



BIOVETA, a.s., Komenského 212, 683 23 Ivanovice na Hané, Republica Cehă
Tel.: 00420 517 318 500, e-mail: comm@bioveta.ez

1. Siguranța administrării unei doze unice

A. Siguranța administrării unei doze unice – vulpea roșcată (*Vulpes vulpes*)

Rezumat:

Vaccinul LYSVULPEN por. ad us. vet. a fost testat pe durata administrării unice pe cale orală (*per os*) a dozei de vaccin recomandate pe 40 de vulpi roșcate (*Vulpes vulpes*). În termen de 180 de zile de la administrare, nu a apărut nici un simptom de rabie la vulpile testate. După terminarea perioadei de monitorizare, toate animalele testate au fost eutanasiate, iar prezența virusului rabic în creierul vulpilor a fost verificată prin intermediul metodelor de laborator. Rabia nu a fost diagnosticată post mortem la nici un subiect.

Expunere:

Vulpea roșcată (*Vulpes vulpes*) este o specie țintă pentru administrarea vaccinului LYSVULPEN por. ad us. vet. S-a demonstrat că vulpile sunt unul dintre tipurile de animale cele mai sensibile la rabie. Doza infecțioasă de virus rabic este de două ori mai scăzută la vulpi decât la alte specii de animale cu sânge cald sau păsări. Perioada de monitorizare de 180 de zile este suficient de lungă pentru ca simptomele rabice clinice să apară la vulpi. Metodele de laborator aplicate pentru diagnosticarea „post mortem” a rabiei la vulpi sunt demonstrative și suficient de sensibile pentru a detecta rabia la animale după terminarea testului.

Concluzie:

Vaccinul LYSVULPEN por. ad us. vet. este inofensiv dacă o doză recomandată este administrată pe cale orală vulpii roșcate (*Vulpes vulpes*). Rezultatele au fost obținute pe baza monitorizării clinice după administrarea vaccinului și pe baza analizei de laborator „post mortem” după terminarea testării.



**Lista și caracteristicile animalelor incluse în testarea inofensivității
 (categoria – vulpea roșcată – Vulpes vulpes)**

Nr. animal	ID animal	Caracteristici animal			Comentarii
		vârstă	gen	Stare sănătate	
1	L1	3 luni	♂	bună	
2	L2	3 luni	♂	bună	
3	L3	3 luni	♀	bună	
4	L4	3,5 luni	♀	bună	
5	L5	3,5 luni	♀	bună	
6	L6	3,5 luni	♂	bună	
7	L7	3,5 luni	♀	bună	coadă ruptă
8	L8	3,5 luni	♂	bună	
9	L9	3 luni	♀	bună	
10	L10	3,5 luni	♂	bună	
11	L11	3,5 luni	♂	bună	
12	L12	3,5 luni	♂	bună	
13	L13	3,5 luni	♀	bună	
14	L14	3,5 luni	♀	bună	
15	L15	4 luni	♂	bună	
16	L16	4 luni	♀	bună	
17	L17	4 luni	♂	bună	
18	L18	4 luni	♀	bună	
19	L19	4 luni	♀	bună	
20	L20	3 luni	♂	bună	
21	L21	3 luni	♂	bună	
22	L22	3 luni	♀	bună	canin rupt
23	L23	3 luni	♀	bună	
24	L24	3 luni	♂	bună	
25	L25	3 luni	♂	bună	
26	L26	4 luni	♂	bună	
27	L27	4 luni	♀	bună	
28	L28	4 luni	♀	bună	
29	L29	3 luni	♂	bună	conjunctivită la ochiul stâng
30	L30	3 luni	♀	bună	
31	L31	3 luni	♂	bună	
32	L32	3 luni	♀	bună	
33	L33	3 luni	♂	bună	
34	L34	3 luni	♂	bună	
35	L35	3 luni	♀	bună	
36	L36	4 luni	♀	bună	
37	L37	4 luni	♂	bună	
38	L38	4 luni	♂	bună	
39	L39	4 luni	♀	bună	
40	L40	4 luni	♂	bună	



Protocol testare

a) Descrierea metodei aplicate:

a1) Monitorizarea și evaluarea reacțiilor generale – monitorizarea generală a animalului și înregistrarea reacțiilor generale (cu o atenție sporită la înregistrarea simptomelor clinice asociate rabiei)

a2) Diagnosticarea „post mortem” a rabiei

- imunofluorescență directă (Dean and Abelseth, 1973)
- teste biologice pe șoareci (Koprowski, 1973)

b) Descrierea instrumentelor aplicate:

- microscop imunofluorescent – tip: Phasenkontrast mit Mikroval – Mikroskopen, Carl – Zeiss Jena
- seringi 0,1 ml – tip: Hemilton
- incubator – 37°C și 5% CO₂ – de către compania Hereus
- frigider Calex 250 l (temperatura 2 până la 8°C)

c) Descrierea materialelor utilizate:

- carnet pentru luarea de notițe
- LYSVULPEN por. ad us. vet., lot 34 06 – titlu virus TCID₅₀ = 10^{6.1} / ml
- conjugat antirabic și conjugat negativ de către producătorul Bioveta, a.s., Ivanovice na Hané

d) Animale utilizate pentru testare:

d1) Specia – vulpe

d2) Gen sau tulpină – vulpe roșcată (Vulpes vulpes)

d3) Categorie animal – pui tineri de vulpe, cu vârsta între 3 și 4 luni

d4) Origine – animalele provin de pe teritoriul Republicii Cehe

d5) Identificare – un tatuaj pe auricul

d6) Numărul animalelor – 40

d7) Condițiile în care animalele au fost ținute – vulpile au fost ținute în țarcuri, cu 5 animale în fiecare țarc. Vulpile de același gen au fost plasate într-un țarc. Țarcul a fost împărțit într-o parte internă construită cu o porțiune de odihnă pentru vulpi și într-o parte în aer liber. Partea internă a fost betonată, iar în zona în aer liber a fost amplasat nisip. Suprafața totală (adică podeaua țarcului intern plus zona adiacentă) a fost de 10 metri pătrați pentru 5 vulpi.

d8) Hrănirea animalelor – vulpile au fost hrănite cu un amestec de hrană complex și granulat pentru câini, fabricat de un producător comercial și înregistrat pentru utilizare în Republica Cehă, precum și cu resturi de carne fiartă și intestine selectate de la

abatoare sanitare. Dozele de mâncare ale amestecului de hrană comercială au fost determinate pe baza recomandării producătorului în funcție de greutatea vulpilor. Vulpile au fost hrănite o dată pe zi, la ora 14.00. Apa de băut a fost tot timpul disponibilă pentru vulpi.

d9) Denumirea proprietarului animalelor – Bioveta, a.s., Ivanovice na Hané

d10) Denumirea institutului de testare – Bioveta, a.s., Ivanovice na Hané

e) Doza de aplicare, modalitatea de aplicare, schema de aplicare, schema de monitorizare a temperaturii și monitorizarea reacțiilor locale și generale:

Doza de aplicare – 1 doză de aplicare (1 momeală).

Modalitatea de aplicare – administrare orală (consum natural), blistere de aluminiu/plastic rupte au fost verificate ca dovadă a consumului.

Schema de aplicare – o vaccinare unică a dozei de aplicare recomandate.

Monitorizarea reacțiilor generale – vulpile testate au fost monitorizate pentru o perioadă de 180 de zile. După terminarea acestei perioade, vulpile au fost eutanasiate într-un mod nedureros.

Diagnosticarea „post mortem” în laborator a rabiei – rabia a fost diagnosticată în creierele vulpilor eutanasiate prin utilizarea metodei fluorescente directe (Dean and Abelseth, 1973) și a testelor biologice pe șoareci (Koprowski, 1973).

Numele, adresa, funcția și calificarea persoanei examinatoare:

MVDr. Vladimir Vrzal, CSc.

Data nașterii: 26 noiembrie 1953

Educație:

1969-1973: Liceul de Agricultură și Inginerie – specializarea: medicină veterinară, din Kroměříž

1973-1979: Universitatea de Medicină Veterinară din Brno

1 aprilie 1979: începerea perioadei de practică la Bioveta Ivanovice na Hané

1979-1980: Serviciul militar la Serviciul Veterinar din cadrul Gardei de Frontieră

1980-1987: Controler independent de inginerie al Departamentului pentru Controlul Calității și Management

1985-1990: teză de studiu asupra disciplinei științifice epizootologie și zooigienă

1987-1995: Director al Departamentului pentru Controlul Calității și Management

1 februarie 1995-prezent: Director de producție la Bioveta, s.r.o.

1 ianuarie 1998-prezent: Directorul secției de producție și dezvoltare pentru biopreparate și produse farmaceutice veterinare

Membru în organizații profesionale:

Asociația cehoslovacă de microbiologie – din 1980

Asociația științifică cehoslovacă de micologie – din 1980

Asociația cehoslovacă de imunologie – din 1981

Activitate profesională:

Publicații:

Este autor sau coautor a 101 publicații profesionale.

Certificate de autor:

Este autor sau coautor a 15 brevete și 5 design-uri utilitare.

Rapoarte adversar final:

Este autor sau coautor a 19 rapoarte finale pentru pregătiri introduse în practică.

Specializare profesională: imunologie, virologie

MVDr. Vladimir Vrzal, CSc.



