

Úřední věstník

Evropské unie

C 73



České vydání

Informace a oznámení

Svazek 54

5. března 2011

Oznámení č.

Obsah

Strana

IV *Informace*

INFORMACE ORGÁNŮ, INSTITUCÍ A JINÝCH SUBJEKTŮ EVROPSKÉ UNIE

Evropská komise

2011/C 73/01

Pokyny pro minimalizaci rizika přenosu původců zvířecí spongiformní encefalopatie prostřednictvím
humánních a veterinárních léčivých přípravků (EMA/410/01 rev.3) 1

CS

Cena:
3 EUR

IV

(Informace)

INFORMACE ORGÁNŮ, INSTITUCÍ A JINÝCH SUBJEKTŮ EVROPSKÉ UNIE

EVROPSKÁ KOMISE

Pokyny pro minimalizaci rizika přenosu původců zvířecí spongiformní encefalopatie prostřednictvím humánních a veterinárních léčivých přípravků (EMA/410/01 rev.3)

(2011/C 73/01)

Tento dokument obsahuje pokyny pro minimalizaci rizika přenosu původců zvířecí spongiformní encefalopatie prostřednictvím humánních a veterinárních léčivých přípravků.

Tato 3. technická revize pokynů pro TSE (přenosnou spongiformní encefalopatii) byla provedena proto, aby se přihlédlo k vědeckému pokroku v oblasti přenosných spongiformních encefalopatií a k vývoji situace, pokud jde o bovinní spongiformní encefalopatii (BSE) ve světě.

Za účelem klasifikace zemí nebo oblastí podle rizika výskytu BSE se bude v těchto revidovaných pokynech odkazovat na pravidla stanovená Světovou organizací pro zdraví zvířat (OIE), která nahrazují předchozí klasifikaci GBR (geografické riziko BSE). Avšak pro země, které ještě byly klasifikovány podle kritérií GBR a nikoli podle kritérií OIE, by se měla použít stávající klasifikace GBR, pokud neexistují žádné doklady o závažných změnách týkajících se rizika výskytu BSE v dotčených zemích.

Zavádí se nová kritéria pro získávání a zpracovávání želatiny a krevních derivátů skotu používaných při výrobě humánních a veterinárních léčivých přípravků a také nový pododdíl o peptonech.

Tato revize nahrazuje předchozí revizi pokynů (EMA/410/01 Rev. 2 zveřejněnou v *Úředním věstníku Evropské unie* C 24, 28.1.2004, s. 6). Navrhovaným datem použitelnosti těchto revidovaných pokynů je 1. červenec 2011.

1. ÚVOD**1.1 Vědecký základ**

Přenosné spongiformní encefalopatie (TSE) jsou chronická degenerativní nervová onemocnění charakterizovaná nahromaděním abnormálních izoform buněčného glykoproteinu (známého jako PrP nebo prionový protein). Abnormální izoforma PrP (PrP^{TSE}) se od normálního PrP (PrP^C) liší tím, že je vysoce odolná vůči denaturaci proteázou či teplem. PrP^{TSE} se považuje za infekční činidlo způsobující přenos onemocnění TSE.

Onemocnění TSE u zvířat zahrnují:

— bovinní spongiformní encefalopatii (BSE) u skotu,

— klusavku u ovcí a koz,

— chronické chřadnutí (CWD) u jelenovitých (jelen a los),

— přenosnou encefalopatii norků (TME) u norků ve farmovém chovu,

— spongiformní encefalopatii koček (FSE) u kočkovitých (zvláště u domácích koček a velkých koček držených v zajetí) a

— spongiformní encefalopatii exotických kopytníků v zoo.

U lidí zahrnují spongiformní encefalopatie různé formy Creutzfeldtovy-Jakobovy choroby (CJD), kuru, Gerstmannův-Sträusslerův-Scheinkerův syndrom (GSS) a fatální familiární insomni (FFI).

Byl zaznamenán iatrogenní přenos spongiformních encefalopatií. U ovcí byla náhodně přenesena klusavka při použití očkovací látky Louping Ill připravené ze skopových mozků a sleziny ošetřených formaldehydem, při jejíž přípravě byl neúmyslně použit materiál z ovce infikované klusavkou. Došlo rovněž k přenosu klusavky na ovce a kozy při použití formalinové inaktivované očkovací látky proti nakažlivé agalaktii, která byla připravena z homogenátů mozku a mléčné žlázy ovcí infikovaných *Mycoplasma agalactiae*. U lidí byly zaznamenány případy přenosu CJD, které jsou připisovány parenterálnímu podání růstového hormonu a gonadotropinu posmrtně získaného z lidského podvěsku mozkového. Případy CJD jsou také spojovány s používáním kontaminovaných nástrojů při mozkové chirurgii a s transplantací lidské tvrdé pleny mozkové (*dura mater*) a rohovky.

