

REG-59 verze1 Požadavky na registraci přípravků v souvislosti s rizikem přenosu původců zvířecích spongiformních encefalopatií

Tento pokyn nahrazuje pokyn REG-59 s platností od 28.1.2009.

Přenosné spongiformní encefalopatie (TSE) jsou chronická degenerativní nervová onemocnění, charakterizovaná nahromaděním abnormální izoformy buněčného glykoproteinu, známého pod označením PrP (nebo prionový protein). Přenosné spongiformní encefalopatie (TSE) zahrnují bovinní spongiformní encefalopatii (BSE) u skotu, klusavku (scrapie) u ovcí a koz, chronické chřadnutí (CWD) u jelenovitých, přenosnou encefalopatii norka (TME) a spongiformní encefalopatii koček (FSE). U lidí zahrnují spongiformní encefalopatie různé formy Creutzfeldt-Jakobovy choroby (CJD), kuru, Gerstmann-Sträussler-Scheinkerův syndrom (GSS) a fatální familiální insomni (FFI). Existuje přesvědčivý důkaz toho, že variantní forma CJD (vCJD) je způsobena agens, které je zodpovědné za BSE u skotu. Proto je třeba maximální obezřetnost v případě, že biologické materiály ze živočišných druhů přirozeně postihovaných TSE chorobami, zejména bovinní druhy, se použijí pro výrobu léčivých přípravků. Protože použití materiálů získaných ze zvířat je pro výrobu některých léčivých přípravků nevyhnutelné a úplné vyloučení rizika u zdroje je zřídka možné, představují opatření přijatá pro zvládnutí rizika přenosu zvířecích TSE prostřednictvím léčivých přípravků spíše snížení rizika než jeho vyloučení.

Státní ústav pro kontrolu léčiv (v koordinaci s MZ, ÚSKVBL a jinými institucemi) provádí kroky směřující k omezení rizika přenosu původců zvířecích spongiformních encefalopatií léčivými přípravky. Vyhláška č.228/2008 Sb. o registraci léčivých přípravků, vymezující obsah registrační dokumentace, stanovuje požadavek na doložení opatření týkajících se prevence přenosu zvířecích spongiformních encefalopatií: v každém stádiu výrobního procesu musí žadatel prokázat soulad použitého materiálu s Pokynem pro minimalizaci rizika přenosu agens zvířecí spongiformní encefalopatie prostřednictvím přípravků a s jeho dodatky zveřejněnými Komisí v Úředním věstníku Evropské unie.

Pro držitele rozhodnutí o registraci v ČR vyplývá z obecných požadavků na zohledňování dostupných vědeckých poznatků (§ 33 odst. 1 zákona č.378/2007 Sb., ve znění pozdějších předpisů, dále jen „zákon“), a z povinnosti omezit na nejnižší možnou míru nepříznivé důsledky působení léčiv na člověka (§ 33 odst.3 písm. c) zákona) nezbytnost zajišťovat zabezpečení všech svých přípravků vzhledem k nebezpečí přenosu TSE i po vydání rozhodnutí o registraci.

Od 1.1.2000 je v platnosti obecný článek Evropského lékopisu „6.2.1. Přípravky s rizikem přenosu původců zvířecích spongiformních encefalopatií“, který stanovuje, že výroba všech látek nebo přípravků získaných z tkání nebo sekretů zvířat vnímavých k přenosným spongiformním encefalopatiím (TSE) i všech látek a přípravků, u nichž byly výrobky získané z takových zvířat použity jako léčivé nebo pomocné látky nebo látky použité během výroby (např. jako suroviny nebo zdroje materiálů, výchozí materiály nebo zkoumadla), musí vyhovovat obecné stati „5.2.8. Minimalizace rizika přenosu původců zvířecí spongiformní encefalopatie léčivými přípravky“. Tato obecná stať se shoduje s pokynem Výboru pro hromadně vyráběné léčivé přípravky a Výboru pro veterinární léčivé přípravky EMEA/410/01 a je aktualizována v návaznosti na revize tohoto pokynu.