Tabelul 1. Siguranța administrării unei doze unice – vulpe roșcată (*Vulpes vulpes*)

Nr. animal	ID animal	Nr. lot vaccin	Data aplicării	Evaluare clinică						Examinare laborator		Note	
				1 lună	2 luni	3 luni	4 luni	5 luni	6 luni	fluorescență directă	testare biologică		
1	L1	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
2	L2	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
3	L3	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
4	L4	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
5	L5	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
6	L6	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
7	L7	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
8	L8	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
9	L9	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
10	L10	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
11	L11	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
12	L12	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
13	L13	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
14	L14	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
15	L15	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
16	L16	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
17	L17	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
18	L18	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
19	L19	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
20	L20	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
21	L21	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
22	L22	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
23	L23	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
24	L24	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
25	L25	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
26	L26	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
27	L27	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	

TRADUCERE DIN LIMBA ENGLEZĂ

28	L28	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
29	L29	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
30	L30	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
31	L31	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
32	L32	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
33	L33	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
34	L34	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
35	L35	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
36	L36	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
37	L37	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
38	L38	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
39	L39	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
40	L40	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	



BIOVETA, a.s., Komenského 212, 683 23 Ivanovice na Hané, Republica Cehă
 Tel.: 00420 517 318 500, e-mail: comm@bioveta.ez

B. Siguranța administrării unei doze unice – câinele enot (*Nycterentes procyonoides*)

Rezumat:

Vaccinul LYSVULPEN por. ad us. vet. a fost testat pe durata administrării unice pe cale orală (*per os*) a dozei de vaccin recomandate pe 10 câini enot (*Nycterentes procyonoides*). În termen de 180 de zile de la administrare, nu a apărut nici un simptom de rabie la câinii enot testați. După terminarea perioadei de monitorizare, toate animalele testate au fost eutanasiate, iar prezența virusului rabic în creierul animalelor a fost verificată prin intermediul metodelor de laborator. Rabia nu a fost diagnosticată post mortem la nici un subiect.

Expunere:

Câinele enot (*Nycterentes procyonoides*) este al doilea animal țintă pentru administrarea vaccinului LYSVULPEN por. ad us. vet. În termeni de dezvoltare, câinele enot este unul dintre cele mai vechi animale canine. Mai demult, trăia în estul îndepărtat. În scopul de a obține și mai multă blană, câinele enot a fost naturalizat în diverse zone ale fostei Uniuni sovietice încă din 1930. S-a răspândit ușor către vest, iar în prezent se găsește pe o suprafață ce se întinde până la Franța. Prezența sa a fost raportată în Republica Cehă încă din anii șaptezeci. Câinele enot este un omnivor tipic. S-a demonstrat că specia de câine enot este un animal sensibil la rabie. Perioada de monitorizare de 180 de zile este suficient de lungă pentru ca simptomele rabice clinice să apară la câinii enot. Metodele de laborator aplicate pentru diagnosticarea „post mortem” a rabiei la câinii enot sunt demonstrative și suficient de sensibile pentru a detecta rabia la animale după terminarea testului.

Concluzie:

Vaccinul LYSVULPEN por. ad us. vet. este inofensiv dacă o doză recomandată este administrată pe cale orală câinelui enot (*Nycterentes procyonoides*). Rezultatele au fost obținute pe baza monitorizării clinice după administrarea vaccinului și pe baza analizei de laborator „post mortem” după terminarea testării.



BIOVETA, a.s., Komenského 212, 683 23 Ivanovice na Hané, Republica Cehă
 Tel.: 00420 517 318 500, e-mail: comm@bioveta.ez

**Lista și caracteristicile animalelor incluse în testarea inofensivității
 (categoria – câinele enot – Nyctereutes procyonoides)**

Nr. animal	ID animal	Caracteristici animal			Comentarii
		vârstă	gen	Stare de sănătate	
1	M1	4 luni	♂	bună	
2	M2	4 luni	♀	bună	
3	M3	4 luni	♂	bună	
4	M4	4 luni	♂	bună	
5	M5	4 luni	♂	bună	
6	M6	5 luni	♀	bună	
7	M7	5 luni	♀	bună	
8	M8	5 luni	♂	bună	
9	M9	5 luni	♂	bună	
10	M10	5 luni	♀	bună	



Protocol testare

a) Descrierea metodei aplicate:

a1) Monitorizarea și evaluarea reacțiilor generale – monitorizarea generală a animalului și înregistrarea reacțiilor generale (cu o atenție sporită la înregistrarea simptomelor clinice asociate rabiei)

a2) Diagnosticarea „post mortem” a rabiei

- imunofluorescență directă (Dean and Abelseth, 1973)
- teste biologice pe șoareci (Koprowski, 1973)

b) Descrierea instrumentelor aplicate:

- microscop imunofluorescent – tip: Phasenkontrast mit Mikroval – Mikroskopen, Carl – Zeiss Jena
- seringi 0,1 ml – tip: Hemilton
- incubator – 37°C și 5% CO₂ – de către compania Hereus
- frigider Calex 250 l (temperatura 2 până la 8°C)

c) Descrierea materialelor utilizate:

- carnet pentru luarea de notițe
- LYSVULPEN por. ad us. vet., lot 34 06 – titlu virus TCID₅₀ = 10^{6.1} / ml
- conjugat antirabic și conjugat negativ de către producătorul Bioveta, a.s., Ivanovice na Hané

d) Animale utilizate pentru testare:

d1) Specia – câine enot

d2) Gen sau tulpină – câine enot (Nycterentes procyonoides)

d3) Categorie animal – animale tinere, cu vârsta între 4 și 5 luni

d4) Origine – animalele provin de pe teritoriul Republicii Cehe

d5) Identificare – un tatuaj pe auricul

d6) Numărul animalelor – 10

d7) Condițiile în care animalele au fost ținute – câinii enot au fost ținuți în țărcuri, cu 5 animale în fiecare țarc. Câinii enot de același gen au fost plasați întotdeauna într-un țarc. Țarcul a fost împărțit într-o parte internă construită cu o porțiune de odihnă pentru animale și într-o parte în aer liber. Partea internă a fost betonată, iar în zona în aer liber a fost amplasat nisip. Suprafața totală (adică podeaua țarcului intern plus zona adiacentă) a fost de 10 metri pătrați pentru 5 câini enot.

d8) Hrănirea animalelor – câinii enot au fost hrăniți cu un amestec de hrană complex și granulat pentru câini, fabricat de un producător comercial și înregistrat pentru utilizare în Republica Cehă, precum și cu resturi de carne fiartă și intestine selectate de la

abatoare sanitare. Dozele de mâncare ale amestecului de hrană comercială au fost determinate pe baza recomandării producătorului în funcție de greutatea animalelor. Câinii enot au fost hrăniți o dată pe zi, la ora 14.00. Apa de băut a fost tot timpul disponibilă pentru animale.

d9) Denumirea proprietarului animalelor – Bioveta, a.s., Ivanovice na Hané

d10) Denumirea institutului de testare – Bioveta, a.s., Ivanovice na Hané

e) Doza de aplicare, modalitatea de aplicare, schema de aplicare, schema de monitorizare a temperaturii și monitorizarea reacțiilor locale și generale:

Doza de aplicare – 1 doză de aplicare (1 momeală).

Modalitatea de aplicare – administrare orală (consum natural), blistere de aluminiu/plastic rupte au fost verificate ca dovadă a consumului.

Schema de aplicare – o vaccinare unică a dozei de aplicare recomandate.

Monitorizarea reacțiilor generale – câinii enot testați au fost monitorizați pentru o perioadă de 180 de zile. După terminarea acestei perioade, câinii enot au fost eutanasiați într-un mod nedureros.

Diagnosticarea „post mortem” în laborator a rabiei – rabia a fost diagnosticată în creierele câinilor enot eutanasiați prin utilizarea metodei fluorescențe directe (Dean and Abelseth, 1973) și a testelor biologice pe șoareci (Koprowski, 1973).

Numele, adresa, funcția și calificarea persoanei examinatoare:

MVDr. Vladimír Vrzal, CSc.

Data nașterii: 26 noiembrie 1953

Educație:

1969-1973: Liceul de Agricultură și Inginerie – specializarea: medicină veterinară, din Kroměříž

1973-1979: Universitatea de Medicină Veterinară din Brno

1 aprilie 1979: începerea perioadei de practică la Bioveta Ivanovice na Hané

1979-1980: Serviciul militar la Serviciul Veterinar din cadrul Gardei de Frontieră

1980-1987: Controler independent de inginerie al Departamentului pentru Controlul Calității și Management

1985-1990: teză de studiu asupra disciplinei științifice epizootologie și zooigienă

1987-1995: Director al Departamentului pentru Controlul Calității și Management

1 februarie 1995-prezent: Director de producție la Bioveta, s.r.o.

1 ianuarie 1998-prezent: Directorul secției de producție și dezvoltare pentru biopreparate și produse farmaceutice veterinare

Membru în organizații profesionale:

Asociația cehoslovacă de microbiologie – din 1980

Asociația științifică cehoslovacă de micologie – din 1980

Asociația cehoslovacă de imunologie – din 1981

Activitate profesională:

Publicații:

Este autor sau coautor a 101 publicații profesionale.

Certificate de autor:

Este autor sau coautor a 15 brevete și 5 design-uri utilitare.

Rapoarte adversar final:

Este autor sau coautor a 19 rapoarte finale pentru pregătiri introduse în practică.

Specializare profesională: imunologie, virologie

MVDr. Vladimir Vrzal, CSc.



Tabelul 2. Siguranța administrării unei doze unice – câinele enot (*Nyctereutes procyonoides*)

Nr. animal	ID animal	Nr. lot vaccin	Data aplicării	Evaluare clinică						Examinare laborator		Note	
				1 lună	2 luni	3 luni	4 luni	5 luni	6 luni	fluorescență directă	testare biologică		
1	M1	34 06	4.8.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
2	M2	34 06	4.8.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
3	M3	34 06	4.8.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
4	M4	34 06	4.8.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
5	M5	34 06	4.8.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
6	M6	34 06	4.8.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
7	M7	34 06	4.8.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
8	M8	34 06	4.8.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
9	M9	34 06	4.8.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
10	M10	34 06	4.8.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	



BIOVETA, a.s., Komenského 212, 683 23 Ivanovice na Hané, Republica Cehă
Tel.: 00420 517 318 500, e-mail: comm@bioveta.ez

C. Siguranța administrării unei doze unice – lup (Canis lupus)

Rezumat:

Vaccinul LYSVULPEN por. ad us. vet. a fost testat pe durata administrării unice pe cale orală (*per os*) a dozei de vaccin recomandate pe 40 de lupi (*Canis lupus*). În termen de 180 de zile de la administrare, nu a apărut nici un simptom de rabie la lupii testați. După terminarea perioadei de monitorizare, toate animalele testate au fost eutanasiate, iar prezența virusului rabic în creierul lupilor a fost verificată prin intermediul metodelor de laborator. Rabia nu a fost diagnosticată post mortem la nici un subiect.

