

# MEV2

MALATTIA EMORRAGICA VIRALE  
DA RHDV2 NEL CONIGLIO

E LINEE GUIDA PER LA VACCINAZIONE DEGLI ANIMALI DA COMPAGNIA

# INDICE

MALATTIA EMORRAGICA VIRALE .....	2
SIEROTIPO RHDV2 .....	4
RESISTENZA DEL VIRUS E TRASMISSIONE DELLA MALATTIA .....	6
SEGNI CLINICI .....	8
DIAGNOSI .....	10
VACCINAZIONI .....	12
BIBLIOGRAFIA .....	15
ALLEGATO A .....	XVII
ALLEGATO B .....	XXI
RINGRAZIAMENTI.....	XXV



## MALATTIA EMORRAGICA VIRALE

La malattia emorragica virale (MEV) è una malattia contagiosa e letale del coniglio descritta per la prima volta nel 1984 in Cina (Liu et al, 1984). In Europa è stata riscontrata per la prima volta nel 1986. Attualmente risulta segnalata in più di 40 Paesi ed è endemica in Europa e in tutto il bacino del Mediterraneo, zone dove è presente l'ospite selvatico (*Oryctolagus cuniculus*). L'agente eziologico della MEV (RHDV) è un **calicivirus** appartenente al genere dei Lagovirus, provvisto di una consistente variabilità ge-

netica ed antigenica altamente diffusibile e resistente all'ambiente (Ohlinger et al. 1990). La MEV è caratterizzata principalmente da un'epatite acuta e letale

*I giovani soggetti si infettano, ma non sviluppano i segni clinici della malattia*



con una morbilità vicina al 100% ed una mortalità che arriva fino al 90% dei soggetti adulti colpiti (Capucci et al. 2017). La malattia non si manifesta nei soggetti giovani che pure si infettano ma non sviluppano segni clinici, ed è confinata, nella sua forma classica, alla sola specie coniglio, mentre nella lepre bruna è segnalata una malattia simile Sindrome della lepre bruna europea (EBHS) causata da un virus correlato ma distinto da RHDV (Lavazza et al. 1996)

Durante la sua evoluzione negli anni RHDV si è differenziato in 6 genotipi, ed il genotipo 6 corrisponde alla variante principale RHDVa (Capucci et al. 1998) tutti molto simili tra loro e tutti con alta virulenza e patogenicità (Kerr et al. 2009). Tutti questi genotipi mantenevano comunque una buona correlazione sierologica con i ceppi classici e una discreta protezione indotta dalla vaccinazione.



*Lepre bruna europea (*Lepus europaeus*) suscettibili ad EBHS (European brown hare syndrome), un calicivirus correlato ma distinto da RHDV;*



## IL SIEROTIPO RHDV2

Nel 2010 è stato isolato per la prima volta in Francia un nuovo lagovirus denominato RHDV2 (Le Gall-Reculé et al. 2011; 2013). Questo virus presenta notevole differenza sia genetica che antigenica rispetto a RHDV, e come tale è di fatto assimilabile ad un nuovo sierotipo. Infatti, in virtù di tali differenze la vaccinazione con ceppi classici fornisce una protezione solo parziale e di breve durata.

Inizialmente ci si è accorti dell'esistenza di un nuovo virus RHDV, pur in presenza di quadri clinici e anatomopatologici identici in quanto il nuovo stirpe virale era in grado di provocare la malattia sia in soggetti vaccinati con ceppi classici che nei lattanti (15-25

gg) con una mortalità pari al 20-30% (Le Gall-Reculé et al. 2011). Infatti, uno degli aspetti peculiari del virus RHDV “classico” è che i conigli neonati hanno una resistenza innata in grado di proteggerli dalla malattia. La maggior parte dei conigli al di sotto delle 4 settimane di età che vengono a contatto col virus, si infettano ma non si ammalano e sviluppano un’immunità di lunga durata. Gli animali che non vengono a contatto con RHDV1 acquisiscono progressivamente la capacità di sviluppare malattia fino a circa 2-3 mesi di età quando la resistenza alla malattia scompare del tutto. I meccanismi di tale resistenza “innata” non sono mai stati chiariti in modo compiuto e permangono solo alcune ipotesi. Questa immunità “innata” non è presente per RHDV2 che quindi può indurre malattia anche in soggetti lattanti.



*RHDV2 non conferisce immunità “innata”, per cui possono ammalarsi anche soggetti lattanti;*

Il coniglio europeo (*Oryctolagus cuniculus*) è la sola specie sensibile alla MEV causata da ceppi RHDV “classico” e nessun altro lagomorfo americano (*Romerolagus diazzi*, *Lepus californicus*, *Sylvilagus floridanus*) ed europeo (*Lepus europaeus*, *Lepus timidus*, *Lepus corsicanus*, *Lepus castroviejo* e *Lepus granatensis*) si è dimostrato sperimentalmente recettivo. Viceversa, RHDV2 è

in grado di superare la barriera di specie e si differenzia da RHDV “classico” per la capacità di indurre malattia con quadri sovrapponibili a RHD/EBHS, anche in almeno quattro specie di lepri, come la lepre sarda (*Lepus capensis var mediterraneus*) (Puggioni et al. 2013), la lepre italiana (*Lepus corsicanus*) (Camarda et al. 2014), la lepre bruna comune (*Lepus europaeus*) (Velarde et al. 2017; Le Gall-Reculé et al. 2017) e la lepre variabile (*Lepus timidus*).