Pokynem SÚKL REG-59, který byl platný od 1.5.2001, byly upřesněny specifické požadavky pro přípravky vyrobené z tkání přežvýkavců nebo přípravky, při jejichž výrobě je používán materiál bovinního původu. Současně byla vymezena pravidla, podle nichž SÚKL prověřoval, zda a jakým způsobem zajistili držitelé rozhodnutí o registraci/výrobci bezpečnost svých léčivých přípravků z hlediska rizika přenosu TSE. Vzhledem k novým poznatkům a skutečnostem týkajícím se problematiky zajištění bezpečnosti přípravků z orgánů a tkání přežvýkavců je třeba aktualizovat a upřesnit pokyn REG-59, a proto je vydávána jeho nová verze.

Všechny výše uvedené požadavky vycházejí také z předpisů a požadavků Evropského Společenství, tj. ze směrnice 2001/82/ES (veterinární léčiva) a ze směrnice 2001/83/ES, ve znění směrnice 2003/63/ES (humánní léčiva), a z navazujícího pokynu Výboru pro hromadně vyráběné léčivé přípravky a Výboru pro veterinární léčivé přípravky EMEA/410/01 a z jeho dodatků. Problematika zajištění bezpečnosti přípravků z orgánů či tkání přežvýkavců je předmětem intenzivních diskusí a neustálého vývoje, který může vést ke změnám požadavků, doporučení a opatření v EU. Výčet pokynů a upozornění Evropské lékové agentury (EMA) je přílohou tohoto pokynu. Aktuální přehled lze nalézt na stránkách <http://www.emea.europa.eu>.

U žádostí o registraci léčivého přípravku se předkládají následující podklady:

- Vyplní se odpovídající část žádosti o registraci 2.6.2. **Seznam látek živočišného a/nebo lidského původu obsažených nebo použitých ve výrobním procesu léčivého přípravku**. Orientační výčet látek, u kterých připadá v úvahu riziko přenosu TSE/BSE, je uveden v Příloze 1.
- U každé suroviny živočišného a/nebo lidského původu použité při výrobě léčivého přípravku se uvedou všichni její výrobci. Každou změnu výrobce je po registraci nutné řešit jako příslušnou změnu v registraci.
- V Modulu 3 registrační dokumentace se doloží údaje o bezpečnosti všech použitých surovin, a tím i přípravku, vzhledem k riziku přenosu TSE. **Bezpečnost lze doložit následujícími způsoby:**
 - Předloží se podrobné **odborné údaje** pro konkrétní surovinu od konkrétního výrobce (žadatel si je vyžádá od výrobce suroviny) **podle požadavků uvedených v Pokynu pro minimalizaci rizika přenosu původců spongiformní encefalopatie zvířat humánními a veterinárními léčivými přípravky a v jeho dodatcích (pokyn EMEA/410/01), s důrazem na**
 - původ zdroje suroviny
 - použitý typ tkáně
 - způsob výroby.
 - Je-li pro danou surovinu k dispozici platný Certifikát shody s lékopisným článkem Minimalizace rizika přenosu původců zvířecí spongiformní encefalopatie léčivými přípravky (dále **TSE certifikát**), **vystavený Evropskou lékopisnou komisí** (European Directorate for Quality of Medicines, EDQM), předloží se kopie tohoto certifikátu. Další odborné údaje se v tomto případě nepředkládají, pokud je ústav nevyžádá dodatečně.
O vystavení TSE certifikátu žádá výrobce suroviny Evropskou lékopisnou komisí; TSE certifikát může být vydán i pro takovou surovinu, pro kterou neexistuje monografie v Evropském lékopise (www.edqm.eu).
 - Surovinou se rozumí léčivá látka, pomocná látka, ale i materiál, použitý pro výrobu léčivé či pomocné látky nebo použitý ve výrobě léčivého přípravku, který však ve vlastním přípravku obsažen není (např. hovězí sérový albumin, enzymy, validační media, složky živných půd, včetně médií určených pro přípravu bank pracovních buněk nebo nových bank základních buněk).

Poregistrační změny:

U všech zaregistrovaných léčivých přípravků se musí prokázat shoda s Pokynem pro minimalizaci rizika přenosu původců spongiformní encefalopatie zvířat humánními a veterinárními léčivými přípravky a s jeho dodatky i v případě jakékoli změny oproti schválené registrační dokumentaci, která by mohla ovlivnit bezpečnost přípravku z hlediska TSE.

