bdul. 15 Noiembrie nr. 76, tel. 0720.044.471
e-mail: office@translatorsrl.com ; www.translatorsrl.com

BIOVETA, a. s. Komenského 212, 683 23 Ivanovice na Hané, Czech Republic,
tel.: 420/517/363321-4 e-mail: comm@bioveta.cz

Determinarea anticorpilor antirabici - anticorpii antirabici au fost determinaţi din serurile animalelor testate în intervale de timp specificate. Anticorpii antirabici au fost determinaţi pe baza testului FAVN (Cliquet and Barrat, 1996)

Numele, adresa, funcţia şi calificarea persoanei care a efectuat testarea:

MVDr. Vladimír Vrzal, CSc.

Născut: 26 noiembrie 1953

Educaţie: 1969 - 1973: Liceul Tehnic Agricol - profil veterinar, Kroměříž

1973 - 1979: Universitatea Veterinară, Brno

1. 4. 1979: Bioveta Ivanovice na Hané, practică

1979 - 1980: serviciul militar în cadrul serviciului veterinar de frontieră

1980 - 1987: controlor tehnic independent în cadrul Departamentului de control şi management al calităţii

1985 - 1990: studii de doctorat în domeniul ştiinţific epizootologie şi igienă veterinară

1987 - 1995: şeful Departamentului de control şi management al calităţii

1995 - 1998: director de producţie în cadrul societăţii Bioveta, s.r.o.

1998 - 2003: directorul secţiei de producţie şi dezvoltare a medicamentelor şi produselor biologice veterinare

2003-2007: directorul secţiei de inovare şi dezvoltare a produselor biologice

de la 01.01. 2007: director adjunct, manager de proiect în cadrul societăţii Bioveta, a.s.

Calitatea de membru în organizaţii profesionale:

Societatea Cehoslovacă pentru Microbiologie - din 1980

Societatea Ştiinţifică Cehoslovacă de Micologie - din 1980

Societatea Cehoslovacă de Imunologie - din 1981

Activitate profesională:

Publicaţii:

Translator your translation company
Cluj-Napoca, Bulevardul Eroilor nr. 45, ap. 1, tel: (+04) 0264-439277
Sighetu Marmaţiei, Str.Bogdan Vodă nr.5,ap.17, tel: (+04) 0262-31003; Braşov, Bdul. 15 Noiembrie nr. 76, tel. 0720.044.471
e-mail: office@translatorsrl.com ; www.translatorsrl.com

BIOVETA, a. s. Komenského 212, 683 23 Ivanovice na Hané, Czech Republic,
tel.: 420/517/363321-4 e-mail: comm@bioveta.cz

Autor sau coautor al unui număr de 149 de publicaţii de specialitate.

Certificate de autor:

Autor sau coautor al unui număr de 25 de brevete.

Rapoarte finale:

Autor sau coautor al unui număr de 23 de rapoarte finale ale produselor introduse în practică.

Specializare profesională: imunologie, virologie

MVDr. Vladimír Vrzal, CSc.

****

Translator
your translation company

Cluj-Napoca, Bulevardul Eroilor nr. 45, ap. 1, tel: (+04) 0264-439277
Sighetu Marmaţiei, Str.Bogdan Vodă nr.5,ap.17, tel: (+04) 0262-31003; Braşov, Bdul. 15 Noiembrie nr. 76, tel. 0720.044.471
e-mail: office@translatorsrl.com ; www.translatorsrl.com

BIOVETA, a. s. Komenského 212, 683 23 Ivanovice na Hané, Czech Republic,
tel.: 420/517/363321-4 e-mail: comm@bioveta.cz

Testarea vaccinului LYSVULPEN la capre

Capra nr.	Administrare orală LYSVULPEN	Clinică (180 zile)	Prelevare de sânge (IU/ml)				AUTOPSIE - IF			
			0 - inițial	*1 luni*	*3 luni*	*6 luni*	*cortex cerebral*	*cerebel*	*bulb rahidian*	*cornul lui Ammon*
1	$2,0 \times 10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	2,65	2,38	2,23	neg.	neg.	neg.	neg.
2	$2,0 \times 10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	2,70	2,61	2,36	neg.	neg.	neg.	neg.
3	$2,0 \times 10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	2,14	2,09	1,97	neg.	neg.	neg.	neg.
4	$2,0 \times 10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	1,95	1,88	1,77	neg.	neg.	neg.	neg.
5	$2,0 \times 10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	2,15	2,05	1,93	neg.	neg.	neg.	neg.
6	$2,0 \times 10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	2,13	2,10	2,05	neg.	neg.	neg.	neg.
7	$2,0 \times 10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	1,88	1,66	1,52	neg.	neg.	neg.	neg.

****

Translator your Translation company

Cluj-Napoca, Bulevardul Eroilor nr. 45, ap. 1, tel: (+04) 0264-439277
Sighetu Marmaţiei, Str.Bogdan Vodă nr.5,ap.17, tel: (+04) 0262-31003; Braşov, Bdul. 15 Noiembrie nr. 76, tel. 0720.044.471
e-mail: office@translatorsrl.com ; www.translatorsrl.com

BIOVETA, a. s. Komenského 212, 683 23 Ivanovice na Hané, Czech Republic,
tel.: 420/517/363321-4 e-mail: comm@bioveta.cz

8	2,0 x $10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	2,14	2,00	1,93	neg.	neg.	neg.	neg.
9	2,0 x $10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	1,55	1,46	1,40	neg.	neg.	neg.	neg.
10	2,0 x $10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	1,10	1,00	1,92	neg.	neg.	neg.	neg.
Medie		**neg.**	**0**	**2,039**	**1,923**	**1,908**	**neg.**	**neg.**	**neg.**	**neg.**

****

Translator your translation company
Cluj-Napoca, Bulevardul Eroilor nr. 45, ap. 1, tel: (+04) 0264-439277
Sighetu Marmaţiei, Str.Bogdan Vodă nr.5,ap.17, tel: (+04) 0262-31003; Braşov, Bdul. 15 Noiembrie nr. 76, tel. 0720.044.471
e-mail: office@translatorsrl.com ; www.translatorsrl.com

BIOVETA, a. s. Komenského 212, 683 23 Ivanovice na Hané, Czech Republic,
tel.: 420/517/363321-4 e-mail: comm@bioveta.cz

III. NEŠKODNOST

Ovce

OBSAH

A. ÚVOD

B. VŠEOBECNÉ POŽADAVKY

C. LABORATORNÍ TESTY

C.1. Neškodnost po aplikaci desetinásobné maximální doporučené dávky

A. ÚVOD

Tato část sumarizuje výsledky neškodnosti vakcíny Lysvulpen por. ad us. vet., obsahující atenuovaný vakcinační virus vztekliny kmene SAD Bern, po aplikaci tohoto veterinárního imunobiologického preparátu ovcím.

B. VŠEOBECNÉ POŽADAVKY

1. Zkouška neškodnosti byla provedena u ovcí.
2. Doporučená dávka byla aplikována za účelem provedení zkoušky neškodnosti.
   Zkouška neškodnosti byla provedena v souladu s Evropským lékopisem a doporučením WHO.
3. Pro účely testu neškodnosti byla připravena šarže v souladu s registrační dokumentací.

C. LABORATORNÍ TESTACE

Laboratorní testy byly provedeny v souladu s Evropským lékopisem, 01/2008:0746 "Rabies vaccine (live, oral) for foxes (Vaccinum rabiei perorale vivum ad vulpem) a doporučením WHO.

C.1. Neškodnost po aplikaci desetinásobné maximální doporučené dávky

Neškodnost po aplikaci desetinásobné maximální doporučené dávky u ovcí

Souhrn:

Vakcína Lysvulpen por. ad us. vet. byla testována po podání desetinásobné maximální doporučené dávky u 10 ks ovcí. Během 180 dní po aplikaci vakcíny Lysvulpen por. ad us. vet. nebyly zaznamenány žádné příznaky vztekliny u pokusných zvířat. Po uběhnutí pozorovací doby byla všechna pokusná zvířata utracena a virus vztekliny nebyl prokázán metodou přímé imunofluorescence v mozkové kůře, mozečku, prodloužené míše a v Amonově rohu. V žádném případě nebyla prokázána vzteklina u pokusných zvířat. Stanovení antirabických protilátek bylo v období 1, 2, 3 a 6 měsíců po aplikaci viru pozitivní.

Diskuse:

Ovce mohou být necílovým druhem v přijímání návnad Lysvulpen por. ad us. vet. Obecně jsou ovce středně vnímavé k onemocnění vzteklinou. To bylo prokázáno i ve vytvoření si protilátek po aplikaci vakcíny Lysvulpen por. ad us. vet. v průběhu 6 měsíců po její aplikaci. Též nebylo prokázáno onemocnění vzteklinou v průběhu pozorovací doby 180 dní a následným vyšetřením mozku na přítomnost vzteklinového antigenu nebyla laboratorně též vzteklina prokázána. Pozorovací doba 180 dní je dostatečná pro projevení se příznaků vztekliny u všech druhů zvířat i ptáků. Pro laboratorní diagnostiku vztekliny byl též použit vysoce citlivý a specifický test přímé imunofluorescence.

Závěr:

Vakcína Lysvulpen por. ad us. vet se prokázala být neškodná v desetinásobné maximální doporučené dávce aplikované per os ovcím. Tento závěr je podložen výsledky klinického sledování pokusných zvířat po dobu 180 dní po aplikaci vakcíny Lysvulpen por. ad us. vet. a následným vyšetřením mozku pokusných zvířat na přítomnost viru vztekliny.

BIOVETA, a. s. Komenského 212, 683 23 Ivanovice na Hané, Czech Republic,
tel.: 420/517/363321-4 e-mail: comm@bioveta.cz

Seznam a charakteristika zvířat zahrnutých do zkoušky neškodnosti

(druh – ovce)

Pořadové číslo ovce	Ident. číslo ovce	Charakteristika zvířat			Poznámka
		věk	pohlaví	zdravotní kondice	
1	O1	3 měsíce	♀	dobrá	
2	O2	3 měsíce	♂	dobrá	
3	O3	3 měsíců	♂	dobrá	
4	O4	3 měsíce	♀	dobrá	
5	O5	3 měsíců	♀	dobrá	
6	O6	3 měsíce	♂	dobrá	
7	O7	3 měsíců	♂	dobrá	
8	O8	3 měsíce	♀	dobrá	
9	O9	1 rok	♂	dobrá	
10	O10	1 rok	♀	dobrá	

Testační protokol

a) Popis užitých metod:

a1) Monitorování a vyhodnocení nežádoucích reakcí

– pozorování nežádoucích reakcí a zaznamenávání nežádoucích reakcí, klinických symptomů spojených se vzteklinou – změna chování, změna hlasového projevu, paréza svalů, paralýza svalů, hromadění a vylučování slin, paralýza svalových skupin vedoucích ke smrti zvířete.

a2) "Post mortem" diagnostika vztekliny

– přímá imunofluorescence (Dean and Abelseth, 1973).

a3) Stanovení antirabických protilátek

– FAVN test – detekce antirabických protilátek (Cliquet and Barrat, 1996).

b) Popis použitých nástrojů a zařízení:

- injekční stříkačka 2 ml s aplikátorem
- imunofluorescenční mikroskop, podložní sklíčka
- pitevní nářadí
- lednička 2 – 8 °C, mraznička – 18 °C, hlubokomrazící pult – 80 °C
- termostat 37 °C s 5% CO_2
- umělohmotné destičky pro práci s tkáňovými kulturami
- pipety pro práci s tkáňovými kulturami

c) Popis použitého materiálu:

- notes na zaznamenávání denního klinického stavu zvířat
- testovaný materiál MSV Bio 10 + 1 v desetinásobku maximálního používaného vakcinačního titru
- konjugát antirabický
- standardy k provádění přímé imunofluorescence a FAVN testu

d) Použití testovaných zvířat:

d1) Druh	- ovce
d2) Kategorie zvířat	- od 3 měsíců do 1 roku
d3) Původ zvířat	- zvířata z České republiky
d4) Identifikace zvířat	- individuální ustájení, ušní známky
d5) Počet zvířat	- 10 ks

d6) Podmínky pro držení a umístění zvířat - pokusná zvířata byla umístěna individuálně v boxech po 1 ks

d7) Krmení zvířat -zvířata dostávala krmení 3x denně, ráno, v poledne a večer. Strava spočívala ze speciálních krmných směsí pro ovce těchto kategorií a lučního sena.

d8) Jméno vlastníka zvířat - Bioveta, a. s., se sídlem v Ivanovicích na Hané

d9) Jméno testovacího zařízení - Bioveta, a.s., se sídlem v Ivanovicích na Hané

e) **Aplikační dávka, způsob aplikace, aplikační schéma, teplotní monitoring a sledování klinických nežádoucích reakcí**

Aplikační dávka - 2,0 ml testovaného viru vztekliny

Způsob aplikace - per os, uměle, za pomoci umělohmotné stříkačky s gumovým nástavcem

Aplikační schéma - testovaný virus byl aplikován umělým způsobem jednorázově

Pozorování nežádoucích reakcí - pokusná zvířata byla sledována denně a byly zaznamenávány všechny neobvyklé či nežádoucí reakce zvířat se zaměřením na přítomnost onemocnění vzteklinou.