Le caratteristiche fenotipiche e differenziali di RHDV2 inducono a ipotizzare che questo virus non sia originato per mutazione o evoluzione dell’RHDV classico quanto piuttosto sia un virus “nuovo” con origine non ancora definita. A partire dal 2010, nell’arco di pochi anni RHDV2 si è diffuso in tutta Europa dove ha causato epidemie sia tra conigli selvatici che negli allevamenti industriali e rural (Le Gall-Reculé et al. 2013, Dalton et al. 2014). Recentemente alcuni studi sperimentali di riproduzione della malattia hanno confermato di fatto le osservazioni di campo, dimostrando che i ceppi di RHDV2 isolati a partire dal 2014-2015, in Italia come all’estero, hanno acquisito maggior virulenza rispetto ai ceppi del 2010-2011 arrivando a causare mortalità fino anche all’80%, simile a quella indotta dai ceppi “classici” (Capucci et al. 2017).



## RESISTENZA DEL VIRUS E TRASMISSIONE DELLA MALATTIA

RHDV è molto stabile e persistente nell'ambiente: la sua infettività non viene ridotta al trattamento con etere o cloroformio e tripsina, alla esposizione a pH 3.0 o al riscaldamento a 50°C per 1 ora. Il virus RHDV può sopravvivere nelle carcasse di coniglio "in campo" per almeno 3 mesi, mentre il virus esposto direttamente alle condizioni ambientali atmosferiche sopravvive per un periodo inferiore ad 1 mese. In un lavoro di campo sulla sopravvivenza di RHDV, il virus essiccato esposto direttamente alla luce solare su una striscia di cotone è risultato infettante in conigli sensibili per >10 gg ma <44 gg (Henning et al. 2005). RHDV conserva la sua infettività alle basse temperature e rimane abbastanza stabile durante cicli di congelamento/scongelo. Viceversa, RHDV può essere inattivato mediante: a) trattamento con 1% idrossido di sodio e da altri agenti (es. candeggina) che determina una distruzione della componente proteica mediante innalzamento del pH >12; b) trattamenti con formaldeide al 1,0–1,4% o beta-propiolactone al 0,2–0,5% a 4°C; c) esposizione a raggi ultravioletti (UV) usando un "electronic UV crosslinker" con una dose UV di 168.48 W-s/cm<sup>2</sup> e una intensità UV di 0.0078 W/cm<sup>2</sup>.

Le possibili vie di trasmissione di questi virus sono la via orale, nasale, congiuntivale e parenterale tramite insetti ematofagi (Asgari et al. 1988).

La trasmissione può avvenire per contatto diretto con animali infetti che eliminano il virus con le feci o per contatto con carcasse di animali morti, ma molto più frequentemente per via indiretta tramite vettori animati come animali che si nutrono di carcasse infette (mammiferi, uccelli o insetti) ma anche l'uomo stesso e inanimati quali cibo, lettiere, acqua, vestiti, scarpe, gabbie e attrezzature in genere (Frölich et al. 1998).

Le principali porte di ingresso del virus sono considerate le alte vie respiratorie e il primo tratto dell'apparato gastroenterico e in condizioni di campo la via oro fecale risulta essere la più frequente (Abrantes et al. 2012).



## SEGNI CLINICI

La malattia clinica di solito compare improvvisamente e può evolvere in forma iperacuta, acuta, subacuta o cronica. I sintomi clinici sono osservabili soprattutto nel corso dell'evoluzione acuta della malattia, poiché la forma iperacuta è priva di sintomatologia evidente e quella subacuta caratterizzata dagli stessi sintomi dell'acuta ma più sfumati. Il periodo d'incubazione varia da 1 a 3 giorni, la morte subentra dopo 12-36 ore dalla comparsa di febbre ( $>40^{\circ}\text{C}$ ). Durante questa fase si possono osservare diversi sintomi quali: anoressia, apatia, prostrazione, segni nervosi (convulsioni, atassia, paralisi, opistotono, pedalamiento), urla e grida, segni respiratori (dispnea, scolo sanguinolento), cianosi delle membrane. Nel corso di un episodio clinico sostenuto da ceppi ad alta patogenicità un limitato numero di conigli (5-10%) può manifestare un andamento subacuto o cronico della malattia, caratterizzato da incubazione più lunga (fino a 6 gg) e decorso prolungato con comparsa di ittero grave e generalizzato, apprezzabile soprattutto a livello di mucose esplorabili e cute delle orecchie, perdita di peso e letargia. Tali animali di solito vengono a morte 1-2 settimane più tardi a causa dell'imponente disfunzione epatica. Tuttavia, in animali da carne le lesioni epatiche (degenerazione e necrosi) tipiche della malattia cronica e dell'infezione

subclinica (l'età di macellazione di circa 75 gg coincide di fatto con il periodo di acquisizione di sensibilità alla malattia), possono essere riscontrate al macello durante la visita post-mortem dopo regolare macellazione.