Mezidruhový přenos TSE je omezen řadou přirozených bariér, neboť na jeho přenosnost má vliv druh původu, kmen prionu, dávka, způsob vystavení a u některých druhů hostitelská alela genu PRNP. Za určitých podmínek mohou být druhové bariéry překonány.

BSE byla poprvé diagnostikována v roce 1986 ve Spojeném království a postihla velké množství skotu a jednotlivých stád. Je zřejmé, že BSE je onemocnění přenášené potravou a že souvisí s krmivem (např. masokostní moučkou) získaným ze zvířat infikovaných TSE. I další země zaznamenaly případy BSE, buď u zvířat dovezených ze Spojeného království, nebo u autochtonních zvířat. Existují přesvědčivé důkazy o tom, že variantní forma CJD (vCJD) je zapříčiněna stejným původcem, který způsobuje BSE u skotu. Proto je stále opodstatněný opatrný přístup v případech, kdy se biologický materiál z druhů přirozeně napadaných onemocněními typu TSE, zvláště ze skotu, používá k výrobě léčivých přípravků.

V rámci programů aktivního dozoru byly v Evropě, Severní Americe a Japonsku odhaleny ojedinělé případy dvou dříve nerozpoznaných forem atypické BSE (BSE-L, rovněž nazývaná BASE, a BSE-H). Písmena „L“ a „H“ označují vyšší (H) a nižší (L) elektroforetickou pozici jejich izoforem PrP^{TSE} odolných vůči proteáze. Je třeba zmínit, že atypické případy byly zjištěny v zemích, ve kterých se dosud klasická BSE nevyskytovala, jako je Švédsko, nebo ve kterých bylo zjištěno jen několik málo případů klasické BSE, jako je Kanada nebo USA. Původce atypické BSE byl pokusně přenesen na transgenní myši exprimující lidský prionový protein a na makaka jávského.

Klusavka se vyskytuje po celém světě a byla zaznamenána ve většině evropských zemí. Nejvyšší úroveň jejího výskytu je na Kypru. Ačkoli jsou lidé již více než 250 let vystaveni přirozeně se vyskytující klusavce, neexistuje žádný epidemiologický důkaz,

který by přímo spojoval klusavku a spongiformní encefalopatie u lidí⁽¹⁾. Zůstává však teoretické a v současnosti nekvantifikovatelné riziko, že některými proteinovými doplňky kontaminovanými BSE mohly být krmeny ovce. Dále je třeba předpokládat, že jakýkoli původce BSE zanesený do malé populace přežvýkavců prostřednictvím kontaminovaného krmiva se pravděpodobně recykluje a dále rozšíří⁽²⁾.

Existuje zájem na infikování buněk původci TSE, aby bylo možné vyvinout testy, a pro základní vědecké účely. Již byly ohlášeny určité úspěchy, obvykle (ale ne vždy) s liniemi nervových buněk. Podmínky nutné pro infikování buněk nejsou zcela jasné a celý proces je obtížný, jelikož vyžaduje zvláštní kombinace původce a buněk. Nepovažuje se za vhodné vydávat konkrétní doporučení, pokud jde o buněčné substráty, které se mají používat k výrobě biologických / biotechnologicky získaných látek. Ovšem k možnosti infekce buněčných linií původci TSE by mělo být přihlédnuto v posouzení rizik.

1.2 Dodržování právních předpisů

Posouzení rizik – Vzhledem k tomu, že pro výrobu některých léčivých přípravků je nutné používat látky získané ze zvířat a že obvykle není možné zcela vyloučit riziko u zdroje, představují opatření přijatá pro zvládnutí rizika přenosu zvířecích TSE prostřednictvím léčivých přípravků spíše minimalizaci rizik než jejich vyloučení. Z toho plyne, že základ pro dodržování právních předpisů by měl spočívat v posouzení rizik a mělo by se přihlížet ke všem příslušným faktorům, jak jsou popsány v těchto pokynech (viz níže).