"Post mortem" diagnostika vztekliny - vzteklina byla diagnostikována z mozkové kůry, mozečku, prodloužené míchy a Amonova rohu metodou přímé imunofluorescence (Dean and Abelseth, 1973).

Stanovení antirabických protilátek - antirabické protilátky byly stanovovány ze sér testovaných zvířat v stanovených intervalech. Antirabické protilátky byly stanovovány metodou FAVN testu (Cliquet and Barrat, 1996)

Jméno, adresa, pozice a kvalifikace zkoušející osoby:

MVDr. Vladimír Vrzal, CSc.

Narozen: 26. listopadu 1953

Vzdělání: 1969 - 1973: Střední zemědělská technická škola - obor veterinární, Kroměříž
1973 - 1979: Vysoká škola veterinární, Brno
1. 4. 1979: Bioveta Ivanovice na Hané, nástupní praxe
1979 - 1980: vojenská prezenční služba u veterinární služby pohraniční stráže
1980 - 1987: samostatný technický kontrolor Útvaru kontroly a řízení jakosti

1985 - 1990: kandidátské disertační studium vědního oboru epizootologie a zoohygiena

1987 - 1995: vedoucí Útvaru kontroly a řízení jakosti

1995 - 1998: výrobní ředitel Biovety, s.r.o.

1998 - 2003: ředitel sekce výroby a vývoje veterinárních biopreparátů a léčiv

2003-2007: ředitel sekce inovace a vývoje biologických přípravků

od 1.1. 2007: zástupce ředitele společnosti, projekt manažer, společnost Bioveta, a.s.

Členství v odborných organizacích:

Československá společnost mikrobiologická - od r. 1980

Československá vědecká společnost pro mykologii - od r. 1980

Československá imunologická společnost - od r. 1981

Odborná činnost:

Publikace:

Autor nebo spoluautor celkem 149 odborných publikací.

Autorská osvědčení:

Autor nebo spoluautor 25 patentů.

Závěrečné oponentní zprávy:

Autor nebo spoluautor 23 závěrečných zpráv přípravků zavedených do praxe.

Odborná specializace: imunologie, virologie

MVDr. Vladimír Vrzal, CSc.

BIOVETA, a. s. Komenského 212, 683 23 Ivanovice na Hané, Czech Republic,
tel.: 420/517/363321-4 e-mail: comm@bioveta.cz

Ověření vakcíny LYSVULPEN u ovcí

Ovce č.	Aplikace LYSVULPENU per orálně	Klinika (180 dní)	Odběry krve (IU/ml)				PITVA - IF			
			0 - inic	*1 měs.*	*3 měs.*	*6 měs.*	*mozková kůra*	*mozeček*	*prodl. mícha*	*Amon. roh*
1	2,0 x $10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	1,41	1,35	1,28	neg.	neg.	neg.	neg.
2	2,0 x $10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	2,60	2,33	2,05	neg.	neg.	neg.	neg.
3	2,0 x $10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	2,15	1,98	1,77	neg.	neg.	neg.	neg.
4	2,0 x $10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	1,66	1,58	1,36	neg.	neg.	neg.	neg.
5	2,0 x $10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	1,90	1,88	1,75	neg.	neg.	neg.	neg.
6	2,0 x $10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	0,93	0,90	0,81	neg.	neg.	neg.	neg.
7	2,0 x $10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	2,15	2,00	1,90	neg.	neg.	neg.	neg.
8	2,0 x $10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	2,13	2,05	1,93	neg.	neg.	neg.	neg.
9	2,0 x $10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	1,52	1,40	1,33	neg.	neg.	neg.	neg.
10	2,0 x $10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	1,15	1,10	0,95	neg.	neg.	neg.	neg.
Průměr		**neg.**	**0**	**1,76**	**1,657**	**1,513**	**neg.**	**neg.**	**neg.**	**neg.**

BIOVETA, a. s. Komenského 212, 683 23 Ivanovice na Hané, Czech Republic,
tel.: 420/517/363321-4 e-mail: comm@bioveta.cz

III. INOCUITATE

Oi

****

Translator
your translation company

Cluj-Napoca, Bulevardul Eroilor nr. 45, ap. 1, tel: (+04) 0264-439277
Sighetu Marmaţiei, Str.Bogdan Vodă nr.5,ap.17, tel: (+04) 0262-31003; Braşov, Bdul. 15 Noiembrie nr. 76, tel. 0720.044.471
e-mail: office@translatorsrl.com ; www.translatorsrl.com

BIOVETA, a. s. Komenského 212, 683 23 Ivanovice na Hané, Czech Republic,
tel.: 420/517/363321-4 e-mail: comm@bioveta.cz

CUPRINS

A. INTRODUCERE

B. CERINȚE GENERALE

C. TESTE DE LABORATOR

C.1. Inocuitatea în urma administrării unei doze de 10 ori mai mari decât doza maximă recomandată

****

Translator your translation company

Cluj-Napoca, Bulevardul Eroilor nr. 45, ap. 1, tel: (+04) 0264-439277
Sighetu Marmaţiei, Str.Bogdan Vodă nr.5,ap.17, tel: (+04) 0262-31003; Braşov, Bdul. 15 Noiembrie nr. 76, tel. 0720.044.471
e-mail: office@translatorsrl.com ; www.translatorsrl.com

BIOVETA, a. s. Komenského 212, 683 23 Ivanovice na Hané, Czech Republic,
tel.: 420/517/363321-4 e-mail: comm@bioveta.cz

A. INTRODUCERE

Această secţiune sumarizează rezultatele inocuităţii vaccinului Lysvulpen por. ad us. vet., care conţine virusul vaccinului atenuat contra rabiei din tulpina SAD Bern, după administrarea acestui preparat veterinar imunobiologic oilor.

B. CERINŢE GENERALE

1. Testul de inocuitate a fost efectuat la oi.
2. Doza recomandată a fost administrată în vederea efectuării testului de inocuitate.
   Testul de inocuitate a fost efectuat în conformitate cu Farmacopeea Europeană şi recomandările WHO.
3. În scopurile efectuării testului de inocuitate a fost pregătit un lot în conformitate cu documentaţia de înregistrare.

C. TESTE DE LABORATOR

Testele de laborator au fost efectuate în conformitate cu Farmacopeea Europeană 01/2008:0746 "Rabies vaccine (live, oral) for foxes (Vaccinum rabiei perorale vivum ad vulpem) şi în conformitate cu recomandările WHO.

****
Translator your translation company
Cluj-Napoca, Bulevardul Eroilor nr. 45, ap. 1, tel: (+04) 0264-439277
Sighetu Marmaţiei, Str.Bogdan Vodă nr.5,ap.17, tel: (+04) 0262-31003; Braşov, Bdul. 15 Noiembrie nr. 76, tel. 0720.044.471
e-mail: office@translatorsrl.com ; www.translatorsrl.com

BIOVETA, a. s. Komenského 212, 683 23 Ivanovice na Hané, Czech Republic,
tel.: 420/517/363321-4 e-mail: comm@bioveta.cz

C.1. Inocuitatea în urma administrării unei doze de 10 ori mai mari decât doza maximă recomandată

Inocuitatea în urma administrării unei doze de 10 ori mai mari decât doza maximă recomandată la oi

Rezumat:

Vaccinul Lysvulpen por. ad us. vet. a fost testat în urma administrării unei doze de 10 ori mai mari decât doza maximă recomandată la 10 oi. După 180 de zile de la administrarea vaccinului Lysvulpen por. ad us. vet. nu au fost înregistrate simptome de rabie la animalele experimentale. După încheierea perioadei de observaţie, toate animalele experimentale au fost sacrificate, iar virusul rabiei nu a fost detectat prin metoda imunofluorescenţei directe în cortexul cerebral, în cerebel, în bulbul rahidian sau în cornul lui Ammon. Rabia nu a fost detectată la niciunul dintre animalele testate. Determinarea anticorpilor antirabici a fost pozitivă în perioada de 1, 2, 3 şi 6 luni de la administrarea virusului.

Analiză:

Oile pot fi o specie nevizată în consumarea momelii Lysvulpen por. ad us. vet. În general, oile sunt sensibile moderat la infectarea cu rabie. Acest lucru a fost demonstrat şi prin crearea de anticorpi în urma administrării vaccinului Lysvulpen por. ad us. vet. pe parcursul a 6 luni de la administrarea acestuia. Infectarea cu rabie nu a fost detectată nici în perioada de observaţie de 180 de zile, nici la examinarea creierului în vederea identificării antigenului rabic. Perioada de observare de 180 de zile este suficientă pentru manifestarea simptomelor de rabie la diferite animale şi păsări. La diagnosticarea de laborator a rabiei a fost utilizat, de asemenea, un test extrem de sensibil şi specific de imunofluorescenţă directă.

Concluzie:

Vaccinul Lysvulpen por. ad us. vet s-a dovedit a fi inofensiv la administrarea a unei doze de 10 ori mai mari decât doza maximă recomandată administrate oral la oi. Această concluzie este susţinută de

****
Translator your translation company
Cluj-Napoca, Bulevardul Eroilor nr. 45, ap. 1, tel: (+04) 0264-439277
Sighetu Marmaţiei, Str.Bogdan Vodă nr.5,ap.17, tel: (+04) 0262-31003; Braşov, Bdul. 15 Noiembrie nr. 76, tel. 0720.044.471
e-mail: office@translatorsrl.com ; www.translatorsrl.com

BIOVETA, a. s. Komenského 212, 683 23 Ivanovice na Hané, Czech Republic,
tel.: 420/517/363321-4 e-mail: comm@bioveta.cz

rezultatele monitorizării clinice a animalelor experimentale pe o perioadă de 180 de zile în urma administrării vaccinului Lysvulpen por. ad us. vet. şi de examinarea ulterioară a animalelor experimentale în vederea detectării prezenţei virusului rabiei.