Nei casi sostenuti da ceppo RHDV2, almeno inizialmente (2010-2014) con i ceppi a bassa-media patogenicità, la malattia compariva più tardivamente e il decorso era leggermente più protratto rispetto al ceppo classico: sintomi e mortalità comparivano 3-9 giorni post infezione (Le Gall-Reculé et al. 2013) e il decorso medio era di 5gg invece di rispettivamente 2-6gg e 3-4gg osservati per la malattia da RHDV classico. Tuttavia i ceppi più virulenti identificati dal 2014-2015 oltre a causare indici di mortalità superiori inducono quadri clinici più simili alla forma classica anche in termini di decorso.



## DIAGNOSI

Una diagnosi presuntiva è generalmente possibile su base clinico-anamnestica e in sede autoptica. MEV deve essere sospettata in qualunque caso di morte improvvisa di conigli anche senza sintomatologia evidente. All'esame necroscopico il fegato si presenta generalmente megalico di colore chiaro e consistenza friabile con disegno lobulare evidente (c.d. "fegato a noce moscata"). Splenomegalia, presenza di schiuma emorragica in trachea e nelle alte vie respiratorie (narici), imbrattamento sieroso-ematico della regione del naso, ecchimosi ed emorragie diffuse ed eventualmente raccolte emorragiche di sangue non coagulato in addome o torace sono altri reperti autoptici tipici della malattia emorragica virale. L'istopatologia conferma la presenza di epatite acuta necrotizzante accompagnata da necrosi dei linfociti a livello splenico e dei linfonodi. Edema polmonare, nefropatie ed emorragie alveolari possono essere reperti frequenti in corso di MEV. Microtrombi (espressione di CID) sono presenti a livello di numerosi organi come cervello, reni, polmoni, cuore, testicoli e ghiandole surrenali e fenomeni di apoptosi possono essere notati con la microscopia elettronica.

Sebbene i reperti anatomopatologici siano spesso fortemente indicativi, la conferma diagnostica avviene tramite indagini di laboratorio, solitamente ed in via primaria mediante test ELISA sandwich che permette anche una tipizzazione antigenica, oppure con RT-PCR, utilizzando come organi target il fegato, sede principale di replicazione virale, e la milza, organo dove avviene la clearance virale, che risulta spesso l'organo a maggior contenuto virale durante l'evoluzione cronica della malattia.

La diagnosi indiretta può avvenire tramite la sierologia con test ELISA competizione, altamente specifico, e mediante test anti-isotipo in grado di titolare rispettivamente le IgA, le IgM e le IgG. La determinazione degli anticorpi anti-isotipo permette di differenziare infezioni di campo recenti (presenza di IgM e IgA) da infezioni croniche (presenza di IgA e IgG), di rilevare immunità passiva materna (IgG) e discriminare gli anticorpi di origine vaccinale (assenza di IgA) da quelli indotti da infezioni naturali di campo. Inoltre, attualmente esistono test ELISA sia competizione che anti-isotipo in grado di differenziare gli anticorpi indotti da RHDV "classico" rispetto a quelli indotti da RHDV2.

La sierologia svolge un ruolo importante soprattutto come supporto della diagnosi virologica, per valutare il tipo l'entità e la durata della risposta immunitaria alla vaccinazione e per decidere eventualmente se e quando rivaccinare.



## VACCINAZIONI

La MEV è una malattia molto contagiosa e altamente diffusiva presente su tutto il territorio nazionale, oggigiorno con minor frequenza indotta da ceppi “classici” RHDV, e più spesso causata da RHDV2. La presenza di conigli selvatici e di piccoli allevamenti a carattere rurale costituisce una sorgente continua di virus molto difficile, se non impossibile, da controllare. Pertanto, nelle zone dove la malattia è endemica, e l’Italia è da considerarsi di fatto tutto territorio endemico, il controllo del virus si attua tramite la vaccinazione.

Negli animali vaccinati si riscontra una pronta risposta immunitaria umorale in grado di proteggere i soggetti in poco tempo, al

punto che la vaccinazione può essere considerata anche un valido trattamento post esposizione se praticata tempestivamente dopo una diagnosi precoce di malattia in un gruppo di animali. In seguito a vaccinazione è importante ottenere una buona immunità con titoli medi compresi tra 1/80 e 1/320.

Vaccinando con vaccini inattivati (vedi sotto) si consiglia una vaccinazione di base costituita da 2 trattamenti a distanza di 3 o 4 settimane, seguita da rivaccinazione semestrale o annuale.

In corso di focolaio ove possibile (ad es. negli allevamenti) è preferibile la vaccinazione omologa, ovvero utilizzando ceppi identici o antigenicamente molto simili a quelli responsabili del focolaio.

Negli allevamenti dove la percentuale di ricambio di animali (rimonta) è molto elevata, si consiglia una vaccinazione di tutto l'effettivo con cadenza semestrale in modo da garantire una buona/ottima immunità di popolazione (titoli medi in 1/80-1/320 in almeno nell'80% dei soggetti presenti).