Expunere:

Lupul (*Canis lupus*) ar putea fi specia țintă pentru administrarea vaccinului LYSVULPEN por. ad us. vet. S-a demonstrat că lupii reprezintă unul dintre acele tipuri de animale cele mai sensibile la rabie. Doza infecțioasă de virus rabic este de două ori mai scăzută la lupi decât la alte specii de animale cu sânge cald sau păsări. Perioada de monitorizare de 180 de zile este suficient de lungă pentru ca simptomele rabice clinice să apară la lupi. Metodele de laborator aplicate pentru diagnosticarea „post mortem” a rabiei la lupi sunt demonstrative și suficient de sensibile pentru a detecta rabia la animale după terminarea testului.

Concluzie:

Vaccinul LYSVULPEN por. ad us. vet. este inofensiv dacă o doză recomandată este administrată pe cale orală lupului (*Canis lupus*). Rezultatele au fost obținute pe baza monitorizării clinice după administrarea vaccinului și pe baza analizei de laborator „post mortem” după terminarea testării.



**Lista și caracteristicile animalelor incluse în testarea inofensivității
(categoria – lup – Canis lupus)**

Nr. animal	ID animal	Caracteristici animal			Comentarii
		vârstă	gen	Stare sănătate	
1	W1	4 luni	♀	bună	
2	W2	4 luni	♂	bună	
3	W3	4 luni	♂	bună	
4	W4	3 luni	♀	bună	
5	W5	3 luni	♂	bună	
6	W6	3,5 luni	♀	bună	
7	W7	3,5 luni	♂	bună	foarte agresiv
8	W8	3,5 luni	♂	bună	
9	W9	3,5 luni	♂	bună	
10	W10	3,5 luni	♀	bună	
11	W11	3,5 luni	♂	bună	
12	W12	3,5 luni	♀	bună	foarte agresiv
13	W13	3,5 luni	♀	bună	
14	W14	3 luni	♂	bună	
15	W15	3 luni	♂	bună	
16	W16	3 luni	♀	bună	
17	W17	3 luni	♂	bună	
18	W18	3 luni	♀	bună	
19	W19	3 luni	♂	bună	foarte agresiv
20	W20	3 luni	♂	bună	foarte agresiv
21	W21	3,5 luni	♂	bună	
22	W22	3,5 luni	♀	bună	
23	W23	3,5 luni	♀	bună	
24	W24	3,5 luni	♀	bună	
25	W25	3,5 luni	♂	bună	
26	W26	4 luni	♂	bună	
27	W27	4 luni	♀	bună	
28	W28	4 luni	♂	bună	
29	W29	4 luni	♀	bună	
30	W30	4 luni	♂	bună	
31	W31	3,5 luni	♀	bună	
32	W32	3,5 luni	♂	bună	foarte agresiv
33	W33	3,5 luni	♀	bună	foarte agresiv
34	W34	3,5 luni	♀	bună	
35	W35	4 luni	♀	bună	
36	W36	4 luni	♂	bună	
37	W37	3 luni	♀	bună	
38	W38	3 luni	♀	bună	
39	W39	3 luni	♂	bună	
40	W40	3 luni	♀	bună	



Protocol testare

a) Descrierea metodei aplicate:

a1) Monitorizarea și evaluarea reacțiilor generale – monitorizarea generală a animalului și înregistrarea reacțiilor generale (cu o atenție sporită la înregistrarea simptomelor clinice asociate rabiei)

a2) Diagnosticarea „post mortem” a rabiei

- imunofluorescență directă (Dean and Abelseth, 1973)
- teste biologice pe șoareci (Koprowski, 1973)

b) Descrierea instrumentelor aplicate:

- microscop imunofluorescent – tip: Phasenkontrast mit Mikroval – Mikroskopen, Carl – Zeiss Jena
- seringi 0,1 ml – tip: Hemilton
- incubator – 37°C și 5% CO₂ – de către compania Hereus
- frigider Calex 250 I (temperatura 2 până la 8°C)

c) Descrierea materialelor utilizate:

- carnet pentru luarea de notițe
- LYSVULPEN por. ad us. vet., lot 34 06 – titlu virus TCID₅₀ = 10^{7.1} / ml (în scopul verificării, virusul a fost concentrat la doza TCID 50 = 1 x 10 x 8,0 / ml)
- conjugat antirabic și conjugat negativ de către producătorul Bioveta, a.s., Ivanovice na Hané

d) Animale utilizate pentru testare:

d1) Specia – lup

d2) Gen sau tulpină – lup (Canis lupus)

d3) Categorie animal – lupi tineri, cu vârsta între 3 și 4 luni

d4) Origine – animalele provin de pe teritoriul Republicii Cehe (zoo etc.)

d5) Identificare – un tatuaj pe auricul

d6) Numărul animalelor – 40

d7) Condițiile în care animalele au fost ținute – lupii au fost ținuți în țarcuri, cu 5 animale în fiecare țarc. Țarcul a fost împărțit într-o parte internă construită cu o porțiune de odihnă pentru lupi și într-o parte în aer liber. Partea internă a fost betonată, iar în zona în aer liber a fost amplasat nisip. Suprafața totală (adică podeaua țarcului intern plus zona adiacentă) a fost de 10 metri pătrați pentru cinci lupi.

d8) Hrănirea animalelor – lupii au fost hrăniți cu un amestec de hrană complex și granulat pentru câini, fabricat de un producător comercial și înregistrat pentru utilizare în Republica Cehă, precum și cu resturi de carne fiartă și intestine selectate de la

abatoare sanitare. Dozele de mâncare ale amestecului de hrană comercială au fost determinate pe baza recomandării producătorului în funcție de greutatea lupilor. Lupii au fost hrăniți o dată pe zi, la ora 14.00. Apa de băut a fost tot timpul disponibilă pentru lupi.

d9) Denumirea proprietarului animalelor – Bioveta, a.s., Ivanovice na Hané

d10) Denumirea institutului de testare – Bioveta, a.s., Ivanovice na Hané

e) Doza de aplicare, modalitatea de aplicare, schema de aplicare, schema de monitorizare a temperaturii și monitorizarea reacțiilor locale și generale:

Doza de aplicare – 1 doză de aplicare (1 momeală).

Modalitatea de aplicare – administrare orală (consum natural), blistere de aluminiu/plastic rupte au fost verificate ca dovadă a consumului.

Schema de aplicare – o vaccinare unică a dozei de aplicare recomandate.

Monitorizarea reacțiilor generale – lupii testați au fost monitorizați pentru o perioadă de 180 de zile. După terminarea acestei perioade, lupii au fost eutanasiați într-un mod nedureros.

Diagnosticarea „post mortem” în laborator a rabiei – rabia a fost diagnosticată în creierele lupilor eutanasiați prin utilizarea metodei fluorescențe directe (Dean and Abelseth, 1973) și a testelor biologice pe șoareci (Koprowski, 1973).

Numele, adresa, funcția și calificarea persoanei examinatoare:

MVDr. Vladimír Vrzal, CSc.

Data nașterii: 26 noiembrie 1953

Educație:

1969-1973: Liceul de Agricultură și Inginerie – specializarea: medicină veterinară, din Kroměříž

1973-1979: Universitatea de Medicină Veterinară din Brno

1 aprilie 1979: începerea perioadei de practică la Bioveta Ivanovice na Hané

1979-1980: Serviciul militar la Serviciul Veterinar din cadrul Gardei de Frontieră

1980-1987: Controler independent de inginerie al Departamentului pentru Controlul Calității și Management

1985-1990: teză de studiu asupra disciplinei științifice epizootologie și zooigienă

1987-1995: Director al Departamentului pentru Controlul Calității și Management

1 februarie 1995-prezent: Director de producție la Bioveta, s.r.o.

1 ianuarie 1998-prezent: Directorul secției de producție și dezvoltare pentru biopreparate și produse farmaceutice veterinare

Membru în organizații profesionale:

Asociația cehoslovacă de microbiologie – din 1980

Asociația științifică cehoslovacă de micologie – din 1980

Asociația cehoslovacă de imunologie – din 1981

Activitate profesională:

Publicații:

Este autor sau coautor a 101 publicații profesionale.

Certificate de autor:

Este autor sau coautor a 15 brevete și 5 design-uri utilitare.

Rapoarte adversar final:

Este autor sau coautor a 19 rapoarte finale pentru pregătiri introduse în practică.

Specializare profesională: imunologie, virologie

MVDr. Vladimír Vrzal, CSc.



Tabelul 3. Siguranța administrării unei doze unice – lup (Canis lupus)

Nr. animal	ID animal	Nr. lot vaccin	Data aplicării	Evaluare clinică						Examinare laborator		Note	
				1 lună	2 luni	3 luni	4 luni	5 luni	6 luni	fluorescență directă	testare biologică		
1	W1	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
2	W2	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
3	W3	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
4	W4	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
5	W5	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
6	W6	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
7	W7	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
8	W8	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
9	W9	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
10	W10	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
11	W11	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
12	W12	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
13	W13	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
14	W14	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
15	W15	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
16	W16	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
17	W17	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
18	W18	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
19	W19	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
20	W20	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
21	W21	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
22	W22	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
23	W23	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
24	W24	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
25	W25	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
26	W26	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
27	W27	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	

TRADUCERE DIN LIMBA ENGLEZĂ

28	W28	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
29	W29	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
30	W30	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
31	W31	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
32	W32	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
33	W33	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
34	W34	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
35	W35	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
36	W36	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
37	W37	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
38	W38	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
39	W39	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
40	W40	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	



BIOVETA, a.s., Komenského 212, 683 23 Ivanovice na Hané, Republica Cehă
Tel.: 00420 517 318 500, e-mail: comm@bioveta.ez

D. Siguranța administrării unei doze unice – câini maidanezi (Canis lupus familiaris)

Rezumat:

Vaccinul LYSVULPEN por. ad us. vet. a fost testat pe durata administrării unice pe cale orală (*per os*) a dozei de vaccin recomandate pe 40 de câini maidanezi (*Canis lupus familiaris*). În termen de 180 de zile de la administrare, nu a apărut nici un simptom de rabie la câinii maidanezi testați. După terminarea perioadei de monitorizare, toate animalele testate au fost eutanasiate, iar prezența virusului rabic în creierul câinilor maidanezi a fost verificată prin intermediul metodelor de laborator. Rabia nu a fost diagnosticată post mortem la nici un subiect.