****
Translator your translation company
Cluj-Napoca, Bulevardul Eroilor nr. 45, ap. 1, tel: (+04) 0264-439277
Sighetu Marmaţiei, Str.Bogdan Vodă nr.5,ap.17, tel: (+04) 0262-31003; Braşov, Bdul. 15 Noiembrie nr. 76, tel. 0720.044.471
e-mail: office@translatorsrl.com ; www.translatorsrl.com

BIOVETA, a. s. Komenského 212, 683 23 Ivanovice na Hané, Czech Republic,
tel.: 420/517/363321-4 e-mail: comm@bioveta.cz

Lista și caracteristica animalelor supuse testului de inocuitate

(specie – oi)

Nr. ord. oaie	Nr. de identificare oaie	Caracteristica animalelor			Notă
		vârstă	sex	starea de sănătate	
1	O1	3 luni	♀	bună	
2	O2	3 luni	♂	bună	
3	O3	3 luni	♂	bună	
4	O4	3 luni	♀	bună	
5	O5	3 luni	♀	bună	
6	O6	3 luni	♂	bună	
7	O7	3 luni	♂	bună	
8	O8	3 luni	♀	bună	
9	O9	1 an	♂	bună	
10	O10	1 an	♀	bună	

****

Translator
your translation company

Cluj-Napoca, Bulevardul Eroilor nr. 45, ap. 1, tel: (+04) 0264-439277
Sighetu Marmației, Str.Bogdan Vodă nr.5,ap.17, tel: (+04) 0262-31003; Brașov, Bdul. 15 Noiembrie nr. 76, tel. 0720.044.471
e-mail: office@translatorsrl.com ; www.translatorsrl.com

BIOVETA, a. s. Komenského 212, 683 23 Ivanovice na Hané, Czech Republic,
tel.: 420/517/363321-4 e-mail: comm@bioveta.cz

Protocolul de testare

a) Descrierea metodelor utilizate:

a1) Monitorizarea şi evaluarea reacţiilor adverse

- observarea şi înregistrarea reacţiilor adverse, a simptomelor clinice asociate cu rabia - schimbări în comportament, schimbări în expresia vocală, pareza musculară, paralizia muşchilor, acumularea şi secreţia de salivă, paralizia grupelor de muşchi care duce la moartea animalului.

a2) Diagnosticarea "post mortem" a rabiei

– imunofluorescenţă directă (Dean and Abelseth, 1973).

a3) Determinarea anticorpilor antirabici

– test FAVN – detectarea anticorpilor antirabici (Cliquet and Barrat, 1996).

b) <u>Descrierea instrumentelor şi echipamentelor utilizate</u>:

- seringă 2 ml cu aplicator
- microscop pentru imunofluorescenţă, lamelă de analiză
- instrumente de autopsie
- frigider 2 – 8 °C, congelator – 18 °C, unitate de congelare – 80 °C
- termostat 37 °C cu 5% CO_2
- lamele din PVC pentru culturi de ţesuturi
- pipete pentru manipularea ţesuturilor

c) <u>Descrierea materialelor utilizate</u>:

- carnet de notiţe pentru înregistrarea zilnică a stării clinice a animalelor
- materialul testat MSV Bio 10 + 1 într-o doză de vaccin de zece ori mai mare decât doza maximă recomandată
- conjugat antirabic

****
Translator your translation company
Cluj-Napoca, Bulevardul Eroilor nr. 45, ap. 1, tel: (+04) 0264-439277
Sighetu Marmaţiei, Str.Bogdan Vodă nr.5,ap.17, tel: (+04) 0262-31003; Braşov, Bdul. 15 Noiembrie nr. 76, tel. 0720.044.471
e-mail: office@translatorsrl.com ; www.translatorsrl.com

BIOVETA, a. s. Komenského 212, 683 23 Ivanovice na Hané, Czech Republic,
tel.: 420/517/363321-4 e-mail: comm@bioveta.cz

- standarde pentru efectuarea testului de imunofluorescență directă și a testului FAVN

d) Utilizarea animalelor testate:

d1) Specie - oi

d2) Categoria animalelor - de la 3 luni la un an

d3) Originea animalelor - animale din Republica Cehă

d4) Identificarea animalelor - adăpostire individuală, crotalii

d5) Numărul de animale - 10 buc.

d6) Condiții de deținere și adăpostire a animalelor - animalele experimentale au fost adăpostite individual, câte unul într-o boxă

d7) Hrănirea animalelor - animalele au primit hrană de 3x pe zi, dimineața, la prânz și seara. Hrana a constat în amestecuri de furaje speciale pentru oi din această categorie și fân.

d8) Denumirea proprietarului de animale- Bioveta, a. s., cu sediul în Ivanovice na Hané

d9) Denumirea echipamentului de testare - Bioveta, a.s., cu sediul în Ivanovice na Hané

e) Doza administrată, modul de administrare, schema de administrare, monitorizarea temperaturii și a reacțiilor clinice adverse

Doza administrată - 2,0 ml de virus de rabie testat

Modul de administrare - oral, artificial, cu ajutorul unei seringi PVC cu duză de cauciuc

Schema de administrare - virusul testat a fost administrat în mod artificial o singură dată

Monitorizarea reacțiilor adverse - animalele experimentale au fost monitorizate zilnic și s-au înregistrat toate reacțiile neobișnuite sau nedorite ale animalelor - avându-se în vedere prezența rabiei.

Diagnosticarea "post mortem"a rabiei - rabia a fost examinată în cortexul cerebral, cerebel, bulbul rahidian, și cornul lui Ammon prin metoda imunofluorescenței directe (Dean and Abelseth, 1973).

Translator your translation company
Cluj-Napoca, Bulevardul Eroilor nr. 45, ap. 1, tel: (+04) 0264-439277
Sighetu Marmației, Str.Bogdan Vodă nr.5,ap.17, tel: (+04) 0262-31003; Brașov, Bdul. 15 Noiembrie nr. 76, tel. 0720.044.471
e-mail: office@translatorsrl.com ; www.translatorsrl.com

BIOVETA, a. s. Komenského 212, 683 23 Ivanovice na Hané, Czech Republic,
tel.: 420/517/363321-4 e-mail: comm@bioveta.cz

Determinarea anticorpilor antirabici - anticorpii antirabici au fost determinaţi din serurile animalelor testate în intervale de timp specificate. Anticorpii antirabici au fost determinaţi pe baza testului FAVN (Cliquet and Barrat, 1996)

Numele, adresa, funcţia şi calificarea persoanei care a efectuat testarea:

MVDr. Vladimír Vrzal, CSc.

Născut: 26 noiembrie 1953

Educaţie: 1969 - 1973: Liceul Tehnic Agricol - profil veterinar, Kroměříž

1973 - 1979: Universitatea Veterinară, Brno

1. 4. 1979: Bioveta Ivanovice na Hané, practică

1979 - 1980: serviciul militar în cadrul serviciului veterinar de frontieră

1980 - 1987: controlor tehnic independent în cadrul Departamentului de control şi management al calităţii

1985 - 1990: studii de doctorat în domeniul ştiinţific epizootologie şi igienă veterinară

1987 - 1995: şeful Departamentului de control şi management al calităţii

1995 - 1998: director de producţie în cadrul societăţii Bioveta, s.r.o.

1998 - 2003: directorul secţiei de producţie şi dezvoltare a medicamentelor şi produselor biologice veterinare

2003-2007: directorul secţiei de inovare şi dezvoltare a produselor biologice

de la 01.01. 2007: director adjunct, manager de proiect în cadrul societăţii Bioveta, a.s.

Calitatea de membru în organizaţii profesionale:

Societatea Cehoslovacă pentru Microbiologie - din 1980

Societatea Ştiinţifică Cehoslovacă de Micologie - din 1980

Societatea Cehoslovacă de Imunologie - din 1981

Activitate profesională:

Publicaţii:

****

Translator your translation company
Cluj-Napoca, Bulevardul Eroilor nr. 45, ap. 1, tel: (+04) 0264-439277
Sighetu Marmaţiei, Str.Bogdan Vodă nr.5,ap.17, tel: (+04) 0262-31003; Braşov, Bdul. 15 Noiembrie nr. 76, tel. 0720.044.471
e-mail: office@translatorsrl.com ; www.translatorsrl.com

BIOVETA, a. s. Komenského 212, 683 23 Ivanovice na Hané, Czech Republic,
tel.: 420/517/363321-4 e-mail: comm@bioveta.cz

Autor sau coautor al unui număr de 149 de publicații de specialitate.

Certificate de autor:

Autor sau coautor al unui număr de 25 de brevete.

Rapoarte finale:

Autor sau coautor al unui număr de 23 de rapoarte finale ale produselor introduse în practică.

Specializare profesională: imunologie, virologie

MVDr. Vladimír Vrzal, CSc.

****

Cluj-Napoca, Bulevardul Eroilor nr. 45, ap. 1, tel: (+04) 0264-439277
Sighetu Marmaţiei, Str.Bogdan Vodă nr.5,ap.17, tel: (+04) 0262-31003; Braşov, Bdul. 15 Noiembrie nr. 76, tel. 0720.044.471
e-mail: office@translatorsrl.com ; www.translatorsrl.com

BIOVETA, a. s. Komenského 212, 683 23 Ivanovice na Hané, Czech Republic,
tel.: 420/517/363321-4 e-mail: comm@bioveta.cz

Testarea vaccinului LYSVULPEN la oi

Oaia nr.	Administrare orală LYSVULPEN	Clinică (180 zile)	Prelevare de sânge (IU/ml)				AUTOPSIE - IF			
			0 - iniț	*1 luni*	*3 luni*	*6 luni*	*cortex cerebral*	*cerebel*	*bulb rahidian*	*cornul lui Ammon*
1	$2,0 \times 10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	1,41	1,35	1,28	neg.	neg.	neg.	neg.
2	$2,0 \times 10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	2,60	2,33	2,05	neg.	neg.	neg.	neg.
3	$2,0 \times 10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	2,15	1,98	1,77	neg.	neg.	neg.	neg.
4	$2,0 \times 10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	1,66	1,58	1,36	neg.	neg.	neg.	neg.
5	$2,0 \times 10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	1,90	1,88	1,75	neg.	neg.	neg.	neg.
6	$2,0 \times 10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	0,93	0,90	0,81	neg.	neg.	neg.	neg.
7	$2,0 \times 10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	2,15	2,00	1,90	neg.	neg.	neg.	neg.

****
Translator your Translation company
Cluj-Napoca, Bulevardul Eroilor nr. 45, ap. 1, tel: (+04) 0264-439277
Sighetu Marmaţiei, Str.Bogdan Vodă nr.5,ap.17, tel: (+04) 0262-31003; Braşov, Bdul. 15 Noiembrie nr. 76, tel. 0720.044.471
e-mail: office@translatorsrl.com ; www.translatorsrl.com

BIOVETA, a. s. Komenského 212, 683 23 Ivanovice na Hané, Czech Republic,
tel.: 420/517/363321-4 e-mail: comm@bioveta.cz

8	2,0 x $10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	2,13	2,05	1,93	neg.	neg.	neg.	neg.
9	2,0 x $10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	1,52	1,40	1,33	neg.	neg.	neg.	neg.
10	2,0 x $10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	1,15	1,10	0,95	neg.	neg.	neg.	neg.
Medie		**neg.**	**0**	**1,76**	**1,657**	**1,513**	**neg.**	**neg.**	**neg.**	**neg.**

****
Translator your Translation company
Cluj-Napoca, Bulevardul Eroilor nr. 45, ap. 1, tel: (+04) 0264-439277
Sighetu Marmaţiei, Str.Bogdan Vodă nr.5,ap.17, tel: (+04) 0262-31003; Braşov, Bdul. 15 Noiembrie nr. 76, tel. 0720.044.471
e-mail: office@translatorsrl.com ; www.translatorsrl.com

BIOVETA, a. s. Komenského 212, 683 23 Ivanovice na Hané, Czech Republic,
tel.: 420/517/363321-4 e-mail: comm@bioveta.cz

III. NEŠKODNOST

Skot

OBSAH

A. ÚVOD

B. VŠEOBECNÉ POŽADAVKY

C. LABORATORNÍ TESTY

C.1. Neškodnost po aplikaci desetinásobné maximální doporučené dávky

A. ÚVOD

Tato část sumarizuje výsledky neškodnosti vakcíny Lysvulpen por. ad us. vet., obsahující atenuovaný vakcinační virus vztekliny kmene SAD Bern, po aplikaci tohoto veterinárního imunobiologického preparátu skotu.