I vaccini d'organo, inattivati e adiuvati, registrati in Italia per RHDV/RHDVa sono i seguenti:

1. **Cylap® (Zoetis)**: vaccino monovalente RHDV; emulsione olio/acqua (confezionamento da 10 e 50 dosi);
2. **Mevax® (IZO)**: vaccino monovalente RHDV adiuvato con idrossido di alluminio (20 e 100 dosi);
3. **Mevax2® (IZO)**: vaccino bivalente (RHDV classico + RHDVa) emulsione olio/acqua (20 e 100 dosi);

4. **Lapinject VHD® (Ceva)**: Vaccino monovalente RHDV: emulsione olio/acqua (40 -200). Registrato ma non distribuito in Italia;

5. **Dercunimix® (Merial)**: vaccino combinato Virus della Mixomatosi + RHDV, per somministrazione intradermica (10 e 40 dosi);

E' in oltre registrato e presente in commercio un vaccino vivo "biotecnologico" (**Nobivac Myxo-RHD, MSD**), costituito da virus della Myxomatosi (ceppo 009) modificato che esprime la proteina RHDV. E' venduto in forma liofilizzata + diluente, in confezione monodose e da 50 dosi

Due sono attualmente i vaccini con registrazione europea per RHDV2 commercializzati in Italia. Anch'essi sono vaccini d'organo inattivati e adiuvati:

1. **ERAVAC® (Hipra) (allegato A)** vaccino monovalente RHDV2;
2. **FILAVAC VHD K C+V® (FILAVIE 20 – FATRO) (allegato B)** Vaccino bivalente RHDV+RHDV2

Esiste poi la possibilità di utilizzare, nel rispetto della normativa vigente (D.M. 287 del 17/3/1994), un vaccino stabulogeno per RHDV2 inattivato in idrossido, attualmente prodotto dagli IZZSS di BS e PG su richiesta. La possibilità di utilizzo del vaccino stabulogeno è limitata a casi di comprovata differenza antigenica dei ceppi responsabili di focolaio rispetto ai ceppi vaccinali del commercio.

## **POSSIBILI SCHEMI VACCINALI UTILIZZABILI NEI CONIGLI DA COMPAGNIA**

Tenuto conto che lo schema vaccinale tipo per ciascuna delle due malattie è il seguente:

*MEV*: Prima vaccinazione a circa un mese di età, dopo lo svezzamento, se nati da madri vaccinate, seguita da un richiamo dopo almeno 3-4 settimane. In seguito, rivaccinazione semestrale o annua.

*Myxomatosi*: prima vaccinazione a circa un mese di età, dopo lo svezzamento, seguita da rivaccinazione in tarda primavera-inizio estate (in funzione del picco epidemico che si registra tra luglio e ottobre).

In caso di associazione dei due interventi vaccinali, nel caso dei richiami annuali, si può applicare uno dei seguenti schemi:

- 1. Vaccino semestrale mixomatosi + FILAVAC annuale;**
- 2. Vaccino semestrale mixomatosi + vaccino RHDV annuale o semestrale + vaccino ERAVAC annuale;**
- 3. Vaccino annuale biotecnologico (mixomatosi + RHDV)\* + ERAVAC annuale;**
- 4. Vaccino annuale biotecnologico (mixomatosi + RDHV)\* + FILAVAC annuale**

\* si ricorda che i conigli che sono stati vaccinati precedentemente con un altro vaccino contro la mixomatosi, o che sono stati esposti in campo all'infezione naturale con il virus della mixomatosi, potrebbero non sviluppare un'appropriata risposta immunitaria contro la malattia emorragica virale in seguito alla vaccinazione. Per tale motivo è consigliabile eseguire una titolazione anticor-

pale (ELISA) per mixomatosi al coniglio prima della prima somministrazione del vaccino.

Si consiglia di valutare la persistenza dell'immunità per RHDV e RHDV2 eseguendo indagini sierologiche dopo 6-8 mesi dalla vaccinazione in modo da poter determinare in maniera corretta i tempi di rivaccinazione, eventualmente anticipandola rispetto alla cadenza annuale.