Expunere:

Câinele maidanez (*Canis lupus familiaris*) ar putea fi specia țintă pentru administrarea vaccinului LYSVULPEN por. ad us. vet. S-a demonstrat că acești câini reprezintă unul dintre acele tipuri de animale cele mai sensibile la rabie. Doza infecțioasă de virus rabic este de două ori mai scăzută la câinii maidanezi decât la alte specii de animale cu sânge cald sau păsări. Perioada de monitorizare de 180 de zile este suficient de lungă pentru ca simptomele rabice clinice să apară la câinii maidanezi. Metodele de laborator aplicate pentru diagnosticarea „post mortem” a rabiei la câinii maidanezi sunt demonstrative și suficient de sensibile pentru a detecta rabia la animale după terminarea testului.

Concluzie:

Vaccinul LYSVULPEN por. ad us. vet. este inofensiv dacă o doză recomandată este administrată pe cale orală câinelui maidanez (*Canis lupus familiaris*). Rezultatele au fost obținute pe baza monitorizării clinice după administrarea vaccinului și pe baza analizei de laborator „post mortem” după terminarea testării.



BIOVETA, a.s., Komenského 212, 683 23 Ivanovice na Hané, Republica Cehă
 Tel.: 00420 517 318 500, e-mail: comm@bioveta.ez

**Lista și caracteristicile animalelor incluse în testarea inofensivității
 (categoria – câini maidanezi – Canis lupus familiaris)**

Nr. animal	ID animal	Caracteristici animal			Comentarii
		vârstă	gen	Stare sănătate	
1	D1	3 luni	♂	bună	
2	D2	3 luni	♂	bună	
3	D3	3 luni	♂	bună	
4	D4	3 luni	♀	bună	
5	D5	3 luni	♀	bună	
6	D6	3,5 luni	♂	bună	
7	D7	4 luni	♂	bună	
8	D8	4 luni	♀	bună	
9	D9	4 luni	♂	bună	
10	D10	4 luni	♀	bună	
11	D11	3 luni	♂	bună	
12	D12	3 luni	♀	bună	
13	D13	3 luni	♂	bună	
14	D14	3,5 luni	♂	bună	
15	D15	3,5 luni	♂	bună	
16	D16	3,5 luni	♂	bună	
17	D17	3,5 luni	♀	bună	
18	D18	3,5 luni	♀	bună	
19	D19	3,5 luni	♀	bună	
20	D20	3,5 luni	♀	bună	
21	D21	4 luni	♂	bună	
22	D22	4 luni	♂	bună	
23	D23	4 luni	♀	bună	
24	D24	4 luni	♂	bună	
25	D25	4 luni	♀	bună	
26	D26	3,5 luni	♂	bună	
27	D27	3,5 luni	♀	bună	
28	D28	3,5 luni	♂	bună	
29	D29	3,5 luni	♀	bună	
30	D30	3,5 luni	♀	bună	
31	D31	3 luni	♂	bună	
32	D32	3 luni	♂	bună	
33	D33	3 luni	♀	bună	
34	D34	3 luni	♀	bună	
35	D35	3 luni	♀	bună	
36	D36	4 luni	♂	bună	
37	D37	4 luni	♀	bună	
38	D38	3,5 luni	♀	bună	
39	D39	3,5 luni	♂	bună	
40	D40	3,5 luni	♂	bună	



Protocol testare

a) Descrierea metodei aplicate:

a1) Monitorizarea și evaluarea reacțiilor generale – monitorizarea generală a animalului și înregistrarea reacțiilor generale (cu o atenție sporită la înregistrarea simptomelor clinice asociate rabiei)

a2) Diagnosticarea „post mortem” a rabiei

- imunofluorescență directă (Dean and Abelseth, 1973)
- teste biologice pe șoareci (Koprowski, 1973)

b) Descrierea instrumentelor aplicate:

- microscop imunofluorescent – tip: Phasenkontrast mit Mikroval – Mikroskopen, Carl – Zeiss Jena
- seringi 0,1 ml – tip: Hemilton
- incubator – 37°C și 5% CO₂ – de către compania Hereus
- frigider Calex 250 I (temperatura 2 până la 8°C)

c) Descrierea materialelor utilizate:

- carnet pentru luarea de notițe
- LYSVULPEN por. ad us. vet., lot 34 06 – titlu virus TCID₅₀ = 10^{7.1} / ml (în scopul verificării, virusul a fost concentrat la doza TCID 50 = 1 x 10 x 8,0 / ml)
- conjugat antirabic și conjugat negativ de către producătorul Bioveta, a.s., Ivanovice na Hané

d) Animale utilizate pentru testare:

d1) Specia – câine

d2) Gen sau tulpină – câine maidanez (Canis lupus familiaris)

d3) Categorie animal – câini maidanezi tineri, cu vârsta între 3 și 4 luni

d4) Origine – animalele provin din crescătoria Bioveta, a.s.

d5) Identificare – un tatuaj pe auricul

d6) Numărul animalelor – 40

d7) Condițiile în care animalele au fost ținute – câinii maidanezi au fost ținuți în țarcuri, cu 5 animale în fiecare țarc. Țarcul a fost împărțit într-o parte internă construită cu o porțiune de odihnă pentru câini și într-o parte în aer liber. Partea internă a fost betonată, iar în zona în aer liber a fost amplasat nisip. Suprafața totală (adică podeaua țarcului intern plus zona adiacentă) a fost de 10 metri pătrați pentru cinci câini maidanezi.

d8) Hrănirea animalelor – câinii maidanezi au fost hrăniți cu un amestec de hrană complex și granulat pentru câini, fabricat de un producător comercial și înregistrat

pentru utilizare în Republica Cehă, precum și cu resturi de carne fiartă și intestine selectate de la abatoare sanitare. Dozele de mâncare ale amestecului de hrană comercială au fost determinate pe baza recomandării producătorului în funcție de greutatea animalelor. Câinii maidanezi au fost hrăniți o dată pe zi, la ora 14.00. Apa de băut a fost tot timpul disponibilă pentru câinii maidanezi.

d9) Denumirea proprietarului animalelor – Bioveta, a.s., Ivanovice na Hané

d10) Denumirea institutului de testare – Bioveta, a.s., Ivanovice na Hané

e) Doza de aplicare, modalitatea de aplicare, schema de aplicare, schema de monitorizare a temperaturii și monitorizarea reacțiilor locale și generale:

Doza de aplicare – 1 doză de aplicare (1 momeală).

Modalitatea de aplicare – administrare orală (consum natural), blistere de aluminiu/plastic rupte au fost verificate ca dovadă a consumului.

Schema de aplicare – o vaccinare unică a dozei de aplicare recomandate.

Monitorizarea reacțiilor generale – câinii maidanezi testați au fost monitorizați pentru o perioadă de 180 de zile. După terminarea acestei perioade, aceștia au fost eutanasiați într-un mod nedureros.

Diagnosticarea „post mortem” în laborator a rabiei – rabia a fost diagnosticată în creierele câinilor eutanasiați prin utilizarea metodei fluorescente directe (Dean and Abelseth, 1973) și a testelor biologice pe șoareci (Koprowski, 1973).

Numele, adresa, funcția și calificarea persoanei examinatoare:

MVDr. Vladimír Vrzal, CSc.

Data nașterii: 26 noiembrie 1953

Educație:

1969-1973: Liceul de Agricultură și Inginerie – specializarea: medicină veterinară, din Kroměříž

1973-1979: Universitatea de Medicină Veterinară din Brno

1 aprilie 1979: începerea perioadei de practică la Bioveta Ivanovice na Hané

1979-1980: Serviciul militar la Serviciul Veterinar din cadrul Gardei de Frontieră

1980-1987: Controler independent de inginerie al Departamentului pentru Controlul Calității și Management

1985-1990: teză de studiu asupra disciplinei științifice epizootologie și zooigienă

1987-1995: Director al Departamentului pentru Controlul Calității și Management

1 februarie 1995-prezent: Director de producție la Bioveta, s.r.o.

1 ianuarie 1998-prezent: Directorul secției de producție și dezvoltare pentru biopreparate și produse farmaceutice veterinare

Membru în organizații profesionale:

Asociația cehoslovacă de microbiologie – din 1980

Asociația științifică cehoslovacă de micologie – din 1980
Asociația cehoslovacă de imunologie – din 1981

Activitate profesională:

Publicații:

Este autor sau coautor a 101 publicații profesionale.

Certificate de autor:

Este autor sau coautor a 15 brevete și 5 design-uri utilitare.

Rapoarte adversar final:

Este autor sau coautor a 19 rapoarte finale pentru pregătiri introduse în practică.

Specializare profesională: imunologie, virologie

MVDr. Vladimir Vrzal, CSc.