B. VŠEOBECNÉ POŽADAVKY

1. Zkouška neškodnosti byla provedena u skotu.
2. Doporučená dávka byla aplikována za účelem provedení zkoušky neškodnosti.
   Zkouška neškodnosti byla provedena v souladu s Evropským lékopisem a doporučením WHO.
3. Pro účely testu neškodnosti byla připravena šarže v souladu s registrační dokumentací.

C. LABORATORNÍ TESTACE

Laboratorní testy byly provedeny v souladu s Evropským lékopisem, 01/2008:0746 "Rabies vaccine (live, oral) for foxes (Vaccinum rabiei perorale vivum ad vulpem) a doporučením WHO.

C.1. Neškodnost po aplikaci desetinásobné maximální doporučené dávky

Neškodnost po aplikaci desetinásobné maximální doporučené dávky u skotu

Souhrn:

Vakcína Lysvulpen por. ad us. vet. byla testována po podání desetinásobné maximální doporučené dávky u 10 ks skotu. Během 180 dní po aplikaci vakcíny Lysvulpen por. ad us. vet. nebyly zaznamenány žádné příznaky vztekliny u pokusných zvířat. Po uběhnutí pozorovací doby byla všechna pokusná zvířata utracena a virus vztekliny nebyl prokázán metodou přímé imunofluorescence v mozkové kůře, mozečku, prodloužené míše a v Amonově rohu. V žádném případě nebyla prokázána vzteklina u pokusných zvířat. Stanovení antirabických protilátek bylo v období 1, 2, 3 a 6 měsíců po aplikaci viru pozitivní.

Diskuse:

Skot může být necílovým druhem v přijímání návnad Lysvulpen por. ad us. vet. Obecně je skot středně vnímavý k onemocnění vzteklinou. To bylo prokázáno i ve vytvoření si protilátek po aplikaci vakcíny Lysvulpen por. ad us. vet. v průběhu 6 měsíců po její aplikaci. Též nebylo prokázáno onemocnění vzteklinou v průběhu pozorovací doby 180 dní a následným vyšetřením mozku na přítomnost vzteklinového antigenu nebyla laboratorně též vzteklina prokázána. Pozorovací doba 180 dní je dostatečná pro projevení se příznaků vztekliny u všech druhů zvířat i ptáků. Pro laboratorní diagnostiku vztekliny byl též použit vysoce citlivý a specifický test přímé imunofluorescence.

Závěr:

Vakcína Lysvulpen por. ad us. vet se prokázala být neškodná v desetinásobné maximální doporučené dávce aplikované per os skotu.Tento závěr je podložen výsledky klinického sledování pokusných zvířat po dobu 180 dní po aplikaci vakcíny Lysvulpen por. ad us. vet. a následným vyšetřením mozku pokusných zvířat na přítomnost viru vztekliny.

BIOVETA, a. s. Komenského 212, 683 23 Ivanovice na Hané, Czech Republic,
tel.: 420/517/363321-4 e-mail: comm@bioveta.cz

Seznam a charakteristika zvířat zahrnutých do zkoušky neškodnosti

(druh – Skot)

Pořadové číslo skotu	Ident. číslo skotu	Charakteristika zvířat			Poznámka
		věk	pohlaví	zdravotní kondice	
1	S1	3 měsíce	♀	dobrá	
2	S2	3 měsíce	♀	dobrá	
3	S3	3 měsíců	♂	dobrá	
4	S4	3 měsíce	♂	dobrá	
5	S5	3 měsíců	♀	dobrá	
6	S6	3 měsíce	♂	dobrá	
7	S7	3 měsíců	♀	dobrá	
8	S8	3 měsíce	♀	dobrá	
9	S9	1 rok	♂	dobrá	
10	S10	1 rok	♂	dobrá	

Testační protokol

a) **Popis užitých metod:**

a1) Monitorování a vyhodnocení nežádoucích reakcí

– pozorování nežádoucích reakcí a zaznamenávání nežádoucích reakcí, klinických symptomů spojených se vzteklinou – změna chování, změna hlasového projevu, paréza svalů, paralýza svalů, hromadění a vylučování slin, paralýza svalových skupin vedoucích ke smrti zvířete.

a2) "Post mortem" diagnostika vztekliny

– přímá imunofluorescence (Dean and Abelseth, 1973).

a3) Stanovení antirabických protilátek

– FAVN test – detekce antirabických protilátek (Cliquet and Barrat, 1996).

b) **Popis použitých nástrojů a zařízení:**

- injekční stříkačka 2 ml s aplikátorem
- imunofluorescenční mikroskop, podložní sklíčka
- pitevní nářadí
- lednička 2 – 8 °C, mraznička – 18 °C, hlubokomrazící pult – 80 °C
- termostat 37 °C s 5% CO_2
- umělohmotné destičky pro práci s tkáňovými kulturami
- pipety pro práci s tkáňovými kulturami

c) **Popis použitého materiálu:**

- notes na zaznamenávání denního klinického stavu zvířat
- testovaný materiál MSV Bio 10 + 1 v desetinásobku maximálního používaného vakcinačního titru
- konjugát antirabický
- standardy k provádění přímé imunofluorescence a FAVN testu

d) **Použití testovaných zvířat:**

d1) Druh	- skot
d2) Kategorie zvířat	- od 3 měsíců do 1 roku
d3) Původ zvířat	- zvířata z České republiky
d4) Identifikace zvířat	- ušní známky
d5) Počet zvířat	- 10 ks

d6) Podmínky pro držení a umístění zvířat - pokusná zvířata byla umístěna individuálně v boxech po 1 ks

d7) Krmení zvířat -zvířata dostávala krmení 3x denně, ráno, v poledne a večer. Strava spočívala ze speciálních krmných směsí pro skot těchto kategorií a lučního sena.

d8) Jméno vlastníka zvířat - Bioveta, a. s., se sídlem v Ivanovicích na Hané

d9) Jméno testovacího zařízení - Bioveta, a.s., se sídlem v Ivanovicích na Hané

e) **Aplikační dávka, způsob aplikace, aplikační schéma, teplotní monitoring a sledování klinických nežádoucích reakcí**

Aplikační dávka - 2,0 ml testovaného viru vztekliny

Způsob aplikace - per os, uměle, za pomoci umělohmotné stříkačky s gumovým nástavcem

Aplikační schéma - testovaný virus byl aplikován umělým způsobem jednorázově

Pozorování nežádoucích reakcí - pokusná zvířata byla sledována denně a byly zaznamenávány všechny neobvyklé či nežádoucí reakce zvířat se zaměřením na přítomnost onemocnění vzteklinou.

"Post mortem" diagnostika vztekliny - vzteklina byla diagnostikována z mozkové kůry, mozečku, prodloužené míchy a Amonova rohu metodou přímé imunofluorescence (Dean and Abelseth, 1973).

Stanovení antirabických protilátek - antirabické protilátky byly stanovovány ze sér testovaných zvířat v stanovených intervalech. Antirabické protilátky byly stanovovány metodou FAVN testu (Cliquet and Barrat, 1996)

Jméno, adresa, pozice a kvalifikace zkoušející osoby:

MVDr. Vladimír Vrzal, CSc.

Narozen: 26. listopadu 1953

Vzdělání: 1969 - 1973: Střední zemědělská technická škola - obor veterinární, Kroměříž
1973 - 1979: Vysoká škola veterinární, Brno
1. 4. 1979: Bioveta Ivanovice na Hané, nástupní praxe
1979 - 1980: vojenská prezenční služba u veterinární služby pohraniční stráže
1980 - 1987: samostatný technický kontrolor Útvaru kontroly a řízení jakosti

1985 - 1990: kandidátské disertační studium vědního oboru epizootologie a zoohygiena

1987 - 1995: vedoucí Útvaru kontroly a řízení jakosti

1995 - 1998: výrobní ředitel Biovety, s.r.o.

1998 - 2003: ředitel sekce výroby a vývoje veterinárních biopreparátů a léčiv

2003-2007: ředitel sekce inovace a vývoje biologických přípravků

od 1.1. 2007: zástupce ředitele společnosti, projekt manažer, společnost Bioveta, a.s.

Členství v odborných organizacích:

Československá společnost mikrobiologická - od r. 1980

Československá vědecká společnost pro mykologii - od r. 1980

Československá imunologická společnost - od r. 1981

Odborná činnost:

Publikace:

Autor nebo spoluautor celkem 149 odborných publikací.

Autorská osvědčení:

Autor nebo spoluautor 25 patentů.

Závěrečné oponentní zprávy:

Autor nebo spoluautor 23 závěrečných zpráv přípravků zavedených do praxe.

Odborná specializace: imunologie, virologie

MVDr. Vladimír Vrzal, CSc.

BIOVETA, a. s. Komenského 212, 683 23 Ivanovice na Hané, Czech Republic,
tel.: 420/517/363321-4 e-mail: comm@bioveta.cz

Ověření vakcíny LYSVULPEN u skotu

Skot č.	Aplikace LYSVULPENU per orálně	Klinika (180 dní)	Odběry krve (IU/ml)				PITVA - IF			
			0 - inic	*1 měs.*	*3 měs.*	*6 měs.*	*mozková kůra*	*mozeček*	*prodl. mícha*	*Amon. roh*
1	2,0 x $10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	0,99	0,85	0,77	neg.	neg.	neg.	neg.
2	2,0 x $10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	1,15	1,05	0,95	neg.	neg.	neg.	neg.
3	2,0 x $10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	0,65	0,77	0,60	neg.	neg.	neg.	neg.
4	2,0 x $10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	1,21	1,19	1,10	neg.	neg.	neg.	neg.
5	2,0 x $10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	1,17	1,10	1,00	neg.	neg.	neg.	neg.
6	2,0 x $10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	0,88	0,93	0,90	neg.	neg.	neg.	neg.
7	2,0 x $10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	1,35	1,15	1,09	neg.	neg.	neg.	neg.
8	2,0 x $10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	1,45	1,22	1,19	neg.	neg.	neg.	neg.
9	2,0 x $10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	0,95	0,90	0,88	neg.	neg.	neg.	neg.
10	2,0 x $10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	1,10	1,05	0,95	neg.	neg.	neg.	neg.
Průměr		**neg.**	**0**	**1,09**	**1,021**	**0,943**	**neg.**	**neg.**	**neg.**	**neg.**

BIOVETA, a. s. Komenského 212, 683 23 Ivanovice na Hané, Czech Republic,
tel.: 420/517/363321-4 e-mail: comm@bioveta.cz

III. INOCUITATE

Bovine

****

Translator
your translation company

Cluj-Napoca, Bulevardul Eroilor nr. 45, ap. 1, tel: (+04) 0264-439277
Sighetu Marmaţiei, Str.Bogdan Vodă nr.5,ap.17, tel: (+04) 0262-31003; Braşov, Bdul. 15 Noiembrie nr. 76, tel. 0720.044.471
e-mail: office@translatorsrl.com ; www.translatorsrl.com

BIOVETA, a. s. Komenského 212, 683 23 Ivanovice na Hané, Czech Republic,
tel.: 420/517/363321-4 e-mail: comm@bioveta.cz

CUPRINS

A. INTRODUCERE

B. CERINȚE GENERALE

C. TESTE DE LABORATOR

C.1. Inocuitatea în urma administrării unei doze de 10 ori mai mari decât doza maximă recomandată

****

Translator your translation company

Cluj-Napoca, Bulevardul Eroilor nr. 45, ap. 1, tel: (+04) 0264-439277
Sighetu Marmației, Str.Bogdan Vodă nr.5,ap.17, tel: (+04) 0262-31003; Brașov, Bdul. 15 Noiembrie nr. 76, tel. 0720.044.471
e-mail: office@translatorsrl.com ; www.translatorsrl.com

BIOVETA, a. s. Komenského 212, 683 23 Ivanovice na Hané, Czech Republic,
tel.: 420/517/363321-4 e-mail: comm@bioveta.cz

A. INTRODUCERE

Această secţiune sumarizează rezultatele inocuităţii vaccinului Lysvulpen por. ad us. vet., care conţine virusul vaccinului atenuat contra rabiei din tulpina SAD Bern, după administrarea acestui preparat veterinar imunobiologic bovinelor.