# BIBLIOGRAFIA

1. Abrantes J, van der Loo W, Le Pendu J, Esteves PJ: Rabbit haemorrhagic disease (RHD) and rabbit haemorrhagic disease virus (RHDV): a review. *Veterinary Research* 2012, 43:12.
2. Asgari S, Hardy JRE, G. Sinclair R, Cooke BD: Field evidence for mechanical transmission of rabbit haemorrhagic disease virus (RHDV) by flies (Diptera: Calliphoridae) among wild rabbits in Australia. *Virus Research* 1998, 54: 123–132.
3. Camarda A., Pugliese N., Cavadini P., Circella E., Capucci L., Caroli A., Legretto M., Mallia E., Lavazza A). Detection of the new emerging rabbit haemorrhagic disease type 2 virus (RHDV2) in Sicily from rabbit (*Oryctolagus cuniculus*) and Italian hare (*Lepus corsicanus*). *Res. Vet. Sci.* 2014, 97:642–645. doi: 10.1016/j.rvsc.2014.10.008.
4. Capucci L, Cavadini P, Schiavitto M, Lombardi G, Lavazza A: Increased pathogenicity in rabbit haemorrhagic disease virus type 2 (RHDV2). *Veterinary Record* 2017, 180: 426.
5. Capucci L., Fallacara F., Grazioli S., Lavazza A., Pacciarini M.L., Brocchi E. A further step in the evolution of rabbit hemorrhagic disease virus: the appearance of the first consistent antigenic variant. *Virus Res.* 1998, 58:115–126.
6. Dalton KP, Nicieza I, Abrantes J, Esteves PJ, Parra F: Spread of new variant RHDV in domestic rabbits on the Iberian Peninsula. *Veterinary Microbiology* 2014, 169: 67–73.
7. Ferreira PG, Dinis M, Costa-e-Silva A, Aguas AP: Adult rabbits acquire resistance to lethal calicivirus infection by adoptive transfer of sera from infected young rabbits. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2008, 121: 364–369.
8. Frolich K, Klima F, Dedek J: Antibodies against rabbit haemorrhagic disease virus in free ranging red foxes from Germany. *Journal of Wildlife Diseases* 1998, 34: 436-442.
9. Henning J, Meers J, Davies PR, Morris RS: Survival of rabbit haemorrhagic disease virus (RHDV) in the environment. *Epidemiol. Infect.* 2005, 133: 719–730.
10. Kerr PJ, Kitchen A, Holmes EC: Origin and phylodynamics of rabbit hemorrhagic disease virus. *J Virol* 2009, 83:12129-12138.

- 11.Lavazza A., Scicluna M.T., Capucci L. Susceptibility of hares and rabbits to the European Brown Hare Syndrome Virus (EBHSV) and Rabbit Haemorrhagic Disease Virus (RHDV) under experimental conditions. *J. Vet. Med. [B]* 1996, 43:401–410.
- 12.Le Gall-Reculé G, Lavazza A, Marchandea S, Bertagnoli S, Zwingelstein F, Cavadini P, Martinelli N, Lombardi G, Guérin JL, Lemaitre E, Decors A, Boucher S, Le Normand B, Capucci L: Emergence of a new lagovirus related to Rabbit Haemorrhagic Disease Virus. *Veterinary Research* 2013, 44:81.
- 13.Le Gall-Reculé G, Lemaitre E, Bertagnoli S, Hubert C, Top S, Decors A, Marchandea S, Guitton JS: Large-scale lagovirus disease outbreaks in European brown hares (*Lepus europaeus*) in France caused by RHDV2 strains spatially shared with rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *Vet Res.* 2017, 48:70.
- 14.Le Gall-Reculé G, Zwingelstein F, Fages MP, Bertagnoli S, Gelfi J, Aubineau J, Roobrouck A, Botti G, Lavazza A, Marchandea S: Characterisation of a non-pathogenic and non-protective infectious rabbit lagovirus related to RHDV. *Virology* 2011, 410: 395–402.
- 15.Liu S.J., Xue H.P., Pu B.Q. & Quian N.H. A new viral disease in rabbits. *Anim. Hus. Vet. Med.*, 1984, 16, 253–255.
- 16.Marques RM, Costa-E-Silva A, Águas AP, Teixeira L, Ferreira PG: Early inflammatory response of young rabbits attending natural resistance to calicivirus (RHDV) infection. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2012, 150: 181– 188.
- 17.Ohlinger VF, Haas B, Meyers G, Weiland F, Thiel HJ: Identification and characterization of the virus causing rabbit hemorrhagic disease. *J Virol* 1990, 64:3331-3336.
- 18.Puggioni G, Cavadini P, Maestrale C, Scivoli R, Botti G, Ligios C, Le Gall-Reculé G, Lavazza A, Capucci L: The new French 2010 Rabbit Hemorrhagic Disease Virus causes an RHD-like disease in the Sardinian Cape hare (*Lepus capensis mediterraneus*). *Veterinary Research* 2013, 44:96.
- 19.Velarde R, Cavadini P, Neimanis A, Cabezon O, Chiari M, Gaffuri A, Lavin S, Grilli G, Gavier-Widen D, Lavazza A, Capucci L: Spillover Events of Infection of Brown Hares (*Lepus europaeus*) with Rabbit Haemorrhagic Disease Type 2 Virus (RHDV2) Caused Sporadic Cases of an European Brown Hare Syndrome-Like Disease in Italy and Spain. *Transboundary and Emerging Diseases.* 2017, 64: 1750–1761.

# ALLEGATO A

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

ERAVAC emulsione iniettabile per conigli.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni dose da 0,5 ml contiene:

Principio attivo: Virus inattivato di tipo 2 della malattia emorragica del coniglio (RHDV2), ceppoV-1037  $\geq 70\%$  cELISA40\*

Adiuvante: Olio minerale 104,125 mg

Eccipiente: Thiomersal 0,05 mg

(\*)  $\geq 70\%$  dei conigli vaccinati evidenzierà titoli anticorpali cELISA uguali o superiori a 40.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Emulsione iniettabile. Emulsione biancastra.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 *Specie di destinazione:*

Conigli

### 4.2 *Indicazioni per l'utilizzazione, specificando le specie di destinazione*

Per l'immunizzazione attiva dei conigli da ingrasso dall'età di 30 giorni per ridurre la mortalità causata dal virus di tipo 2 della malattia emorragica del coniglio (RHDV2). Insorgenza dell'immunità: 1 settimana. Durata dell'immunità: 9 mesi dimostrati per mezzo di infezione sperimentale (challenge)

### 4.3 *Controindicazioni*

Non usare in caso di ipersensibilità al principio attivo, all'adiuvante o ad uno degli eccipienti.