Při posuzování předložených údajů se hodnotí, zda žadatel prokázal, že léčivý přípravek je vyroben v souladu s požadavky uvedenými v Pokynu pro minimalizaci rizika přenosu původců spongiformní encefalopatie zvířat humánními a veterinárními léčivými přípravky a s jeho dodatky, přičemž se bere v úvahu i způsob podání přípravku, denní dávky, trvání léčby, jeho zamýšlené užití a celkový poměr prospěšnosti a rizika daného přípravku.

Odborné požadavky na zabezpečení léčivých přípravků jsou uvedeny v následujících textech: **Transmissible Spongiform Encephalopathies (TSE) (Animal and Human)-Scientific Guidelines for Human Medicinal Products:**

<http://www.emea.europa.eu>

[EMEA/410/01](#) Rev. 2 Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products, (Adopted by CPMP/CVMP October 2003)

[EMEA/410/01](#) Rev. 3 Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products, (Released for consultation June 2004)

[EMEA/CPMP/BWP/337/02](#) Final Public Report on Risk and Regulatory Assessment of Lactose and other products prepared using Calf Rennet (following a meeting of the Biotechnology Working Party in February 2002)

[EMEA/430600/00](#) Explanatory Note: Gelatin for Use in Pharmaceuticals (an Appendix to the Note for Guidance on Minimising the Risk of transmitting Animal Spongiform....)

[CPMP/BWP/1952/98](#) Position Statement on Polysorbate 80

[CPMP/1163/97](#) Position Paper on Production of Tallow Derivatives for Use in Pharmaceuticals December 97

[EMA/CHMP/BWP/27/04](#) First Cases of BSE in USA and Canada: Risk Assessment of Ruminant Materials Originating from USA and Canada (July 2004)

[EMA/22314/02](#) Position Paper on Re-establishment of Working Seeds and Working Cell Banks using TSE compliant materials

[EMA/CPMP/BWP/476/01](#) Public Statement on the Evaluation of Bovine Spongiform Encephalopathies (BSE) - risk via the use of materials of bovine origin in or during the manufacture of Vaccines

[CPMP/BWP/819/01](#) Questions and Answers on Bovine Spongiform Encephalopathies (BSE) and Vaccines
See also [EMA/CPMP/BWP/498/01](#) - Explanatory Note for Medicinal products for Human use on the Scope of the Guideline.

[EMA/CPMP/BWP/2879/02](#) Revision 1CHMP Position Statement on Creutzfeldt-Jakob disease and Plasma-derived and Urine-derived Medicinal Products

[EMA/CPMP/5136/03](#) Guideline on the Investigation of Manufacturing Processes for Plasma-Derived Medicinal Products with Regard to VCJD risk

[EMA/CPMP/BWP/450/01](#) Report from the Expert Workshop on Human TSEs and Medicinal products derived from Human Blood and Plasma (1 December 2000)

[CPMP/BWP/1244/00](#) Report from the Expert Workshop on Human TSEs and Plasma-derived Medicinal Products (15 -16 May 2000)

[CPMP/BWP/257/99](#) EMA Workshop on Applications to Pharmaceuticals of Assays for Markers of TSE (held on 19-20 January 1999)

Orientační výčet surovin, u kterých připadá v úvahu riziko přenosu TSE/BSE

Materiál, který je rizikový z hlediska přenosu TSE/BSE (Transmitting Spongiform Encephalopathy/Bovine Spongiform Encephalopathy), je definován v pokynu **CPMPaCVMP EMEA/410/01, Rev. 2** - Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents Via Medicinal Products (<http://www.emea.europa.eu>).

Konkrétní seznam rizikových surovin není v tomto pokynu uveden, protože vyčerpávající a závazný seznam nelze pro praxi vytvořit. Zařazení do seznamu závisí na výrobní technologii, neboť stejná surovina může být získávána z různých zdrojů různým způsobem (zpracováním živočišné nebo rostlinné tkáně, syntetická výroba, při výrobě byl/nebyl použit materiál rizikový z hlediska TSE....).