B. CERINŢE GENERALE

1. Testul de inocuitate a fost efectuat la bovine.
2. Doza recomandată a fost administrată în vederea efectuării testului de inocuitate.
   Testul de inocuitate a fost efectuat în conformitate cu Farmacopeea Europeană şi recomandările WHO.
3. În scopurile efectuării testului de inocuitate a fost pregătit un lot în conformitate cu documentaţia de înregistrare.

C. TESTE DE LABORATOR

Testele de laborator au fost efectuate în conformitate cu Farmacopeea Europeană 01/2008:0746 "Rabies vaccine (live, oral) for foxes (Vaccinum rabiei perorale vivum ad vulpem) şi în conformitate cu recomandările WHO.

****
Translator your translation company
Cluj-Napoca, Bulevardul Eroilor nr. 45, ap. 1, tel: (+04) 0264-439277
Sighetu Marmaţiei, Str.Bogdan Vodă nr.5,ap.17, tel: (+04) 0262-31003; Braşov, Bdul. 15 Noiembrie nr. 76, tel. 0720.044.471
e-mail: office@translatorsrl.com ; www.translatorsrl.com

BIOVETA, a. s. Komenského 212, 683 23 Ivanovice na Hané, Czech Republic,
tel.: 420/517/363321-4 e-mail: comm@bioveta.cz

C.1. Inocuitatea în urma administrării unei doze de 10 ori mai mari decât doza maximă recomandată

Inocuitatea în urma administrării unei doze de 10 ori mai mari decât doza maximă recomandată la bovine

Rezumat:

Vaccinul Lysvulpen por. ad us. vet. a fost testat în urma administrării unei doze de 10 ori mai mari decât doza maximă recomandată la 10 bovine. După 180 de zile de la administrarea vaccinului Lysvulpen por. ad us. vet. nu au fost înregistrate simptome de rabie la animalele experimentale. După încheierea perioadei de observaţie, toate animalele experimentale au fost sacrificate, iar virusul rabiei nu a fost detectat prin metoda imunofluorescenţei directe în cortexul cerebral, în cerebel, în bulbul rahidian sau în cornul lui Ammon. Rabia nu a fost detectată la niciunul dintre animalele testate. Determinarea anticorpilor antirabici a fost pozitivă în perioada de 1, 2, 3 şi 6 luni de la administrarea virusului.

Analiză:

Bovinele pot fi o specie nevizată în consumarea momelii Lysvulpen por. ad us. vet. În general, bovinele sunt sensibile moderat la infectarea cu rabie. Acest lucru a fost demonstrat şi prin crearea de anticorpi în urma administrării vaccinului Lysvulpen por. ad us. vet. pe parcursul a 6 luni de la administrarea acestuia. Infectarea cu rabie nu a fost detectată nici în perioada de observaţie de 180 de zile, nici la examinarea creierului în vederea identificării antigenului rabic. Perioada de observare de 180 de zile este suficientă pentru manifestarea simptomelor de rabie la diferite animale şi păsări. La diagnosticarea de laborator a rabiei a fost utilizat, de asemenea, un test extrem de sensibil şi specific de imunofluorescenţă directă.

****

Translator your translation company

Cluj-Napoca, Bulevardul Eroilor nr. 45, ap. 1, tel: (+04) 0264-439277
Sighetu Marmaţiei, Str.Bogdan Vodă nr.5,ap.17, tel: (+04) 0262-31003; Braşov, Bdul. 15 Noiembrie nr. 76, tel. 0720.044.471
e-mail: office@translatorsrl.com ; www.translatorsrl.com

BIOVETA, a. s. Komenského 212, 683 23 Ivanovice na Hané, Czech Republic,
tel.: 420/517/363321-4 e-mail: comm@bioveta.cz

Concluzie:

Vaccinul Lysvulpen por. ad us. vet s-a dovedit a fi inofensiv la administrarea a unei doze de 10 ori mai mari decât doza maximă recomandată administrate oral la bovine Această concluzie este susţinută de rezultatele monitorizării clinice a animalelor experimentale pe o perioadă de 180 de zile în urma administrării vaccinului Lysvulpen por. ad us. vet. şi de examinarea ulterioară a animalelor experimentale în vederea detectării prezenţei virusului rabiei.

Translator your translation company
Cluj-Napoca, Bulevardul Eroilor nr. 45, ap. 1, tel: (+04) 0264-439277
Sighetu Marmaţiei, Str.Bogdan Vodă nr.5,ap.17, tel: (+04) 0262-31003; Braşov, Bdul. 15 Noiembrie nr. 76, tel. 0720.044.471
e-mail: office@translatorsrl.com ; www.translatorsrl.com

BIOVETA, a. s. Komenského 212, 683 23 Ivanovice na Hané, Czech Republic,
tel.: 420/517/363321-4 e-mail: comm@bioveta.cz

Lista și caracteristica animalelor supuse testului de inocuitate

(specie – Bovine)

Nr. ord. bovină	Nr. de identificare bovină	Caracteristica animalelor			Notă
		vârstă	sex	starea de sănătate	
1	B1	3 luni	♀	bună	
2	B2	3 luni	♀	bună	
3	B3	3 luni	♂	bună	
4	B4	3 luni	♂	bună	
5	B5	3 luni	♀	bună	
6	B6	3 luni	♂	bună	
7	B7	3 luni	♀	bună	
8	B8	3 luni	♀	bună	
9	B9	1 an	♂	bună	
10	B10	1 an	♂	bună	

****
Translator your translation company
Cluj-Napoca, Bulevardul Eroilor nr. 45, ap. 1, tel: (+04) 0264-439277
Sighetu Marmației, Str.Bogdan Vodă nr.5,ap.17, tel: (+04) 0262-31003; Brașov, Bdul. 15 Noiembrie nr. 76, tel. 0720.044.471
e-mail: office@translatorsrl.com ; www.translatorsrl.com

BIOVETA, a. s. Komenského 212, 683 23 Ivanovice na Hané, Czech Republic,
tel.: 420/517/363321-4 e-mail: comm@bioveta.cz

Protocolul de testare

a) Descrierea metodelor utilizate:

a1) Monitorizarea şi evaluarea reacţiilor adverse

- observarea şi înregistrarea reacţiilor adverse, a simptomelor clinice asociate cu rabia - schimbări în comportament, schimbări în expresia vocală, pareza musculară, paralizia muşchilor, acumularea şi secreţia de salivă, paralizia grupelor de muşchi care duce la moartea animalului.

a2) Diagnosticarea "post mortem" a rabiei

– imunofluorescenţă directă (Dean and Abelseth, 1973).

a3) Determinarea anticorpilor antirabici

– test FAVN – detectarea anticorpilor antirabici (Cliquet and Barrat, 1996).

b) <u>Descrierea instrumentelor şi echipamentelor utilizate</u>:

- seringă 2 ml cu aplicator
- microscop pentru imunofluorescenţă, lamelă de analiză
- instrumente de autopsie
- frigider 2 – 8 °C, congelator – 18 °C, unitate de congelare – 80 °C
- termostat 37 °C cu 5% CO_2
- lamele din PVC pentru culturi de ţesuturi
- pipete pentru manipularea ţesuturilor

c) <u>Descrierea materialelor utilizate</u>:

- carnet de notiţe pentru înregistrarea zilnică a stării clinice a animalelor
- materialul testat MSV Bio 10 + 1 într-o doză de vaccin de zece ori mai mare decât doza maximă recomandată
- conjugat antirabic

****
Translator your translation company
Cluj-Napoca, Bulevardul Eroilor nr. 45, ap. 1, tel: (+04) 0264-439277
Sighetu Marmaţiei, Str.Bogdan Vodă nr.5,ap.17, tel: (+04) 0262-31003; Braşov, Bdul. 15 Noiembrie nr. 76, tel. 0720.044.471
e-mail: office@translatorsrl.com ; www.translatorsrl.com

BIOVETA, a. s. Komenského 212, 683 23 Ivanovice na Hané, Czech Republic,
tel.: 420/517/363321-4 e-mail: comm@bioveta.cz

- standarde pentru efectuarea testului de imunofluorescență directă și a testului FAVN

d) Utilizarea animalelor testate:

d1) Specie - bovine

d2) Categoria animalelor - de la 3 luni la un an

d3) Originea animalelor - animale din Republica Cehă

d4) Identificarea animalelor - crotalii

d5) Numărul de animale - 10 buc.

d6) Condiții de deținere și adăpostire a animalelor - animalele experimentale au fost adăpostite individual, câte unul într-o boxă

d7) Hrănirea animalelor - animalele au primit hrană de 3x pe zi, dimineața, la prânz și seara. Hrana a constat în amestecuri de furaje speciale pentru bovine din această categorie și fân.

d8) Denumirea proprietarului de animale - Bioveta, a. s., cu sediul în Ivanovice na Hané

d9) Denumirea echipamentului de testare - Bioveta, a.s., cu sediul în Ivanovice na Hané

e) Doza administrată, modul de administrare, schema de administrare, monitorizarea temperaturii și a reacțiilor clinice adverse

Doza administrată - 2,0 ml de virus de rabie testat

Modul de administrare - oral, artificial, cu ajutorul unei seringi PVC cu duză de cauciuc

Schema de administrare - virusul testat a fost administrat în mod artificial o singură dată

Monitorizarea reacțiilor adverse - animalele experimentale au fost monitorizate zilnic și s-au înregistrat toate reacțiile neobișnuite sau nedorite ale animalelor - avându-se în vedere prezența rabiei.

Diagnosticarea "post mortem"a rabiei - rabia a fost examinată în cortexul cerebral, cerebel, bulbul rahidian, și cornul lui Ammon prin metoda imunofluorescenței directe (Dean and Abelseth, 1973).

****
Translator your translation company
Cluj-Napoca, Bulevardul Eroilor nr. 45, ap. 1, tel: (+04) 0264-439277
Sighetu Marmației, Str.Bogdan Vodă nr.5,ap.17, tel: (+04) 0262-31003; Brașov, Bdul. 15 Noiembrie nr. 76, tel. 0720.044.471
e-mail: office@translatorsrl.com ; www.translatorsrl.com

BIOVETA, a. s. Komenského 212, 683 23 Ivanovice na Hané, Czech Republic,
tel.: 420/517/363321-4 e-mail: comm@bioveta.cz

Determinarea anticorpilor antirabici - anticorpii antirabici au fost determinaţi din serurile animalelor testate în intervale de timp specificate. Anticorpii antirabici au fost determinaţi pe baza testului FAVN (Cliquet and Barrat, 1996)

Numele, adresa, funcţia şi calificarea persoanei care a efectuat testarea:

MVDr. Vladimír Vrzal, CSc.