Tabelul 4. Siguranța administrării unei doze unice – câine maidanez (Canis lupus familiaris)

Nr. animal	ID animal	Nr. lot vaccin	Data aplicării	Evaluare clinică						Examinare laborator		Note	
				1 lună	2 luni	3 luni	4 luni	5 luni	6 luni	fluorescență directă	testare biologică		
1	D1	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
2	D2	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
3	D3	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
4	D4	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
5	D5	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
6	D6	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
7	D7	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
8	D8	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
9	D9	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
10	D10	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
11	D11	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
12	D12	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
13	D13	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
14	D14	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
15	D15	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
16	D16	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
17	D17	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
18	D18	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
19	D19	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
20	D20	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
21	D21	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
22	D22	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
23	D23	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
24	D24	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
25	D25	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
26	D26	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
27	D27	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	

TRADUCERE DIN LIMBA ENGLEZĂ

28	D28	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
29	D29	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
30	D30	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
31	D31	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
32	D32	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
33	D33	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
34	D34	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
35	D35	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
36	D36	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
37	D37	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
38	D38	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
39	D39	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
40	D40	34 06	14.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	



BIOVETA, a.s., Komenského 212, 683 23 Ivanovice na Hané, Republica Cehă
Tel.: 00420 517 318 500, e-mail: comm@bioveta.ez

E. Siguranța administrării unei doze unice – șacal auriu (*Canis aureus*)

Rezumat:

Vaccinul LYSVULPEN por. ad us. vet. a fost testat pe durata administrării unice pe cale orală (*per os*) a dozei de vaccin recomandate pe 40 de șacali aurii (*Canis aureus*). În termen de 180 de zile de la administrare, nu a apărut nici un simptom de rabie la șacalii testați. După terminarea perioadei de monitorizare, toate animalele testate au fost eutanasiate, iar prezența virusului rabic în creierul șacalilor aurii a fost verificată prin intermediul metodelor de laborator. Rabia nu a fost diagnosticată post mortem la nici un subiect.

Expunere:

Șacalul auriu (*Canis aureus*) ar putea fi specia țintă pentru administrarea vaccinului LYSVULPEN por. ad us. vet. S-a demonstrat că șacalii reprezintă unul dintre acele tipuri de animale cele mai sensibile la rabie. Doza infecțioasă de virus rabic este de două ori mai scăzută la șacali decât la alte specii de animale cu sânge cald sau păsări. Perioada de monitorizare de 180 de zile este suficient de lungă pentru ca simptomele rabice clinice să apară la șacali. Metodele de laborator aplicate pentru diagnosticarea „post mortem” a rabiei la șacali sunt demonstrative și suficient de sensibile pentru a detecta rabia la animale după terminarea testului.

Concluzie:

Vaccinul LYSVULPEN por. ad us. vet. este inofensiv dacă o doză recomandată este administrată pe cale orală șacalului auriu (*Canis aureus*). Rezultatele au fost obținute pe baza monitorizării clinice după administrarea vaccinului și pe baza analizei de laborator „post mortem” după terminarea testării.



**Lista și caracteristicile animalelor incluse în testarea inofensivității
(categoria – șacali aurii – Canis aureus)**

Nr. animal	ID animal	Caracteristici animal			Comentarii
		vârstă	gen	Stare sănătate	
1	G1	3 luni	♂	bună	
2	G2	3 luni	♀	bună	foarte agresiv
3	G3	3 luni	♂	bună	
4	G4	4 luni	♂	bună	
5	G5	4 luni	♀	bună	
6	G6	4 luni	♂	bună	
7	G7	3 luni	♂	bună	
8	G8	3 luni	♀	bună	
9	G9	3 luni	♂	bună	
10	G10	3 luni	♀	bună	
11	G11	4 luni	♀	bună	
12	G12	4 luni	♂	bună	
13	G13	4 luni	♂	bună	
14	G14	3,5 luni	♂	bună	
15	G15	3,5 luni	♀	bună	
16	G16	3,5 luni	♀	bună	
17	G17	3,5 luni	♀	bună	
18	G18	5 luni	♂	bună	
19	G19	5 luni	♂	bună	
20	G20	5 luni	♀	bună	
21	G21	5 luni	♂	bună	
22	G22	4 luni	♂	bună	
23	G23	4 luni	♀	bună	
24	G24	4 luni	♂	bună	foarte timid
25	G25	4 luni	♂	bună	
26	G26	3 luni	♀	bună	
27	G27	3 luni	♀	bună	
28	G28	3 luni	♂	bună	
29	G29	3 luni	♀	bună	
30	G30	6 luni	♂	bună	
31	G31	6 luni	♀	bună	
32	G32	6 luni	♂	bună	
33	G33	6 luni	♂	bună	
34	G34	6 luni	♀	bună	
35	G35	6 luni	♀	bună	
36	G36	6 luni	♀	bună	
37	G37	3 luni	♂	bună	foarte timid
38	G38	3 luni	♂	bună	foarte timid
39	G39	3,5 luni	♂	bună	foarte timid
40	G40	3,5 luni	♂	bună	foarte timid



Protocol testare

a) Descrierea metodei aplicate:

a1) Monitorizarea și evaluarea reacțiilor generale – monitorizarea generală a animalului și înregistrarea reacțiilor generale (cu o atenție sporită la înregistrarea simptomelor clinice asociate rabiei)

a2) Diagnosticarea „post mortem” a rabiei

- imunofluorescență directă (Dean and Abelseth, 1973)
- teste biologice pe șoareci (Koprowski, 1973)

b) Descrierea instrumentelor aplicate:

- microscop imunofluorescent – tip: Phasenkontrast mit Mikroval – Mikroskopen, Carl – Zeiss Jena
- seringi 0,1 ml – tip: Hemilton
- incubator – 37°C și 5% CO₂ – de către compania Hereus
- frigider Calex 250 I (temperatura 2 până la 8°C)

c) Descrierea materialelor utilizate:

- carnet pentru luarea de notițe
- LYSVULPEN por. ad us. vet., lot 34 06 – titlu virus TCID₅₀ = 10^{7.1} / ml (în scopul verificării, virusul a fost concentrat la doza TCID 50 = 1 x 10 x 8,0 / ml)
- conjugat antirabic și conjugat negativ de către producătorul Bioveta, a.s., Ivanovice na Hané

d) Animale utilizate pentru testare:

d1) Specia – șacal

d2) Gen sau tulpină – șacal auriu (Canis aureus)

d3) Categorie animal – șacali aurii tineri, cu vârsta între 3 și 6 luni

d4) Origine – animalele provin de pe teritoriul Republicii Cehe (zoo etc.)

d5) Identificare – un tatuaj pe auricul

d6) Numărul animalelor – 40

d7) Condițiile în care animalele au fost ținute – șacalii au fost ținuți în țarcuri, cu 5 animale în fiecare țarc. Țarcul a fost împărțit într-o parte internă construită cu o porțiune de odihnă pentru șacali și într-o parte în aer liber. Partea internă a fost betonată, iar în zona în aer liber a fost amplasat nisip. Suprafața totală (adică podeaua țarcului intern plus zona adiacentă) a fost de 10 metri pătrați pentru cinci șacali.

d8) Hrănirea animalelor – șacalii au fost hrăniți cu un amestec de hrană complex și granulat pentru câini, fabricat de un producător comercial și înregistrat pentru utilizare în Republica Cehă, precum și cu resturi de carne fiartă și intestine selectate de la

abatoare sanitare. Dozele de mâncare ale amestecului de hrană comercială au fost determinate pe baza recomandării producătorului în funcție de greutatea șacalilor. Șacalii au fost hrăniți o dată pe zi, la ora 14.00. Apa de băut a fost tot timpul disponibilă pentru șacali.

d9) Denumirea proprietarului animalelor – Bioveta, a.s., Ivanovice na Hané

d10) Denumirea institutului de testare – Bioveta, a.s., Ivanovice na Hané

e) Doza de aplicare, modalitatea de aplicare, schema de aplicare, schema de monitorizare a temperaturii și monitorizarea reacțiilor locale și generale:

Doza de aplicare – 1 doză de aplicare (1 momeală).

Modalitatea de aplicare – administrare orală (consum natural), blistere de aluminiu/plastic rupte au fost verificate ca dovadă a consumului.

Schema de aplicare – o vaccinare unică a dozei de aplicare recomandate.

Monitorizarea reacțiilor generale – șacalii testați au fost monitorizați pentru o perioadă de 180 de zile. După terminarea acestei perioade, aceștia au fost eutanasiați într-un mod nedureros.

Diagnosticarea „post mortem” în laborator a rabiei – rabia a fost diagnosticată în creierele șacalilor eutanasiați prin utilizarea metodei fluorescente directe (Dean and Abelseth, 1973) și a testelor biologice pe șoareci (Koprowski, 1973).

Numele, adresa, funcția și calificarea persoanei examinatoare:

MVDr. Vladimír Vrzal, CSc.

Data nașterii: 26 noiembrie 1953

Educație:

1969-1973: Liceul de Agricultură și Inginerie – specializarea: medicină veterinară, din Kroměříž

1973-1979: Universitatea de Medicină Veterinară din Brno

1 aprilie 1979: începerea perioadei de practică la Bioveta Ivanovice na Hané

1979-1980: Serviciul militar la Serviciul Veterinar din cadrul Gardei de Frontieră

1980-1987: Controler independent de inginerie al Departamentului pentru Controlul Calității și Management

1985-1990: teză de studiu asupra disciplinei științifice epizootologie și zooigienă

1987-1995: Director al Departamentului pentru Controlul Calității și Management

1 februarie 1995-prezent: Director de producție la Bioveta, s.r.o.

1 ianuarie 1998-prezent: Directorul secției de producție și dezvoltare pentru biopreparate și produse farmaceutice veterinare

Membru în organizații profesionale:

Asociația cehoslovacă de microbiologie – din 1980

Asociația științifică cehoslovacă de micologie – din 1980

Asociația cehoslovacă de imunologie – din 1981

Activitate profesională:

Publicații:

Este autor sau coautor a 101 publicații profesionale.

Certificate de autor:

Este autor sau coautor a 15 brevete și 5 design-uri utilitare.

Rapoarte adversar final:

Este autor sau coautor a 19 rapoarte finale pentru pregătiri introduse în practică.

Specializare profesională: imunologie, virologie

MVDr. Vladimír Vrzal, CSc.