Právní základ – Tyto pokyny zveřejňuje Evropská komise podle

— přílohy I části I modulu 3 oddílu 3.2: *Obsah; základní zásady a požadavky*, bodu 9 směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků⁽³⁾, ve znění pozdějších předpisů, a

— přílohy I hlavy I části 2 oddílu C *Výroba a kontrola výchozích surovin* směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/82/ES ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkajícím se veterinárních léčivých přípravků⁽⁴⁾, ve znění pozdějších předpisů.

⁽¹⁾ V současné době je předmětem posouzení ze strany EFSA a ECDC. Aktuální informace lze nalézt na těchto internetových stránkách: <http://registerofquestions.efsa.europa.eu/roqFrontend/questionsListLoader?mandate=M-2009-0221>

⁽²⁾ V lednu 2005 poté, co byla potvrzena BSE u koz ve Francii, byla přijata dodatečná legislativní opatření pro sledování a intenzivnější testování malých přežvýkavců. Zvýšený dozor neodhalil u ovcí a koz v EU žádné další případy BSE.

⁽³⁾ Úř. věst. L 311, 28.11.2001, s. 67.

⁽⁴⁾ Úř. věst. L 311, 28.11.2001, s. 1.

Tyto směrnice vyžadují, aby žadatelé o registraci pro humánní a veterinární léčivé přípravky prokázali, že léčivé přípravky jsou vyráběny v souladu s poslední verzí těchto pokynů zveřejněnou v *Úředním věstníku Evropské unie*. Tato povinnost zůstává v platnosti i po udělení registrace.

Princip specifikovaných rizikových materiálů, jak je definován v nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 999/2001⁽⁵⁾, se podle své definice nepoužije na léčivé přípravky. Avšak nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1774/2002⁽⁶⁾, které se použije od 1. května 2003, stanoví hygienická pravidla pro vedlejší produkty živočišného původu, které nejsou určeny k lidské spotřebě. Obecným pravidlem je, že všechny vedlejší produkty živočišného původu používané jako výchozí materiály při výrobě léčivých přípravků by měly být „materiály kategorie 3 (tj. bezpečné) nebo rovnocenné“, jak jsou definovány v nařízení (ES) č. 1774/2002, pokud nebylo řádně odůvodněno použití jiných materiálů. Odůvodnění pro použití látek získaných z jiných, vysoce infekčních materiálů musí vyplývat z přiměřeného zhodnocení přínosů/rizik (viz níže).

Tyto pokyny by měly být chápány ve spojení s různými právními dokumenty EU, včetně rozhodnutí Komise, která se postupně provádějí od roku 1991. Odkazy na tato rozhodnutí jsou v případě potřeby uvedeny v textu. Pokud není v těchto pokynech stanoveno jinak, platí stále pro účely dodržování právních předpisů stanoviska a vysvětlivky vydané Výborem pro humánní léčivé přípravky (CHMP) a Výborem pro veterinární léčivé přípravky (CVMP).

Obecná monografie s názvem „Produkty, které mohou přenášet původce zvířecích spongiformních encefalopatií“ je obsažena v evropském lékopisu (European Pharmacopoeia). Uvedená monografie, která se vztahuje k obecné kapitole evropského lékopisu, je totožná s těmito pokyny. Stanoví základ pro vydávání osvědčení o vhodnosti, což je postup k prokázání souladu s předpisy o TSE u látek a materiálů používaných při výrobě humánních a veterinárních léčivých přípravků.

Objasnění pokynů – S tím, jak se vyvíjí vědecké poznatky o TSE, zvláště pak o jejich patogenезi, mohou být čas od času CHMP a jeho pracovní skupina pro biologické léčivé přípravky ve spolupráci s CVMP a jeho pracovní skupinou pro imunologické veterinární léčivé přípravky v budoucnu požádány, aby pro objasnění těchto pokynů vytvořily dodatečné pokyny ve formě stanovisek nebo vysvětlivek. Uvedené dodatečné pokyny budou zveřejněny Komisí a na internetových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) a bude k nim odpovídajícím způsobem přihlédnuto v rozsahu certifikace Evropského ředitelství pro kvalitu léčiv a zdravotní péče (EDQM).

⁽⁵⁾ Úř. věst. L 147, 31.5.2001, s. 1.

⁽⁶⁾ Úř. věst. L 273, 10.10.2002, s. 1. Nařízení (ES) č. 1774/2002 bylo zrušeno nařízením (ES) č. 1069/2009, které se použije ode dne 4. března 2011 (Úř. věst. L 300, 14.11.2009, s. 1).