Născut: 26 noiembrie 1953

Educaţie: 1969 - 1973: Liceul Tehnic Agricol - profil veterinar, Kroměříž

1973 - 1979: Universitatea Veterinară, Brno

1. 4. 1979: Bioveta Ivanovice na Hané, practică

1979 - 1980: serviciul militar în cadrul serviciului veterinar de frontieră

1980 - 1987: controlor tehnic independent în cadrul Departamentului de control şi management al calităţii

1985 - 1990: studii de doctorat în domeniul ştiinţific epizootologie şi igienă veterinară

1987 - 1995: şeful Departamentului de control şi management al calităţii

1995 - 1998: director de producţie în cadrul societăţii Bioveta, s.r.o.

1998 - 2003: directorul secţiei de producţie şi dezvoltare a medicamentelor şi produselor biologice veterinare

2003-2007: directorul secţiei de inovare şi dezvoltare a produselor biologice

de la 01.01. 2007: director adjunct, manager de proiect în cadrul societăţii Bioveta, a.s.

Calitatea de membru în organizaţii profesionale:

Societatea Cehoslovacă pentru Microbiologie - din 1980

Societatea Ştiinţifică Cehoslovacă de Micologie - din 1980

Societatea Cehoslovacă de Imunologie - din 1981

Activitate profesională:

Publicaţii:

****

Translator your translation company

Cluj-Napoca, Bulevardul Eroilor nr. 45, ap. 1, tel: (+04) 0264-439277
Sighetu Marmaţiei, Str.Bogdan Vodă nr.5,ap.17, tel: (+04) 0262-31003; Braşov, Bdul. 15 Noiembrie nr. 76, tel. 0720.044.471
e-mail: office@translatorsrl.com ; www.translatorsrl.com

BIOVETA, a. s. Komenského 212, 683 23 Ivanovice na Hané, Czech Republic,
tel.: 420/517/363321-4 e-mail: comm@bioveta.cz

Autor sau coautor al unui număr de 149 de publicaţii de specialitate.

Certificate de autor:

Autor sau coautor al unui număr de 25 de brevete.

Rapoarte finale:

Autor sau coautor al unui număr de 23 de rapoarte finale ale produselor introduse în practică.

Specializare profesională: imunologie, virologie

MVDr. Vladimír Vrzal, CSc.

****

Translator
your translation company

Cluj-Napoca, Bulevardul Eroilor nr. 45, ap. 1, tel: (+04) 0264-439277
Sighetu Marmaţiei, Str.Bogdan Vodă nr.5,ap.17, tel: (+04) 0262-31003; Braşov, Bdul. 15 Noiembrie nr. 76, tel. 0720.044.471
e-mail: office@translatorsrl.com ; www.translatorsrl.com

Traducere din limba cehă
****

BIOVETA, a. s. Komenského 212, 683 23 Ivanovice na Hané, Czech Republic,
tel.: 420/517/363321-4 e-mail: comm@bioveta.cz

Testarea vaccinului LYSVULPEN la bovine

Bovina nr.	Administrare orală LYSVULPEN	Clinică (180 zile)	Prelevare de sânge (IU/ml)				AUTOPSIE - IF			
			0 - iniț	*1 luni*	*3 luni*	*6 luni*	*cortex cerebral*	*cerebel*	*bulb rahidian*	*cornul lui Ammon*
1	$2,0 \times 10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	0,99	0,85	0,77	neg.	neg.	neg.	neg.
2	$2,0 \times 10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	1,15	1,05	0,95	neg.	neg.	neg.	neg.
3	$2,0 \times 10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	0,65	0,77	0,60	neg.	neg.	neg.	neg.
4	$2,0 \times 10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	1,21	1,19	1,10	neg.	neg.	neg.	neg.
5	$2,0 \times 10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	1,17	1,10	1,00	neg.	neg.	neg.	neg.
6	$2,0 \times 10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	0,88	0,93	0,90	neg.	neg.	neg.	neg.
7	$2,0 \times 10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	1,35	1,15	1,09	neg.	neg.	neg.	neg.

****

Translator your translation company
Cluj-Napoca, Bulevardul Eroilor nr. 45, ap. 1, tel: (+04) 0264-439277
Sighetu Marmaţiei, Str.Bogdan Vodă nr.5,ap.17, tel: (+04) 0262-31003; Braşov, Bdul. 15 Noiembrie nr. 76, tel. 0720.044.471
e-mail: office@translatorsrl.com ; www.translatorsrl.com

BIOVETA, a. s. Komenského 212, 683 23 Ivanovice na Hané, Czech Republic,
tel.: 420/517/363321-4 e-mail: comm@bioveta.cz

8	2,0 x $10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	1,45	1,22	1,19	neg.	neg.	neg.	neg.
9	2,0 x $10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	0,95	0,90	0,88	neg.	neg.	neg.	neg.
10	2,0 x $10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	1,10	1,05	0,95	neg.	neg.	neg.	neg.
Medie		**neg.**	**0**	**1,09**	**1,021**	**0,943**	**neg.**	**neg.**	**neg.**	**neg.**

****

Translator your translation company
Cluj-Napoca, Bulevardul Eroilor nr. 45, ap. 1, tel: (+04) 0264-439277
Sighetu Marmaţiei, Str.Bogdan Vodă nr.5,ap.17, tel: (+04) 0262-31003; Braşov, Bdul. 15 Noiembrie nr. 76, tel. 0720.044.471
e-mail: office@translatorsrl.com ; www.translatorsrl.com

BIOVETA, a. s. Komenského 212, 683 23 Ivanovice na Hané, Czech Republic,
tel.: 420/517/363321-4 e-mail: comm@bioveta.cz

III. NEŠKODNOST

Koně

OBSAH

A. ÚVOD

B. VŠEOBECNÉ POŽADAVKY

C. LABORATORNÍ TESTY

C.1. Neškodnost po aplikaci desetinásobné maximální doporučené dávky

A. ÚVOD

Tato část sumarizuje výsledky neškodnosti vakcíny Lysvulpen por. ad us. vet., obsahující atenuovaný vakcinační virus vztekliny kmene SAD Bern, po aplikaci tohoto veterinárního imunobiologického preparátu koním.

B. VŠEOBECNÉ POŽADAVKY

1. Zkouška neškodnosti byla provedena u koní.
2. Doporučená dávka byla aplikována za účelem provedení zkoušky neškodnosti.
   Zkouška neškodnosti byla provedena v souladu s Evropským lékopisem a doporučením WHO.
3. Pro účely testu neškodnosti byla připravena šarže v souladu s registrační dokumentací.

C. LABORATORNÍ TESTACE

Laboratorní testy byly provedeny v souladu s Evropským lékopisem, 01/2008:0746 "Rabies vaccine (live, oral) for foxes (Vaccinum rabiei perorale vivum ad vulpem) a doporučením WHO.

C.1. Neškodnost po aplikaci desetinásobné maximální doporučené dávky

Neškodnost po aplikaci desetinásobné maximální doporučené dávky u koní

Souhrn:

Vakcína Lysvulpen por. ad us. vet. byla testována po podání desetinásobné maximální doporučené dávky u 10 ks koní. Během 180 dní po aplikaci vakcíny Lysvulpen por. ad us. vet. nebyly zaznamenány žádné příznaky vztekliny u pokusných zvířat. Po uběhnutí pozorovací doby byla všechna pokusná zvířata utracena a virus vztekliny nebyl prokázán metodou přímé imunofluorescence v mozkové kůře, mozečku, prodloužené míše a v Amonově rohu. V žádném případě nebyla prokázána vzteklina u pokusných zvířat. Stanovení antirabických protilátek bylo v období 1, 2, 3 a 6 měsíců po aplikaci viru pozitivní.

Diskuse:

Koně mohou být necílovým druhem v přijímání návnad Lysvulpen por. ad us. vet. Obecně jsou koně středně vnímaví k onemocnění vzteklinou. To bylo prokázáno i ve vytvoření si protilátek po aplikaci vakcíny Lysvulpen por. ad us. vet. v průběhu 6 měsíců po její aplikaci. Též nebylo prokázáno onemocnění vzteklinou v průběhu pozorovací doby 180 dní a následným vyšetřením mozku na přítomnost vzteklinového antigenu nebyla laboratorně též vzteklina prokázána. Pozorovací doba 180 dní je dostatečná pro projevení se příznaků vztekliny u všech druhů zvířat i ptáků. Pro laboratorní diagnostiku vztekliny byl též použit vysoce citlivý a specifický test přímé imunofluorescence.

Závěr:

Vakcína Lysvulpen por. ad us. vet se prokázala být neškodná v desetinásobné maximální doporučené dávce aplikované per os koním. Tento závěr je podložen výsledky klinického sledování pokusných zvířat po dobu 180 dní po aplikaci vakcíny Lysvulpen por. ad us. vet. a následným vyšetřením mozku pokusných zvířat na přítomnost viru vztekliny.

BIOVETA, a. s. Komenského 212, 683 23 Ivanovice na Hané, Czech Republic,
tel.: 420/517/363321-4 e-mail: comm@bioveta.cz

Seznam a charakteristika zvířat zahrnutých do zkoušky neškodnosti

(druh – koně)

Pořadové číslo koně	Ident. číslo koně	Charakteristika zvířat			Poznámka
		věk	pohlaví	zdravotní kondice	
1	K1	3 měsíce	♂	dobrá	
2	K2	3 měsíce	♀	dobrá	
3	K3	3 měsíců	♂	dobrá	
4	K4	3 měsíce	♂	dobrá	
5	K5	3 měsíců	♀	dobrá	
6	K6	3 měsíce	♂	dobrá	
7	K7	3 měsíců	♀	dobrá	
8	K8	3 měsíce	♀	dobrá	
9	K9	1 rok	♂	dobrá	
10	K10	1 rok	♀	dobrá	

Testační protokol

a) **Popis užitých metod:**

a1) Monitorování a vyhodnocení nežádoucích reakcí

– pozorování nežádoucích reakcí a zaznamenávání nežádoucích reakcí, klinických symptomů spojených se vzteklinou – změna chování, změna hlasového projevu, paréza svalů, paralýza svalů, hromadění a vylučování slin, paralýza svalových skupin vedoucích ke smrti zvířete.

a2) "Post mortem" diagnostika vztekliny

– přímá imunofluorescence (Dean and Abelseth, 1973).

a3) Stanovení antirabických protilátek

– FAVN test – detekce antirabických protilátek (Cliquet and Barrat, 1996).

b) **Popis použitých nástrojů a zařízení:**

- injekční stříkačka 2 ml s aplikátorem
- imunofluorescenční mikroskop, podložní sklíčka
- pitevní nářadí
- lednička 2 – 8 °C, mraznička – 18 °C, hlubokomrazící pult – 80 °C
- termostat 37 °C s 5% CO_2
- umělohmotné destičky pro práci s tkáňovými kulturami
- pipety pro práci s tkáňovými kulturami

c) **Popis použitého materiálu:**

- notes na zaznamenávání denního klinického stavu zvířat
- testovaný materiál MSV Bio 10 + 1 v desetinásobku maximálního používaného vakcinačního titru
- konjugát antirabický
- standardy k provádění přímé imunofluorescence a FAVN testu

d) **Použití testovaných zvířat:**

d1) Druh	- koně
d2) Kategorie zvířat	- od 3 měsíců do 1 roku
d3) Původ zvířat	- zvířata z České republiky
d4) Identifikace zvířat	- individuální ustájení, tetování
d5) Počet zvířat	- 10 ks

d6) Podmínky pro držení a umístění zvířat - pokusná zvířata byla umístěna individuálně v boxech po 1 ks

d7) Krmení zvířat -zvířata dostávala krmení 3x denně, ráno, v poledne a večer. Strava spočívala ze speciálních krmných směsí pro koně těchto kategorií a lučního sena.

d8) Jméno vlastníka zvířat - Bioveta, a. s., se sídlem v Ivanovicích na Hané

d9) Jméno testovacího zařízení - Bioveta, a.s., se sídlem v Ivanovicích na Hané

e) **Aplikační dávka, způsob aplikace, aplikační schéma, teplotní monitoring a sledování klinických nežádoucích reakcí**

Aplikační dávka - 2,0 ml testovaného viru vztekliny

Způsob aplikace - per os, uměle, za pomoci umělohmotné stříkačky s gumovým nástavcem

Aplikační schéma - testovaný virus byl aplikován umělým způsobem jednorázově

Pozorování nežádoucích reakcí - pokusná zvířata byla sledována denně a byly zaznamenávány všechny neobvyklé či nežádoucí reakce zvířat se zaměřením na přítomnost onemocnění vzteklinou.