Tabelul 5. Siguranța administrării unei doze unice – șacal auriu (Canis aureus)

Nr. animal	ID animal	Nr. lot vaccin	Data aplicării	Evaluare clinică						Examinare laborator		Note
				1 lună	2 luni	3 luni	4 luni	5 luni	6 luni	fluorescență directă	testare biologică	
1	G1	34 06	19.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
2	G2	34 06	19.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
3	G3	34 06	19.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
4	G4	34 06	19.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
5	G5	34 06	19.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
6	G6	34 06	19.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
7	G7	34 06	19.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
8	G8	34 06	19.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
9	G9	34 06	19.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
10	G10	34 06	19.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
11	G11	34 06	19.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
12	G12	34 06	19.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
13	G13	34 06	19.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
14	G14	34 06	19.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
15	G15	34 06	19.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
16	G16	34 06	19.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
17	G17	34 06	19.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
18	G18	34 06	19.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
19	G19	34 06	19.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
20	G20	34 06	19.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
21	G21	34 06	19.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
22	G22	34 06	19.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
23	G23	34 06	19.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
24	G24	34 06	19.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
25	G25	34 06	19.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
26	G26	34 06	19.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
27	G27	34 06	19.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	

TRADUCERE DIN LIMBA ENGLEZĂ

28	G28	34 06	19.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
29	G29	34 06	19.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
30	G30	34 06	19.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
31	G31	34 06	19.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
32	G32	34 06	19.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
33	G33	34 06	19.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
34	G34	34 06	19.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
35	G35	34 06	19.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
36	G36	34 06	19.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
37	G37	34 06	19.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
38	G38	34 06	19.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
39	G39	34 06	19.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
40	G40	34 06	19.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	



BIOVETA, a.s., Komenského 212, 683 23 Ivanovice na Hané, Republica Cehă
Tel.: 00420 517 318 500, e-mail: comm@bioveta.ez

2. Siguranța administrării unei supradoze

A. Siguranța administrării unei supradoze – vulpea roșcată (*Vulpes vulpes*)

Rezumat:

Vaccinul LYSVULPEN por. ad us. vet. a fost testat pe durata administrării unice pe cale orală (*per os*) a unei doze mai mari pe 10 vulpi roșcate (*Vulpes vulpes*). În termen de 180 de zile de la administrare, nu a apărut nici un simptom de rabie la vulpile testate. După terminarea perioadei de monitorizare, toate animalele testate au fost eutanasiate, iar prezența virusului rabic în creierul vulpilor a fost verificată prin intermediul metodelor de laborator. Rabia nu a fost diagnosticată post mortem la nici un subiect.

Expunere:

Vulpea roșcată (*Vulpes vulpes*) este specia țintă pentru administrarea vaccinului LYSVULPEN por. ad us. vet. S-a demonstrat că vulpile sunt unul dintre tipurile de animale cele mai sensibile la rabie. Doza infecțioasă de virus rabic este de două ori mai scăzută la vulpi decât la alte specii de animale cu sânge cald sau păsări. Perioada de monitorizare de 180 de zile este suficient de lungă pentru ca simptomele rabice clinice să apară la vulpi. Metodele de laborator aplicate pentru diagnosticarea „post mortem” a rabiei la vulpi sunt demonstrative și suficient de sensibile pentru a detecta rabia la animale după terminarea testului.

Concluzie:

Vaccinul LYSVULPEN por. ad us. vet. este inofensiv dacă o doză înzecită față de doza recomandată este administrată pe cale orală vulpii roșcate (*Vulpes vulpes*). Rezultatele au fost obținute pe baza monitorizării clinice după administrarea vaccinului și pe baza analizei de laborator „post mortem” după terminarea testării.



BIOVETA, a.s., Komenského 212, 683 23 Ivanovice na Hané, Republica Cehă
 Tel.: 00420 517 318 500, e-mail: comm@bioveta.ez

**Lista și caracteristicile animalelor incluse în testarea inofensivității
 – administrarea unică a unei supradoze
 (categoria – vulpea roșcată – Vulpes vulpes)**

Nr. animal	ID animal	Caracteristici animal			Comentarii
		vârstă	gen	Stare sănătate	
1	L41	3 luni	♀	bună	
2	L42	3 luni	♂	bună	
3	L43	3 luni	♀	bună	
4	L44	3 luni	♀	bună	
5	L45	4 luni	♀	bună	
6	L46	4 luni	♂	bună	
7	L47	4 luni	♂	bună	
8	L48	4 luni	♀	bună	
9	L49	4 luni	♀	bună	
10	L50	4 luni	♂	bună	



Protocol testare

a) Descrierea metodei aplicate:

a1) Monitorizarea și evaluarea reacțiilor generale – monitorizarea generală a animalului și înregistrarea reacțiilor generale (cu o atenție sporită la înregistrarea simptomelor clinice asociate rabiei)

a2) Diagnosticarea „post mortem” a rabiei

- imunofluorescență directă (Dean and Abelseth, 1973)
- teste biologice pe șoareci (Koprowski, 1973)

b) Descrierea instrumentelor aplicate:

- microscop imunofluorescent – tip: Phasenkontrast mit Mikroval – Mikroskopen, Carl – Zeiss Jena
- seringi 0,1 ml – tip: Hemilton
- incubator – 37°C și 5% CO₂ – de către compania Hereus
- frigider Calex 250 l (temperatura 2 până la 8°C)

c) Descrierea materialelor utilizate:

- carnet pentru luarea de notițe
- LYSVULPEN por. ad us. vet., lot 34 06 – titlu virus TCID₅₀ = 10^{6.1} / ml (în scopul verificării dacă virusul a fost concentrat în doza TCID₅₀ = 10^{9.0} / ml)
- conjugat antirabic și conjugat negativ de către producătorul Bioveta, a.s., Ivanovice na Hané

d) Animale utilizate pentru testare:

d1) Specia – vulpe

d2) Gen sau tulpină – vulpe roșcată (Vulpes vulpes)

d3) Categorie animal – pui tineri de vulpe, cu vârsta între 3 și 4 luni

d4) Origine – animalele provin de pe teritoriul Republicii Cehe

d5) Identificare – un tatuaj pe auricul

d6) Numărul animalelor – 10

d7) Condițiile în care animalele au fost ținute – vulpile au fost ținute în țarcuri, cu 5 animale în fiecare țarc. Vulpile de același gen au fost plasate într-un țarc. Țarcul a fost împărțit într-o parte internă construită cu o porțiune de odihnă pentru vulpi și într-o parte în aer liber. Partea internă a fost betonată, iar în zona în aer liber a fost amplasat nisip. Suprafața totală (adică podeaua țarcului intern plus zona adiacentă) a fost de 10 metri pătrați pentru 5 vulpi.

d8) Hrănirea animalelor – vulpile au fost hrănite cu un amestec de hrană complex și granulat pentru câini, fabricat de un producător comercial și înregistrat pentru utilizare

în Republica Cehă, precum și cu resturi de carne fiartă și intestine selectate de la abatoare sanitare. Dozele de mâncare ale amestecului de hrană comercială au fost determinate pe baza recomandării producătorului în funcție de greutatea vulpilor. Vulpile au fost hrănite o dată pe zi, la ora 14.00. Apa de băut a fost tot timpul disponibilă pentru vulpi.

d9) Denumirea proprietarului animalelor – Bioveta, a.s., Ivanovice na Hané

d10) Denumirea institutului de testare – Bioveta, a.s., Ivanovice na Hané

e) Doza de aplicare, modalitatea de aplicare, schema de aplicare, schema de monitorizare a temperaturii și monitorizarea reacțiilor locale și generale:

Doza de aplicare – o cantitate de 10 doze de aplicare.

Modalitatea de aplicare – administrare orală (consum natural), blistere de aluminiu/plastic rupte au fost verificate ca dovadă a consumului.

Schema de aplicare – o vaccinare unică a dozei de aplicare recomandate înzecite.

Monitorizarea reacțiilor generale – vulpile testate au fost monitorizate pentru o perioadă de 180 de zile. După terminarea acestei perioade, vulpile au fost eutanasiate într-un mod nedureros.

Diagnosticarea „post mortem” în laborator a rabiei – rabia a fost diagnosticată în creierele vulpilor eutanasiate prin utilizarea metodei fluorescente directe (Dean and Abelseth, 1973) și a testelor biologice pe șoareci (Koprowski, 1973).

Numele, adresa, funcția și calificarea persoanei examinatoare:

MVDr. Vladimír Vrzał, CSc.

Data nașterii: 26 noiembrie 1953

Educație:

1969-1973: Liceul de Agricultură și Inginerie – specializarea: medicină veterinară, din Kroměříž

1973-1979: Universitatea de Medicină Veterinară din Brno

1 aprilie 1979: începerea perioadei de practică la Bioveta Ivanovice na Hané

1979-1980: Serviciul militar la Serviciul Veterinar din cadrul Gardei de Frontieră

1980-1987: Controler independent de inginerie al Departamentului pentru Controlul Calității și Management

1985-1990: teză de studiu asupra disciplinei științifice epizootologie și zooigienă

1987-1995: Director al Departamentului pentru Controlul Calității și Management

1 februarie 1995-prezent: Director de producție la Bioveta, s.r.o.

1 ianuarie 1998-prezent: Directorul secției de producție și dezvoltare pentru biopreparate și produse farmaceutice veterinare

Membru în organizații profesionale:

Asociația cehoslovacă de microbiologie – din 1980

Asociația științifică cehoslovacă de micologie – din 1980
Asociația cehoslovacă de imunologie – din 1981

Activitate profesională:

Publicații:

Este autor sau coautor a 101 publicații profesionale.

Certificate de autor:

Este autor sau coautor a 15 brevete și 5 design-uri utilitare.

Rapoarte adversar final:

Este autor sau coautor a 19 rapoarte finale pentru pregătiri introduse în practică.

Specializare profesională: imunologie, virologie

MVDr. Vladimir Vrzal, CSc.