### 4.4 *Avvertenze speciali per ciascuna specie di destinazione*

Il vaccino fornisce protezione solo contro la RHDV2, mentre non è stata dimostrata protezione crociata contro la RHDV classica. Vaccinare solo animali sani.

#### 4.5 Precauzioni speciali per l'impiego

Precauzioni speciali per l'impiego negli animali

Si raccomanda la vaccinazione nelle aree in cui la RHDV2 è epidemiologicamente rilevante.

Precauzioni speciali che devono essere adottate dalla persona che somministra il medicinale veterinario agli animali

Per l'operatore:

Questo medicinale veterinario contiene olio minerale. L'inoculazione/auto-inoculazione accidentale può determinare intenso dolore e tumefazione, soprattutto se inoculato in un'articolazione o in un dito e, in rari casi può provocare la perdita del dito colpito se non si ricorre immediatamente alle cure mediche. In caso di auto-inoculazione accidentale, anche di piccole quantità, di questo medicinale veterinario, rivolgersi immediatamente ad un medico e mostrargli il foglietto illustrativo. Se il dolore persiste per più di 12 ore dopo l'esame medico, rivolgersi nuovamente al medico.

Per il medico:

Questo medicinale veterinario contiene olio minerale. L'inoculazione accidentale di questo medicinale veterinario, anche se in piccole quantità, può determinare evidente tumefazione che potrebbe, per esempio, evolvere in necrosi ischemica e perfino perdita di un dito. Si richiede una IMMEDIATA ed esperta valutazione di tipo chirurgico e potrebbe essere necessaria una tempestiva

incisione e irrigazione del sito di inoculo, soprattutto se c'è interessamento dei tessuti molli del dito o dei tendini.

#### 4.6 Reazioni avverse (frequenza e gravità)

Molto comune: un aumento transitorio della temperatura, leggermente superiore a 40 °C può manifestarsi due o tre giorni dopo la vaccinazione. Questo leggero aumento della temperatura si risolve spontaneamente senza trattamento entro 5 giorni dalla vaccinazione.

Molto comune: nel sito dell'inoculo possono essere osservati noduli o gonfiori (< 2 cm) che possono protrarsi per 24 ore. Tali reazioni locali si riducono gradualmente e scompaiono senza necessità di trattamento. La frequenza delle reazioni avverse è definita usando le seguenti convenzioni:

- molto comuni (più di 1 animale su 10 mostra reazioni avverse durante il corso di un trattamento)
- comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 100 animali)
- non comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 1.000 animali)
- rare (più di 1 ma meno di 10 animali su 10.000 animali)
- molto rare (meno di 1 animale su 10.000 animali, incluse le segnalazioni isolate).

#### 4.7 Impiego durante la gravidanza, l'allattamento

Gravidanza: Studi di laboratorio su femmine di coniglio nell'ultimo trimestre della gestazione non hanno dimostrato alcuna evidenza di effetti teratogenici, fetotossici o maternotossici. Le femmine di coniglio gravide devono essere trattate con

estrema cura onde evitare stress e rischio di aborto.

#### *4.8 Interazione con altri medicinali veterinari ed altre forme d'interazione*

Non sono disponibili informazioni sulla sicurezza ed efficacia di questo vaccino quando utilizzato con altri medicinali veterinari. Pertanto, la decisione di utilizzare questo vaccino prima o dopo un altro medicinale veterinario deve essere valutata caso per caso.

#### *4.9 Posologia e via di somministrazione*

Uso sottocutaneo. Somministrare 1 dose (0,5 ml) di medicinale veterinario a conigli dell'età minima di 30 giorni per iniezione sottocutanea nella parete toracica laterale. Rivaccinazione 9 mesi dopo. Prima dell'uso lasciare che il vaccino raggiunga la temperatura ambiente. Agitare bene prima della somministrazione.

#### *4.10 Sovradosaggio (sintomi, procedure d'emergenza, antidoti) se necessario*

Non sono disponibili dati.

#### *4.11 Tempo(i) di attesa Zero giorni.*

### **5. PROPRIETÀ IMMUNOLOGICHE**

Gruppo farmacoterapeutico: Vaccini virali inattivati per leporidi, vaccino virale inattivato per conigli.

Codice ATCvet: QI08AA Per stimolare l'attività immunitaria contro il virus di tipo 2 della malattia emorragica (RHDV2). La vaccinazione dei conigli ha indotto l'inibizione dell'emoagglutinazione da anticorpi per una durata di almeno 12 mesi.