"Post mortem" diagnostika vztekliny - vzteklina byla diagnostikována z mozkové kůry, mozečku, prodloužené míchy a Amonova rohu metodou přímé imunofluorescence (Dean and Abelseth, 1973).

Stanovení antirabických protilátek - antirabické protilátky byly stanovovány ze sér testovaných zvířat v stanovených intervalech. Antirabické protilátky byly stanovovány metodou FAVN testu (Cliquet and Barrat, 1996)

Jméno, adresa, pozice a kvalifikace zkoušející osoby:

MVDr. Vladimír Vrzal, CSc.

Narozen: 26. listopadu 1953

Vzdělání: 1969 - 1973: Střední zemědělská technická škola - obor veterinární, Kroměříž
1973 - 1979: Vysoká škola veterinární, Brno
1. 4. 1979: Bioveta Ivanovice na Hané, nástupní praxe
1979 - 1980: vojenská prezenční služba u veterinární služby pohraniční stráže
1980 - 1987: samostatný technický kontrolor Útvaru kontroly a řízení jakosti

1985 - 1990: kandidátské disertační studium vědního oboru epizootologie a zoohygiena

1987 - 1995: vedoucí Útvaru kontroly a řízení jakosti

1995 - 1998: výrobní ředitel Biovety, s.r.o.

1998 - 2003: ředitel sekce výroby a vývoje veterinárních biopreparátů a léčiv

2003-2007: ředitel sekce inovace a vývoje biologických přípravků

od 1.1. 2007: zástupce ředitele společnosti, projekt manažer, společnost Bioveta, a.s.

Členství v odborných organizacích:

Československá společnost mikrobiologická - od r. 1980

Československá vědecká společnost pro mykologii - od r. 1980

Československá imunologická společnost - od r. 1981

Odborná činnost:

Publikace:

Autor nebo spoluautor celkem 149 odborných publikací.

Autorská osvědčení:

Autor nebo spoluautor 25 patentů.

Závěrečné oponentní zprávy:

Autor nebo spoluautor 23 závěrečných zpráv přípravků zavedených do praxe.

Odborná specializace: imunologie, virologie

MVDr. Vladimír Vrzal, CSc.

BIOVETA, a. s. Komenského 212, 683 23 Ivanovice na Hané, Czech Republic,
tel.: 420/517/363321-4 e-mail: comm@bioveta.cz

Ověření vakcíny LYSVULPEN u koní

Kůň č.	Aplikace LYSVULPENU per orálně	Klinika (180 dní)	Odběry krve (IU/ml)				PITVA - IF			
			0 - inic	*1 měs.*	*3 měs.*	*6 měs.*	*mozková kůra*	*mozeček*	*prodl. mícha*	*Amon. roh*
1	2,0 x $10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	0,95	0,89	0,81	neg.	neg.	neg.	neg.
2	2,0 x $10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	1,21	1,19	1,15	neg.	neg.	neg.	neg.
3	2,0 x $10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	0,95	0,90	0,83	neg.	neg.	neg.	neg.
4	2,0 x $10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	1,55	1,39	1,25	neg.	neg.	neg.	neg.
5	2,0 x $10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	1,41	1,30	1,25	neg.	neg.	neg.	neg.
6	2,0 x $10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	0,95	0,88	0,75	neg.	neg.	neg.	neg.
7	2,0 x $10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	1,41	1,19	1,15	neg.	neg.	neg.	neg.
8	2,0 x $10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	1,35	1,28	1,16	neg.	neg.	neg.	neg.
9	2,0 x $10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	0,95	0,88	0,80	neg.	neg.	neg.	neg.
10	2,0 x $10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	0,90	0,85	0,83	neg.	neg.	neg.	neg.
Průměr		**neg.**	**0**	**1,163**	**1,075**	**0,998**	**neg.**	**neg.**	**neg.**	**neg.**

BIOVETA, a. s. Komenského 212, 683 23 Ivanovice na Hané, Czech Republic,
tel.: 420/517/363321-4 e-mail: comm@bioveta.cz

III. INOCUITATE

Cai

****

Translator
your translation company

Cluj-Napoca, Bulevardul Eroilor nr. 45, ap. 1, tel: (+04) 0264-439277
Sighetu Marmaţiei, Str.Bogdan Vodă nr.5,ap.17, tel: (+04) 0262-31003; Braşov, Bdul. 15 Noiembrie nr. 76, tel. 0720.044.471
e-mail: office@translatorsrl.com ; www.translatorsrl.com

BIOVETA, a. s. Komenského 212, 683 23 Ivanovice na Hané, Czech Republic,
tel.: 420/517/363321-4 e-mail: comm@bioveta.cz

CUPRINS

A. INTRODUCERE

B. CERINȚE GENERALE

C. TESTE DE LABORATOR

C.1. Inocuitatea în urma administrării unei doze de 10 ori mai mari decât doza maximă recomandată

****

Translator your translation company

Cluj-Napoca, Bulevardul Eroilor nr. 45, ap. 1, tel: (+04) 0264-439277
Sighetu Marmaţiei, Str.Bogdan Vodă nr.5,ap.17, tel: (+04) 0262-31003; Braşov, Bdul. 15 Noiembrie nr. 76, tel. 0720.044.471
e-mail: office@translatorsrl.com ; www.translatorsrl.com

BIOVETA, a. s. Komenského 212, 683 23 Ivanovice na Hané, Czech Republic,
tel.: 420/517/363321-4 e-mail: comm@bioveta.cz

A. INTRODUCERE

Această secţiune sumarizează rezultatele inocuităţii vaccinului Lysvulpen por. ad us. vet., care conţine virusul vaccinului atenuat contra rabiei din tulpina SAD Bern, după administrarea acestui preparat veterinar imunobiologic cailor.

B. CERINŢE GENERALE

1. Testul de inocuitate a fost efectuat la cai.
2. Doza recomandată a fost administrată în vederea efectuării testului de inocuitate.
   Testul de inocuitate a fost efectuat în conformitate cu Farmacopeea Europeană şi recomandările WHO.
3. În scopurile efectuării testului de inocuitate a fost pregătit un lot în conformitate cu documentaţia de înregistrare.

C. TESTE DE LABORATOR

Testele de laborator au fost efectuate în conformitate cu Farmacopeea Europeană 01/2008:0746 "Rabies vaccine (live, oral) for foxes (Vaccinum rabiei perorale vivum ad vulpem) şi în conformitate cu recomandările WHO.

****
Translator your translation company
Cluj-Napoca, Bulevardul Eroilor nr. 45, ap. 1, tel: (+04) 0264-439277
Sighetu Marmaţiei, Str.Bogdan Vodă nr.5,ap.17, tel: (+04) 0262-31003; Braşov, Bdul. 15 Noiembrie nr. 76, tel. 0720.044.471
e-mail: office@translatorsrl.com ; www.translatorsrl.com

BIOVETA, a. s. Komenského 212, 683 23 Ivanovice na Hané, Czech Republic,
tel.: 420/517/363321-4 e-mail: comm@bioveta.cz

****

Cluj-Napoca, Bulevardul Eroilor nr. 45, ap. 1, tel: (+04) 0264-439277
Sighetu Marmaţiei, Str.Bogdan Vodă nr.5,ap.17, tel: (+04) 0262-31003; Braşov, Bdul. 15 Noiembrie nr. 76, tel. 0720.044.471
e-mail: office@translatorsrl.com ; www.translatorsrl.com

BIOVETA, a. s. Komenského 212, 683 23 Ivanovice na Hané, Czech Republic,
tel.: 420/517/363321-4 e-mail: comm@bioveta.cz

C.1. Inocuitatea în urma administrării unei doze de 10 ori mai mari decât doza maximă recomandată

Inocuitatea în urma administrării unei doze de 10 ori mai mari decât doza maximă recomandată la cai

Rezumat:

Vaccinul Lysvulpen por. ad us. vet. a fost testat în urma administrării unei doze de 10 ori mai mari decât doza maximă recomandată la 10 cai. După 180 de zile de la administrarea vaccinului Lysvulpen por. ad us. vet. nu au fost înregistrate simptome de rabie la animalele experimentale. După încheierea perioadei de observaţie, toate animalele experimentale au fost sacrificate, iar virusul rabiei nu a fost detectat prin metoda imunofluorescenţei directe în cortexul cerebral, în cerebel, în bulbul rahidian sau în cornul lui Ammon. Rabia nu a fost detectată la niciunul dintre animalele testate. Determinarea anticorpilor antirabici a fost pozitivă în perioada de 1, 2, 3 şi 6 luni de la administrarea virusului.

Analiză:

Caii pot fi o specie nevizată în consumarea momelii Lysvulpen por. ad us. vet. În general, caii sunt sensibili moderat la infectarea cu rabie. Acest lucru a fost demonstrat şi prin crearea de anticorpi în urma administrării vaccinului Lysvulpen por. ad us. vet. pe parcursul a 6 luni de la administrarea acestuia. Infectarea cu rabie nu a fost detectată nici în perioada de observaţie de 180 de zile, nici la examinarea creierului în vederea identificării antigenului rabic. Perioada de observare de 180 de zile este suficientă pentru manifestarea simptomelor de rabie la diferite animale şi păsări. La diagnosticarea de laborator a rabiei a fost utilizat, de asemenea, un test extrem de sensibil şi specific de imunofluorescenţă directă.

Concluzie:

Vaccinul Lysvulpen por. ad us. vet s-a dovedit a fi inofensiv la administrarea a unei doze de 10 ori mai mari decât doza maximă recomandată administrate oral la cai. Această concluzie este susţinută de

****

Translator
your translation company

Cluj-Napoca, Bulevardul Eroilor nr. 45, ap. 1, tel: (+04) 0264-439277
Sighetu Marmaţiei, Str.Bogdan Vodă nr.5,ap.17, tel: (+04) 0262-31003; Braşov, Bdul. 15 Noiembrie nr. 76, tel. 0720.044.471
e-mail: office@translatorsrl.com ; www.translatorsrl.com

BIOVETA, a. s. Komenského 212, 683 23 Ivanovice na Hané, Czech Republic,
tel.: 420/517/363321-4 e-mail: comm@bioveta.cz

rezultatele monitorizării clinice a animalelor experimentale pe o perioadă de 180 de zile în urma administrării vaccinului Lysvulpen por. ad us. vet. şi de examinarea ulterioară a animalelor experimentale în vederea detectării prezenţei virusului rabiei.