Tabelul 3. Siguranța administrării unei supradoze – vulpe roșcată (Vulpes vulpes)

Nr. animal	ID animal	Nr. lot vaccin	Data aplicării	Evaluare clinică						Examinare laborator		Note	
				1 lună	2 luni	3 luni	4 luni	5 luni	6 luni	fluorescență directă	testare biologică		
1	L41	34 06	21.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
2	L42	34 06	21.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
3	L43	34 06	21.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
4	L44	34 06	21.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
5	L45	34 06	21.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
6	L46	34 06	21.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
7	L47	34 06	21.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
8	L48	34 06	21.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
9	L49	34 06	21.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
10	L50	34 06	21.7.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	



BIOVETA, a.s., Komenského 212, 683 23 Ivanovice na Hané, Republica Cehă
 Tel.: 00420 517 318 500, e-mail: comm@bioveta.ez

B. Siguranța administrării unei supradoze – câinele enot (*Nycterentes procyonoides*)

Rezumat:

Vaccinul LYSVULPEN por. ad us. vet. a fost testat pe durata administrării unice pe cale orală (*per os*) a unei doze înzecite din doza de vaccinare recomandată pe 10 câini enot (*Nycterentes procyonoides*). În termen de 180 de zile de la administrare, nu a apărut nici un simptom de rabie la câinii enot testați. După terminarea perioadei de monitorizare, toate animalele testate au fost eutanasiate, iar prezența virusului rabic în creierul animalelor a fost verificată prin intermediul metodelor de laborator. Rabia nu a fost diagnosticată post mortem la nici un subiect.

Expunere:

Câinele enot (*Nycterentes procyonoides*) este al doilea animal țintă pentru administrarea vaccinului LYSVULPEN por. ad us. vet. În termeni de dezvoltare, câinele enot este unul dintre cele mai vechi animale canine. Mai demult, trăia în estul îndepărtat. În scopul de a obține și mai multă blană, câinele enot a fost naturalizat în diverse zone ale fostei Uniuni sovietice încă din 1930. S-a răspândit ușor către vest, iar în prezent se găsește pe o suprafață ce se întinde până la Franța. Prezența sa a fost raportată în Republica Cehă încă din anii șaptezeci. Câinele enot este un omnivor tipic. S-a demonstrat că specia de câine enot este un animal sensibil la rabie. Perioada de monitorizare de 180 de zile este suficient de lungă pentru ca simptomele rabice clinice să apară la câinii enot. Metodele de laborator aplicate pentru diagnosticarea „post mortem” a rabiei la câinii enot sunt demonstrative și suficient de sensibile pentru a detecta rabia la animale după terminarea testului.

Concluzie:

Vaccinul LYSVULPEN por. ad us. vet. este inofensiv dacă o doză înzecită față de doza recomandată este administrată pe cale orală câinelui enot (*Nycterentes procyonoides*). Rezultatele au fost obținute pe baza monitorizării clinice după administrarea vaccinului și pe baza analizei de laborator „post mortem” după terminarea testării.



BIOVETA, a.s., Komenského 212, 683 23 Ivanovice na Hané, Republica Cehă
 Tel.: 00420 517 318 500, e-mail: comm@bioveta.ez

**Lista și caracteristicile animalelor incluse în testarea inofensivității
 – administrarea unică a unei supradoze
 (categoria – câinele enot – Nycterentes procyonoides)**

Nr. animal	ID animal	Caracteristici animal			Comentarii
		vârstă	gen	Stare de sănătate	
1	M11	4 luni	♂	bună	
2	M12	4 luni	♂	bună	
3	M13	4 luni	♀	bună	
4	M14	4 luni	♂	bună	
5	M15	5 luni	♀	bună	
6	M16	5 luni	♀	bună	
7	M17	5 luni	♀	bună	o rană mică la extremitate
8	M18	5 luni	♂	bună	
9	M19	5 luni	♀	bună	
10	M20	5 luni	♂	bună	



Protocol testare

a) Descrierea metodei aplicate:

a1) Monitorizarea și evaluarea reacțiilor generale – monitorizarea generală a animalului și înregistrarea reacțiilor generale (cu o atenție sporită la înregistrarea simptomelor clinice asociate rabiei)

a2) Diagnosticarea „post mortem” a rabiei

- imunofluorescență directă (Dean and Abelseth, 1973)
- teste biologice pe șoareci (Koprowski, 1973)

b) Descrierea instrumentelor aplicate:

- microscop imunofluorescent – tip: Phasenkontrast mit Mikroval – Mikroskopen, Carl – Zeiss Jena
- seringi 0,1 ml – tip: Hemilton
- incubator – 37°C și 5% CO₂ – de către compania Hereus
- frigider Calex 250 I (temperatura 2 până la 8°C)

c) Descrierea materialelor utilizate:

- carnet pentru luarea de notițe
- LYSVULPEN por. ad us. vet., lot 34 06 – titlu virus TCID₅₀ = 10^{6.1} / ml (în scopul verificării dacă virusul a fost concentrat în doza TCID₅₀ = 10^{9.0} / ml)
- conjugat antirabic și conjugat negativ de către producătorul Bioveta, a.s., Ivanovice na Hané

d) Animale utilizate pentru testare:

d1) Specia – câine enot

d2) Gen sau tulpină – câine enot (Nycterentes procyonoides)

d3) Categorie animal – animale tinere, cu vârsta între 4 și 5 luni

d4) Origine – animalele provin de pe teritoriul Republicii Cehe

d5) Identificare – un tatuaj pe auricul

d6) Numărul animalelor – 10

d7) Condițiile în care animalele au fost ținute – câinii enot au fost ținuți în țărcuri, cu 5 animale în fiecare țarc. Câinii enot de același gen au fost plasați întotdeauna într-un țarc. Țarcul a fost împărțit într-o parte internă construită cu o porțiune de odihnă pentru animale și într-o parte în aer liber. Partea internă a fost betonată, iar în zona în aer liber a fost amplasat nisip. Suprafața totală (adică podeaua țarcului intern plus zona adiacentă) a fost de 10 metri pătrați pentru cinci câini enot.

d8) Hrănirea animalelor – câinii enot au fost hrăniți cu un amestec de hrană complex și granulat pentru câini, fabricat de un producător comercial și înregistrat pentru utilizare

în Republica Cehă, precum și cu resturi de carne fiartă și intestine selectate de la abatoare sanitare. Dozele de mâncare ale amestecului de hrană comercială au fost determinate pe baza recomandării producătorului în funcție de greutatea animalelor. Câinii enot au fost hrăniți o dată pe zi, la ora 14.00. Apa de băut a fost tot timpul disponibilă pentru animale.

d9) Denumirea proprietarului animalelor – Bioveta, a.s., Ivanovice na Hané

d10) Denumirea institutului de testare – Bioveta, a.s., Ivanovice na Hané

e) Doza de aplicare, modalitatea de aplicare, schema de aplicare, schema de monitorizare a temperaturii și monitorizarea reacțiilor locale și generale:

Doza de aplicare – o cantitate de 10 doze de aplicare.

Modalitatea de aplicare – administrare orală (consum natural), blistere de aluminiu/plastic rupte au fost verificate ca dovadă a consumului.

Schema de aplicare – o vaccinare unică a dozei de aplicare recomandate înzecite.

Monitorizarea reacțiilor generale – câinii enot testați au fost monitorizați pentru o perioadă de 180 de zile. După terminarea acestei perioade, câinii enot au fost eutanasiați într-un mod nedureros.

Diagnosticarea „post mortem” în laborator a rabiei – rabia a fost diagnosticată în creierele câinilor enot eutanasiați prin utilizarea metodei fluorescente directe (Dean and Abelseth, 1973) și a testelor biologice pe șoareci (Koprowski, 1973).

Numele, adresa, funcția și calificarea persoanei examinatoare:

MVDr. Vladimír Vrzał, CSc.

Data nașterii: 26 noiembrie 1953

Educație:

1969-1973: Liceul de Agricultură și Inginerie – specializarea: medicină veterinară, din Kroměříž

1973-1979: Universitatea de Medicină Veterinară din Brno

1 aprilie 1979: începerea perioadei de practică la Bioveta Ivanovice na Hané

1979-1980: Serviciul militar la Serviciul Veterinar din cadrul Gardei de Frontieră

1980-1987: Controler independent de inginerie al Departamentului pentru Controlul Calității și Management

1985-1990: teză de studiu asupra disciplinei științifice epizootologie și zooigienă

1987-1995: Director al Departamentului pentru Controlul Calității și Management

1 februarie 1995-prezent: Director de producție la Bioveta, s.r.o.

1 ianuarie 1998-prezent: Directorul secției de producție și dezvoltare pentru biopreparate și produse farmaceutice veterinare

Membri în organizații profesionale:

Asociația cehoslovacă de microbiologie – din 1980

Asociația științifică cehoslovacă de micologie – din 1980
Asociația cehoslovacă de imunologie – din 1981

Activitate profesională:

Publicații:

Este autor sau coautor a 101 publicații profesionale.

Certificate de autor:

Este autor sau coautor a 15 brevete și 5 design-uri utilitare.

Rapoarte adversar final:

Este autor sau coautor a 19 rapoarte finale pentru pregătiri introduse în practică.

Specializare profesională: imunologie, virologie

MVDr. Vladimir Vrzal, CSc.



Tabelul 4. Siguranța administrării unei supradoze – câinele enot (Nyctereutes procyonoides)

Nr. animal	ID animal	Nr. lot vaccin	Data aplicării	Evaluare clinică						Examinare laborator		Note	
				1 lună	2 luni	3 luni	4 luni	5 luni	6 luni	fluorescență directă	testare biologică		
1	M11	34 06	18.8.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
2	M12	34 06	18.8.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
3	M13	34 06	18.8.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
4	M14	34 06	18.8.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
5	M15	34 06	18.8.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
6	M16	34 06	18.8.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
7	M17	34 06	18.8.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
8	M18	34 06	18.8.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
9	M19	34 06	18.8.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
10	M20	34 06	18.8.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	



C. Siguranța administrării unei supradoze – câine

Rezumat:

Vaccinul LYSVULPEN por. ad us. vet. a fost testat pe durata administrării unice pe cale orală (*per os*) a unei doze înzecite din doza de vaccinare recomandată pe 10 câini. În termen de 180 de zile de la administrare, nu a apărut nici un simptom de rabie la câinii testați. După terminarea perioadei de monitorizare, toate animalele testate au fost eutanasiate, iar prezența virusului rabic în creierul animalelor a fost verificată prin intermediul metodelor de laborator. Rabia nu a fost diagnosticată post mortem la nici un subiect.