### **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

#### *6.1 Elenco degli eccipienti*

Olio minerale, Tiomersale, Sorbitano monoleato, Polisorbato 80, Cloruro di sodio, Cloruro di potassio, Disodio fosfato dodecaidrato, Potassio diidrogeno fosfato, Acqua per preparazioni iniettabili

#### *6.2 Incompatibilità.*

Non miscelare con altri medicinali veterinari.

*6.3 Periodo di validità del medicinale veterinario confezionato per la vendita: 2 anni. Periodo di validità dopo prima apertura del confezionamento primario: Utilizzare immediatamente.*

*6.4 Speciali precauzioni per la conservazione.* Conservare e trasportare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare. Conservare il flacone nel suo imballaggio per proteggerlo dalla luce.

*6.5 Natura e composizione del confezionamento primario* Flaconcini in vetro tipo I incolore con 0,5 ml (1 dose), 5 ml (10 dosi) e 20 ml (40 dosi). I flaconcini sono chiusi con un tappo in gomma e una ghiera in alluminio.

Confezioni:

Scatola di cartone con 10 flaconcini in vetro da 1 dose (0,5 ml).

Scatola di cartone con un flaconcino in vetro da 10 dosi (5 ml).

Scatola di cartone con un flaconcino in vetro da 40 dosi (20 ml).

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

*6.6 Precauzioni particolari da prendere per lo smaltimento del medicinale veterinario non utilizzato e dei rifiuti derivanti dal suo utilizzo.*

Il medicinale veterinario non utilizzato o i rifiuti derivati da tale medicinale veterinario devono essere smaltiti in conformità alle disposizioni di legge locali.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Laboratorios Hipra, S.A.

Avda. la Selva, 135

17170 Amer (Girona)

SPAGNA

Tel.: +34 972 430660

Fax: +34 972 430661

E-mail: [hipra@hipra.com](mailto:hipra@hipra.com)

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/2/16/199/001 (5 ml)

EU/2/16/199/002 (20 ml)

EU/2/16/199/003 (0,5 ml)

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 22 settembre 2016.

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Tutte le informazioni su questo medicinale veterinario si trovano sul sito Web dell'Agenzia Europea per i Medicinali <http://www.ema.europa.eu/>.

# ALLEGATO B

## **1. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI DI FABBRICAZIONE, SE DIVERSI**

FILAVIE

20, LA CORBIÈRE ROUSSAY

49450 SÈVREMOINE

FRANCIA

## **2. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO**

FILAVAC VHD K C+V sospensione per iniezione per conigli.

## **3. INDICAZIONE DEL(I) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) E DEGLI ALTRI INGREDIENTI**

Una dose (0,5 ml nella confezione da 1 dose, 0,2 ml nelle confezioni da 50 dosi e 200 dosi) di vaccino contiene:

Virus inattivato della Malattia emorragica virale del coniglio, ceppo LP.SV.2012 (ceppo variante 2010, RHDV2), min 1 DP90% \*

Virus inattivato della Malattia emorragica virale del coniglio, ceppo IM507.SC.2011 (ceppo classico, RHDV1), min 1 DP90% \*

Adiuvante: Alluminio idrossido (Al<sup>3+</sup>) 0,35 mg (\*)

Dose Protettiva almeno il 90% degli animali vaccinati.

Sospensione iniettabile. Sospensione rossastra omogenea prima e dopo la diluizione.

## **4. INDICAZIONE(I)**

Per l'immunizzazione attiva dei conigli (futuri riproduttori e di carni) dalle 10 settimane di età, per ridurre la mortalità causata dai ceppi classici (RHDV1) e tipo 2 (RHDV2) del virus della Malattia emorragica virale. Inizio dell'immunità: 7 giorni. Durata dell'immunità: 12 mesi.

## **5. CONTROINDICAZIONI**

Nessuna.

## **6. REAZIONI AVVERSE**

Molto comuni: dopo la vaccinazione, si può manifestare un aumento temporaneo della temperatura corporea fino a 1,6°C.

Comuni: l'immunizzazione provoca una modesta reazione locale (nodulo sottocutaneo fino a 3 mm di diametro), palpabile e osservabile per almeno 52 giorni.

La frequenza delle reazioni avverse è definita usando le seguenti convenzioni:

- molto comuni (più di 1 animale su 10 mostra reazioni avverse durante il corso di un trattamento)
- comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 100 animali)
- non comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 1.000 animali)
- rare (più di 1 ma meno di 10 animali su 10.000 animali)
- molto rare (meno di 1 animale su 10.000 animali, incluse le segnalazioni isolate).

## **7. SPECIE DI DESTINAZIONE**

Conigli.

## **8. POSOLOGIA PER CIASCUNA SPECIE, VIA(E) E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE**

Via sottocutanea. Dose: inoculare per via sottocutanea a ciascun soggetto una dose da 0,5 ml per la confezione da 1 dose, e da 0,2 ml per le confezioni da 50 e 200 dosi.

Prima vaccinazione dall'età di 10 settimane. Rivaccinazione annuale.

## **9. AVVERTENZE PER UNA CORRETTA SOMMINISTRAZIONE**

Mescolare bene prima dell'utilizzo.