****
Translator your translation company
Cluj-Napoca, Bulevardul Eroilor nr. 45, ap. 1, tel: (+04) 0264-439277
Sighetu Marmaţiei, Str.Bogdan Vodă nr.5,ap.17, tel: (+04) 0262-31003; Braşov, Bdul. 15 Noiembrie nr. 76, tel. 0720.044.471
e-mail: office@translatorsrl.com ; www.translatorsrl.com

BIOVETA, a. s. Komenského 212, 683 23 Ivanovice na Hané, Czech Republic,
tel.: 420/517/363321-4 e-mail: comm@bioveta.cz

Lista şi caracteristica animalelor supuse testului de inocuitate

(specie – cai)

Nr. ord. cal	Nr. de identificare cal	Caracteristica animalelor			Notă
		vârstă	sex	starea de sănătate	
1	C1	3 luni	♂	bună	
2	C2	3 luni	♀	bună	
3	C3	3 luni	♂	bună	
4	C4	3 luni	♂	bună	
5	C5	3 luni	♀	bună	
6	C6	3 luni	♂	bună	
7	C7	3 luni	♀	bună	
8	C8	3 luni	♀	bună	
9	C9	1 an	♂	bună	
10	C10	1 an	♀	bună	

****
Translator your translation company
Cluj-Napoca, Bulevardul Eroilor nr. 45, ap. 1, tel: (+04) 0264-439277
Sighetu Marmaţiei, Str.Bogdan Vodă nr.5,ap.17, tel: (+04) 0262-31003; Braşov, Bdul. 15 Noiembrie nr. 76, tel. 0720.044.471
e-mail: office@translatorsrl.com ; www.translatorsrl.com

BIOVETA, a. s. Komenského 212, 683 23 Ivanovice na Hané, Czech Republic,
tel.: 420/517/363321-4 e-mail: comm@bioveta.cz

Protocolul de testare

a) Descrierea metodelor utilizate:

a1) Monitorizarea şi evaluarea reacţiilor adverse

- observarea şi înregistrarea reacţiilor adverse, a simptomelor clinice asociate cu rabia - schimbări în comportament, schimbări în expresia vocală, pareza musculară, paralizia muşchilor, acumularea şi secreţia de salivă, paralizia grupelor de muşchi care duce la moartea animalului.

a2) Diagnosticarea "post mortem" a rabiei

– imunofluorescenţă directă (Dean and Abelseth, 1973).

a3) Determinarea anticorpilor antirabici

– test FAVN – detectarea anticorpilor antirabici (Cliquet and Barrat, 1996).

b) <u>Descrierea instrumentelor şi echipamentelor utilizate</u>:

- seringă 2 ml cu aplicator
- microscop pentru imunofluorescenţă, lamelă de testare
- instrumente de autopsie
- frigider 2 – 8 °C, congelator – 18 °C, unitate de congelare – 80 °C
- termostat 37 °C cu 5% CO_2
- lamele din PVC pentru culturi de ţesuturi
- pipete pentru manipularea ţesuturilor

c) <u>Descrierea materialelor utilizate</u>:

- carnet de notiţe pentru înregistrarea zilnică a stării clinice a animalelor
- materialul testat MSV Bio 10 + 1 într-o doză de vaccin de zece ori mai mare decât doza maximă recomandată

****
Translator your translation company
Cluj-Napoca, Bulevardul Eroilor nr. 45, ap. 1, tel: (+04) 0264-439277
Sighetu Marmaţiei, Str.Bogdan Vodă nr.5,ap.17, tel: (+04) 0262-31003; Braşov, Bdul. 15 Noiembrie nr. 76, tel. 0720.044.471
e-mail: office@translatorsrl.com ; www.translatorsrl.com

BIOVETA, a. s. Komenského 212, 683 23 Ivanovice na Hané, Czech Republic,
tel.: 420/517/363321-4 e-mail: comm@bioveta.cz

- conjugat antirabic
- standarde pentru efectuarea testului de imunofluorescenţă directă şi a testului FAVN

d) <u>Utilizarea animalelor testate:</u>

d1) Specie - cai

d2) Categoria animalelor - de la 3 luni la 1 an

d3) Originea animalelor - animale din Republica Cehă

d4) Identificarea animalelor - adăpostire individuală, tatuaje

d5) Numărul de animale - 10 buc.

d6) Condiţii de deţinere şi adăpostire a animalelor - animalele experimentale au fost adăpostite individual, câte unul într-o boxă

d7) Hrănirea animalelor - animalele au primit hrană de 3x pe zi - dimineaţa, la prânz şi seara. Hrana a constat în amestecuri de furaje speciale pentru cai din această categorie şi fân.

d8) Denumirea proprietarului de animale - Bioveta, a. s., cu sediul în Ivanovice na Hané

d9) Denumirea echipamentului de testare - Bioveta, a.s., cu sediul în Ivanovice na Hané

e) <u>Doza administrată, modul de administrare, schema de administrare, monitorizarea temperaturii şi a reacţiilor clinice adverse</u>

Doza administrată - 2,0 ml de virus de rabie testat

Modul de administrare - oral, artificial, cu ajutorul unei seringi PVC cu duză de cauciuc

Schema de administrare - virusul testat a fost administrat în mod artificial o singură dată

Monitorizarea reacţiilor adverse - animalele experimentale au fost monitorizate zilnic şi s-au înregistrat toate reacţiile neobişnuite sau nedorite ale animalelor - avându-se în vedere prezenţa rabiei.

****
Translator your translation company
Cluj-Napoca, Bulevardul Eroilor nr. 45, ap. 1, tel: (+04) 0264-439277
Sighetu Marmaţiei, Str.Bogdan Vodă nr.5,ap.17, tel: (+04) 0262-31003; Braşov, Bdul. 15 Noiembrie nr. 76, tel. 0720.044.471
e-mail: office@translatorsrl.com ; www.translatorsrl.com

BIOVETA, a. s. Komenského 212, 683 23 Ivanovice na Hané, Czech Republic,
tel.: 420/517/363321-4 e-mail: comm@bioveta.cz

Diagnosticarea "post mortem"a rabiei - rabia a fost examinată în cortexul cerebral, cerebel, bulbul rahidian, şi cornul lui Ammon prin metoda imunofluorescenţei directe (Dean and Abelseth, 1973).

Determinarea anticorpilor antirabici - anticorpii antirabici au fost determinaţi din serurile animalelor testate în intervale de timp specificate. Anticorpii antirabici au fost determinaţi pe baza testului FAVN (Cliquet and Barrat, 1996)

Numele, adresa, funcţia şi calificarea persoanei care a efectuat testarea:

MVDr. Vladimír Vrzal, CSc.

Născut: 26 noiembrie 1953

Educaţie: 1969 - 1973: Liceul Tehnic Agricol - profil veterinar, Kroměříž

1973 - 1979: Universitatea Veterinară, Brno

1. 4. 1979: Bioveta Ivanovice na Hané, practică

1979 - 1980: serviciul militar în cadrul serviciului veterinar de frontieră

1980 - 1987: controlor tehnic independent în cadrul Departamentului de control şi management al calităţii

1985 - 1990: studii de doctorat în domeniul ştiinţific epizootologie şi igienă veterinară

1987 - 1995: şeful Departamentului de control şi management al calităţii

1995 - 1998: director de producţie în cadrul societăţii Bioveta, s.r.o.

1998 - 2003: directorul secţiei de producţie şi dezvoltare a medicamentelor şi produselor biologice veterinare

2003-2007: directorul secţiei de inovare şi dezvoltare a produselor biologice

de la 01.01. 2007: director adjunct, manager de proiect în cadrul societăţii Bioveta, a.s.

Calitatea de membru în organizaţii profesionale:

Societatea Cehoslovacă pentru Microbiologie - din 1980

Societatea Ştiinţifică Cehoslovacă de Micologie - din 1980

****

Translator your translation company

Cluj-Napoca, Bulevardul Eroilor nr. 45, ap. 1, tel: (+04) 0264-439277
Sighetu Marmaţiei, Str.Bogdan Vodă nr.5,ap.17, tel: (+04) 0262-31003; Braşov, Bdul. 15 Noiembrie nr. 76, tel. 0720.044.471
e-mail: office@translatorsrl.com ; www.translatorsrl.com

BIOVETA, a. s. Komenského 212, 683 23 Ivanovice na Hané, Czech Republic,
tel.: 420/517/363321-4 e-mail: comm@bioveta.cz

Societatea Cehoslovacă de Imunologie - din 1981

Activitate profesională:

Publicaţii:

Autor sau coautor al unui număr de 149 de publicaţii de specialitate.

Certificate de autor:

Autor sau coautor al unui număr de 25 de brevete.

Rapoarte finale:

Autor sau coautor al unui număr de 23 de rapoarte finale ale produselor introduse în practică.

Specializare profesională: imunologie, virologie

MVDr. Vladimír Vrzal, CSc.

****
Translator your translation company
Cluj-Napoca, Bulevardul Eroilor nr. 45, ap. 1, tel: (+04) 0264-439277
Sighetu Marmaţiei, Str.Bogdan Vodă nr.5,ap.17, tel: (+04) 0262-31003; Braşov, Bdul. 15 Noiembrie nr. 76, tel. 0720.044.471
e-mail: office@translatorsrl.com ; www.translatorsrl.com

Traducere din limba cehă
****

BIOVETA, a. s. Komenského 212, 683 23 Ivanovice na Hané, Czech Republic,
tel.: 420/517/363321-4 e-mail: comm@bioveta.cz

Testarea vaccinului LYSVULPEN la cai

Cal nr.	Administrare orală LYSVULPEN	Clinică (180 zile)	Prelevare de sânge (IU/ml)				AUTOPSIE - IF			
			0 - iniț	*1 lună*	*3 luni*	*6 luni*	*cortex cerebral*	*cerebel*	*bulb rahidian*	*cornul lui Ammon*
1	$2,0 \times 10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	0,95	0,89	0,81	neg.	neg.	neg.	neg.
2	$2,0 \times 10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	1,21	1,19	1,15	neg.	neg.	neg.	neg.
3	$2,0 \times 10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	0,95	0,90	0,83	neg.	neg.	neg.	neg.
4	$2,0 \times 10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	1,55	1,39	1,25	neg.	neg.	neg.	neg.
5	$2,0 \times 10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	1,41	1,30	1,25	neg.	neg.	neg.	neg.
6	$2,0 \times 10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	0,95	0,88	0,75	neg.	neg.	neg.	neg.

****

Translator your translation company
Cluj-Napoca, Bulevardul Eroilor nr. 45, ap. 1, tel: (+04) 0264-439277
Sighetu Marmaţiei, Str.Bogdan Vodă nr.5,ap.17, tel: (+04) 0262-31003; Braşov, Bdul. 15 Noiembrie nr. 76, tel. 0720.044.471
e-mail: office@translatorsrl.com ; www.translatorsrl.com

BIOVETA, a. s. Komenského 212, 683 23 Ivanovice na Hané, Czech Republic,
tel.: 420/517/363321-4 e-mail: comm@bioveta.cz

7	2,0 x $10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	1,41	1,19	1,15	neg.	neg.	neg.	neg.
8	2,0 x $10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	1,35	1,28	1,16	neg.	neg.	neg.	neg.
9	2,0 x $10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	0,95	0,88	0,80	neg.	neg.	neg.	neg.
10	2,0 x $10^{9,0}$ $TCID_{50}$/ml	neg.	0	0,90	0,85	0,83	neg.	neg.	neg.	neg.
Medie		**neg.**	**0**	**1,163**	**1,075**	**0,998**	**neg.**	**neg.**	**neg.**	**neg.**

****

Translator your translation company
Cluj-Napoca, Bulevardul Eroilor nr. 45, ap. 1, tel: (+04) 0264-439277
Sighetu Marmaţiei, Str.Bogdan Vodă nr.5,ap.17, tel: (+04) 0262-31003; Braşov, Bdul. 15 Noiembrie nr. 76, tel. 0720.044.471
e-mail: office@translatorsrl.com ; www.translatorsrl.com