Pro orientaci však uvádíme jako nezávaznou informaci výčet surovin, u nichž často připadá v úvahu živočišný zdroj a které by proto měly být z pohledu BSE/TSE zvláště pečlivě sledovány.

Níže uvedený výčet však považujte pouze za orientační!!!

Věnujte zvýšenou pozornost směsím surovin, které jsou na trhu pod různými obchodními názvy, a sledujte jejich složení!

Věnujte zvýšenou pozornost i biotechnologicky vyráběným účinným látkám, neboť je vysoká pravděpodobnost, že při jejich výrobě byly použity kultivační půdy obsahující materiál rizikový z hlediska TSE!

- želatina, želatinové tobolky tvrdé i měkké
- kolagen, elastin - Croquat
- suroviny získané zpracováním loje:
 - mastné kyseliny - např. kyselina palmitová, olejová, stearová, arachidonová, kaprylová
 - solí mastných kyselin - např. stearany, palmitany,...
 - estery mastných kyselin a glycerolu – triglyceridy – např. estery mastných kyselin s Macrogolem, Arlatone, adeps solidus (Witepsol)
 - směsi mastných kyselin a jejich esterů - např. Polysorbáty (Tween), některý typ potahové vrstvy Opadry (obsahuje polysorbát), Polyoly (řetězce mastných kys.), Simethicone/Dimethicone emulsion (emulgační složky, Antifoam), Dehymuls (emulgátor)
 - glycerol
 - propylenglykol
 - mýdla
- suroviny získané zpracováním vlny či srsti:
 - lanolin, alkoholy z vlny - Eucerin
 - aminokyseliny (při zpracování vlny mohou být použity pankreatické enzymy)
- mléko a suroviny získané zpracováním mléka (při jejich výrobě mohou být použity pankreatické enzymy):
 - laktóza, kyselina mléčná, kaprylová kyselina a jiné deriváty mléka
 - kasein, kasein hydrolyzovaný pankreatickými enzymy, Casamino Acids, NZ Amine, telecí syřidlo (calf rennet)
- glycosaminoglycany:
 - heparin a jeho soli,
 - nízkomolekulární hepariny (enoxaparin, reviparin, parnaparin, dalteparin, nadroparin, sulodexid, certoparin...)
 - chondroitin sulfát,
 - danaparoid, heparinoid
- enzymy:
 - pepsin, trypsin, chymotrypsin
 - RNAasa, DNAasa
 - hyaluronidáza, amylasa, lipasa
 - směsi enzymů – pankreatin, Primatone, Primagen
 - fibrinolysin (plasmin), thrombin
 - lysozym, mucoproteasa

- hormony:
insulin, glukagon, thyroxin, thyreotropin, somatotropin, somatostatin, kortikoidy (dexamethazon, hydrocortizon...),
extract z telecího brzlíku (thymosin, thymomodulin, thymin, thymostatin, thymostimulin..),
folikulostimulační hormon,....
- glycoproteiny –mucin, transferiny
- cholesterol
- fosfolipidy, plicní surfactant
- bovinní lipoproteiny
- suprarenal extract (z nadledvinek)
- aprotinin
- telecí krev, ovčí krev, hovězí krev
telecí sérum, hovězí sérum, Foetal Bovine serum, Foetal Calf Serum,
BSA (hovězí sérový albumin)
Fetuin
Hemin, Hemoglobin, Hematin, hematoporfyrin
- kultivační půdy obsahující suroviny bovinního původu:
Pepton (Trypton), Casein-meat Pepton, Chocolate Agar Slants, Bacteriological Meat Extract, Beef Heart Infusion,
Blood Meal, Bactocasitone, Bacto Tryptone, Beef Extract, Blood Agar, Caso Bouillon, Charcoal Agar, Lab Lemco
Powder, Nutrient Broth, Soytone, Terrific Broth, Thioglycolate Medium, Todd Hewitt Broth, Trypcase Soja bouillon,
Trypticase Pepton, Trypticase Soy Broth, Tryptose, TSB Caso Bouillon, a jiné
- fel tauri= býčí žluč
kyseliny chenodeoxycholová, ursodeoxycholová, glycocholová, cholová, deoxycholová,
dehydrocholová a jejich soli
- vitamíny
- azelaová kyselina