Sospensione rossastro omogenea (1 dose).

Sospensione rossastro omogenea prima e dopo la diluizione (50 dosi e 200 dosi).

Seguendo le normali pratiche di asepsi, prelevare il diluente con siringa ed ago sterili e trasferirlo nel flacone di vaccino.

## **10. TEMPO DI ATTESA**

Zero giorni.

## **11. PARTICOLARI PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini. Conservare e trasportare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Proteggere dalla luce. Non congelare. Non usare questo medicinale veterinario dopo la data di scadenza riportata sull'etichetta. Periodo di validità del medicinale veterinario confezionato per la vendita: 14 mesi. Periodo di validità dopo diluizione conformemente alle istruzioni (solo per le confezioni da 50 e 200 dosi): 2 ore.

## **12. AVVERTENZA(E) SPECIALE(I)**

Avvertenze speciali per ciascuna specie di destinazione:

Non sono disponibili informazioni sull'uso del vaccino in animali sieropositivi, compresi animali con anticorpi passivi di origine materna. Pertanto, nelle situazioni in cui ci si attende un alto livello anticorpale, occorre opportunamente modifica-

re lo schema vaccinale. Non è stata dimostrata l'efficacia della vaccinazione in conigli di meno di 10 settimane di età. Non sono state valutate innocuità ed efficacia nel coniglio da compagnia.

Precauzioni speciali per l'impiego negli animali:  
Vaccinare solo animali sani.

Precauzioni speciali che devono essere adottate dalla persona che somministra il medicinale veterinario agli animali: In caso di auto-iniezione accidentale, rivolgersi immediatamente ad un medico mostrandogli il foglietto illustrativo o l'etichetta. Il prodotto contiene alluminio idrossido. In caso di auto-iniezione accidentale dalla persona che somministra il medicinale veterinario, il che può provocare una reazione infiammatoria locale, con dolore più o meno severa al punto di iniezione. L'iniezione accidentale in una persona può provocare un'infezione batterica.

Appena possibile dopo l'iniezione accidentale:

- Pulire e disinfettare il punto di iniezione;
- Mettere del ghiaccio sul punto di iniezione;
- Rivolgersi immediatamente ad un medico mostrandogli il foglietto illustrativo o l'etichetta.

Gravidanza: Nel corso dello studio (di campo) disponibile non si è osservato aborto in animali gravidi. Usare solo conformemente alla valutazione del rapporto rischio-beneficio del veterinario responsabile.

Fertilità: Non sono stati valutati gli effetti della vaccinazione sulla fertilità dei conigli. Interazione con altri medicinali veterinari ed altre forme d'interazione: Non sono disponibili informazioni sulla sicurezza ed efficacia di questo medicinale veterinario immunologico quando utilizzato con altri

medicinali veterinari. Pertanto, la decisione di utilizzare questo medicinale veterinario immunologico prima o dopo un altro medicinale veterinario deve essere valutata caso per caso. Sovradosaggio (sintomi, procedure d'emergenza, antidoti): Non sono state osservate reazioni avverse, salvo quelle citate alla sezione 6, a seguito della somministrazione di una dose doppia di vaccino.

Incompatibilità: Non mescolare con altri medicinali veterinari, ad eccezione del diluente fornito per l'uso nelle confezioni multidose.

### **13. PRECAUZIONI PARTICOLARI DA PRENDERE PER LO SMALTIMENTO DEL PRODOTTO NON UTILIZZATO O DEGLI EVENTUALI RIFIUTI**

I medicinali non devono essere smaltiti nelle acque di scarico o nei rifiuti domestici. Chiedere al tuo medico veterinario come fare per smaltire i medicinali di cui non si ha più bisogno. Queste misure servono a proteggere l'ambiente.

### **14. DATA DELL'ULTIMA REVISIONE DEL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO**

05 Settembre 2017

### **15. ALTRE INFORMAZIONI**

Confezione da 1 dose: 1 flacone contenente 0,5 ml di vaccino. 5 flaconi contenente 0,5 ml di vaccino.

10 flaconi contenente 0,5 ml di vaccino.

Confezione da 50 dosi: 1 flacone contenente 7,5 ml di vaccino e 1 flacone contenente 2,5 ml di diluente. 14 flaconi contenente 7,5 ml di vaccino e 14 flaconi contenente 2,5 ml di diluente.

Confezione da 200 dosi: 1 flacone contenente 30 ml di vaccino e 1 flacone contenente 10 ml di diluente 14 flaconi contenente 30 ml di vaccino e 14 flaconi contenente 10 ml di diluente.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

# RINGRAZIAMENTI

*Alla stesura delle presenti linee guida ha contribuito la Commissione Scientifica della SIVAE:*

*dr. Bedin Marco, dr. Capasso Michele, dr. Collarile Tommaso, dr. Crosta Lorenzo, dr. Cusaro Stefano, dr. d'Ovidio Dario, dr. Di Girolamo Nicola, dr. Laricchiuta Pietro, dr. Nardini Giordano, dr. Origgi Francesco, dr. Pelizzone Igor, dr. Petrini Daniele, dr. Schnitzer Petra, dr. Selleri Paolo.*