Expunere:

Vulpea (*Vulpes vulpes*) este una dintre speciile țintă pentru administrarea vaccinului LYSVULPEN por. ad us. vet. S-a demonstrat că vulpile sunt unul dintre tipurile de animale cele mai sensibile la rabie. Doza infecțioasă de virus rabic este de două ori mai scăzută la vulpi decât la alte specii de animale cu sânge cald sau păsări.

Pe durata aplicării propuse a vaccinului LYSVULPEN por. ad us. vet., prin distribuire regională conform condițiilor de teren (prin aplicare manuală și cu avionul), se poate întâmpla (au fost raportate cazuri) ca un animal altul decât animalul țintă (adică vulpea sau câinele enot) să consume momeala cu vaccinul ce conține virusul rabic tulpina SAD-Bern.

Câinii sunt animalele domestice care intră cel mai des în contact cu momeala. În special pe durata depunerii de toamnă, adică în luna octombrie, câinii de vânatoare consumă momelile (ciobănesc german, cocker spaniel, teckel, setter irlandez, terrier ceh etc.). Contactul cu momeala depusă nu trebuie exclusă la câinii utilizați pentru braconaj, câinii plimbați fără lesă sau pe durata dresajului. Este de extremă importanță excluderea posibilității de dezvoltare a rabiei (infectarea câinelui prin intermediul momelii) întrucât există de obicei contact fizic direct între câinele care a consumat momeala și stăpân.

Aplicarea dozei înzecite din doza de vaccinare recomandată și monitorizarea pe o perioadă de 180 de zile și examinarea post mortem sunt metode demonstrative corespunzătoare și sensibile pentru a exclude dezvoltarea rabiei la câini după consumarea momelii „LYSVULPEN por. ad us. vet.”. Condiții experimentale extreme au confirmat în întregime patogenitatea virusului SAD-Bern la câini.

Concluzie:

Vaccinul LYSVULPEN por. ad us. vet. este inofensiv dacă o doză înzecită față de doza recomandată este administrată pe cale orală câinilor. Rezultatele au fost obținute pe baza monitorizării clinice după administrarea vaccinului și pe baza analizei de laborator „post mortem” după terminarea testării.

LYSVULPEN por. ad us. vet.



BIOVETA, a.s., Komenského 212, 683 23 Ivanovice na Hané, Republica Cehă
 Tel.: 00420 517 318 500, e-mail: comm@bioveta.ez

**Lista și caracteristicile animalelor incluse în testarea inofensivității
 – administrarea unică a unei supradoze
 (categoria – câine)**

Nr. animal	ID animal	Caracteristici animal			Comentarii
		vârstă	gen	Stare de sănătate	
1	P1	3 luni	♀	bună	
2	P2	3 luni	♂	bună	
3	P3	3 luni	♀	bună	
4	P4	3,5 luni	♀	bună	
5	P5	3,5 luni	♀	bună	
6	P6	4 luni	♂	bună	a suferit o boală diareică
7	P7	4 luni	♀	bună	
8	P8	5 luni	♂	bună	
9	P9	5 luni	♂	bună	
10	P10	6 luni	♂	bună	



Protocol testare

a) Descrierea metodei aplicate:

a1) Monitorizarea și evaluarea reacțiilor generale – monitorizarea generală a animalului și înregistrarea reacțiilor generale (cu o atenție sporită la înregistrarea simptomelor clinice asociate rabiei)

a2) Diagnosticarea „post mortem” a rabiei

- imunofluorescență directă (Dean and Abelseth, 1973)
- teste biologice pe șoareci (Koprowski, 1973)

b) Descrierea instrumentelor aplicate:

- microscop imunofluorescent – tip: Phasenkontrast mit Mikroval – Mikroskopen, Carl – Zeiss Jena
- seringi 0,1 ml – tip: Hemilton
- incubator – 37°C și 5% CO₂ – de către compania Hereus
- frigider Calex 250 I (temperatura 2 până la 8°C)
- seringă cu prelungitor din cauciuc destinat aplicării vaccinului în cavitatea orală

c) Descrierea materialelor utilizate:

- carnet pentru luarea de notițe
- LYSVULPEN por. ad us. vet., lot 34 06 – titlu virus TCID₅₀ = 10^{6.1} / ml (în scopul verificării dacă virusul a fost concentrat în doza TCID₅₀ = 10^{9.0} / ml)
- conjugat antirabic și conjugat negativ de către producătorul Bioveta, a.s., Ivanovice na Hané

d) Animale utilizate pentru testare:

d1) Specia – câine

d2) Gen sau tulpină – Beagle, animale comerciale (nu animale fără patogeni sau fără anticorpi)

d3) Categorie animal – căței cu vârsta între 3 și 6 luni, care nu au fost vaccinați împotriva vreunei boli canine, vermifugați

d4) Origine – Biotest Konárovice, sediul din Rosice u Pardubic

d5) Identificare – un tatuaj pe auricul

d6) Numărul animalelor – 10

d7) Condițiile în care animalele au fost ținute – câinii au fost ținuți în țarcuri, cu 5 animale în fiecare țarc. Câinii de același gen au fost plasați întotdeauna într-un țarc, adică fie masculi sau femele. Țarcul a fost împărțit într-o parte internă construită cu o porțiune de odihnă pentru câini și într-o parte în aer liber. Partea internă a fost betonată, iar în zona în aer liber a fost amplasat nisip. Suprafața totală (adică podeaua țarcului intern plus zona adiacentă) a fost de 10 metri pătrați pentru cinci câini.

d8) Hrănirea animalelor – câinii au fost hrăniți cu un amestec de hrană complex și granulat pentru câini, fabricat de un producător comercial și înregistrat pentru utilizare în Republica Cehă. Dozele de mâncare ale amestecului de hrană comercială au fost determinate pe baza recomandării producătorului în funcție de greutatea câinilor. Câinii au fost hrăniți de două ori pe zi, la ora 08.00 și la ora 14.00. Apa de băut a fost tot timpul disponibilă pentru câini.

d9) Denumirea proprietarului animalelor – Bioveta, a.s., Ivanovice na Hané

d10) Denumirea institutului de testare – Bioveta, a.s., Ivanovice na Hané

e) Doza de aplicare, modalitatea de aplicare, schema de aplicare, schema de monitorizare a temperaturii și monitorizarea reacțiilor locale și generale:

Doza de aplicare – o cantitate de 10 doze de aplicare.

Modalitatea de aplicare – administrare orală (aplicarea prin intermediul unei seringi cu un prelungitor din cauciuc destinat aplicării vaccinului în cavitatea orală într-o doză de 1,8 ml din vaccin).

Schema de aplicare – o vaccinare unică a dozei de aplicare recomandate înzecite.

Monitorizarea reacțiilor generale – câinii testați au fost monitorizați pentru o perioadă de 180 de zile. După terminarea acestei perioade, câinii au fost eutanasiați într-un mod nedureros.

Diagnosticarea „post mortem” în laborator a rabiei – rabia a fost diagnosticată în creierele câinilor enot eutanasiați prin utilizarea metodei fluorescente directe (Dean and Abelseth, 1973) și a testelor biologice pe șoareci (Koprowski, 1973).

Numele, adresa, funcția și calificarea persoanei examinatoare:

MVDr. Vladimir Vrzal, CSc.

Data nașterii: 26 noiembrie 1953

Educație:

1969-1973: Liceul de Agricultură și Inginerie – specializarea: medicină veterinară, din Kroměříž

1973-1979: Universitatea de Medicină Veterinară din Brno

1 aprilie 1979: începerea perioadei de practică la Bioveta Ivanovice na Hané

1979-1980: Serviciul militar la Serviciul Veterinar din cadrul Gardei de Frontieră

1980-1987: Controler independent de inginerie al Departamentului pentru Controlul Calității și Management

1985-1990: teză de studiu asupra disciplinei științifice epizootologie și zooigienă

1987-1995: Director al Departamentului pentru Controlul Calității și Management

1 februarie 1995-prezent: Director de producție la Bioveta, s.r.o.

1 ianuarie 1998-prezent: Directorul secției de producție și dezvoltare pentru biopreparate și produse farmaceutice veterinare

Membru în organizații profesionale:

Asociația cehoslovacă de microbiologie – din 1980

Asociația științifică cehoslovacă de micologie – din 1980

Asociația cehoslovacă de imunologie – din 1981

Activitate profesională:

Publicații:

Este autor sau coautor a 101 publicații profesionale.

Certificate de autor:

Este autor sau coautor a 15 brevete și 5 design-uri utilitare.

Rapoarte adversar final:

Este autor sau coautor a 19 rapoarte finale pentru pregătiri introduse în practică.

Specializare profesională: imunologie, virologie

MVDr. Vladimír Vrzał, CSc.



Tabelul 5. Siguranța administrării unei supradoze – câine

Nr. animal	ID animal	Nr. lot vaccin	Data aplicării	Evaluare clinică						Examinare laborator		Note	
				1 lună	2 luni	3 luni	4 luni	5 luni	6 luni	fluorescență directă	testare biologică		
1	P1	34 06	11.8.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
2	P2	34 06	11.8.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
3	P3	34 06	11.8.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
4	P4	34 06	11.8.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
5	P5	34 06	11.8.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
6	P6	34 06	11.8.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
7	P7	34 06	11.8.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
8	P8	34 06	11.8.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
9	P9	34 06	11.8.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	
10	P10	34 06	11.8.99	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	conformă	negativ	negativ	