2. OBLAST PŮSOBNOSTI

TSE-relevantní živočišné druhy – Skot, ovce, kozy a zvířata, která jsou přirozeně vnímavá k infekcím způsobeným původci přenosné spongiformní encefalopatie nebo vnímavá k infekci orální cestou, jiná než lidé⁽⁷⁾ a subhumánní primáti, jsou definována jako „TSE-relevantní živočišné druhy“⁽⁸⁾.

Materiály – Tyto pokyny se zabývají materiály získanými z „TSE-relevantních živočišných druhů“, které se používají pro přípravu:

— účinných látek,

— pomocných látek a adjuvans a

— surovin, výchozích materiálů a činidel používaných ve výrobě (např. albumin séra skotu, enzymy, kultivační média včetně těch, která se používají k přípravě bank pracovních buněk nebo nových bank matečných buněk pro léčivé přípravky, které jsou předmětem nové registrace).

Tyto pokyny se vztahují i na materiály přicházející do přímého styku se zařízením používaným při výrobě léčivých přípravků nebo na materiály přicházející do styku s léčivými přípravky, u nichž proto existuje možnost kontaminace.

Materiály používané v kvalifikaci provozu a zařízení, jako např. kultivační média užívaná v médiích při pokusech plnění k validaci platnosti aseptického postupu plnění, se považují za materiály v souladu s těmito pokyny za předpokladu, že složka nebo složky jsou získávány z tkání bez zjištěné infekčnosti (tkáň kategorie IC), u nichž bylo zvaženo riziko křížové kontaminace s potenciálně infekčními tkáněmi (viz oddíl 3.3), a pokud materiály pocházejí ze země se zanedbatelným nebo kontrolovaným rizikem výskytu BSE (kategorie A a B – viz oddíl 3.2). Tyto informace musí být uvedeny v dokumentaci pro registraci a ověřeny v rámci běžného prozkoumání shody se správnou výrobní praxí.

⁽⁷⁾ Regulační pokyny a stanoviska byla vydána Výborem pro humánní léčivé přípravky a jeho pracovní skupinou pro biologické léčivé přípravky získávané z lidských tkání v souvislosti s CJD a vCJD. Tyto pokyny naleznete na internetové stránce: <http://www.ema.europa.eu>

⁽⁸⁾ Prasata a ptáci, což jsou živočišné druhy, které jsou pro výrobu léčivých přípravků zvláště významné, nejsou přirozeně vnímaví k infekci orální cestou. Proto nejsou TSE-relevantními živočišnými druhy ve smyslu těchto pokynů. Ani psi, králíci a ryby nejsou TSE-relevantními živočišnými druhy ve smyslu těchto pokynů.

Další materiály, např. čisticí prostředky, změkčovadla a maziva, které přicházejí do styku s léčivým přípravkem během jeho běžné výroby nebo v konečné fázi nebo během základního balení, jsou považovány za materiály vyhovující těmto pokynům, pokud se jedná o deriváty loje připravené za použití přesných fyzikálně-chemických postupů popsaných v oddílu 6.

Matečná inokula, buněčné banky a běžná fermentace/výroba⁽⁹⁾ – Pro účely dodržování právních předpisů se tyto pokyny vztahují na matečná inokula nebo banky matečných buněk v žádostech o registraci podaných po 1. červenci 2000 (pro humánní léčivé přípravky) nebo po 1. říjnu 2000 (pro veterinární léčivé přípravky).

Matečná inokula a banky matečných buněk

- pro antigeny očkovacích látek,
- pro biotechnologicky získané léčivé přípravky popsané v příloze nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004⁽¹⁰⁾ a
- pro jiné léčivé přípravky, při jejichž výrobě se používají matečná inokula nebo systémy buněčných bank,

kteří již byly schváleny pro výrobu jedné složky registrovaného léčivého přípravku, se považují za vyhovující těmto pokynům, i když jsou začleněny do žádostí o registraci podaných po 1. červenci 2000 (pro humánní léčivé přípravky) nebo po 1. říjnu 2000 (pro veterinární léčivé přípravky).

Banky matečných buněk a matečná inokula založená před 1. červencem 2000 (pro humánní léčivé přípravky) nebo před 1. říjnem 2000 (pro veterinární léčivé přípravky), které však ještě nebyly schváleny jako složka registrovaného léčivého přípravku, musí prokázat, že splňují požadavky těchto pokynů. Pokud pro některé suroviny, výchozí materiály nebo činidla používaná pro založení těchto buněčných bank nebo inokul již není dostupná úplná dokumentace, měl by žadatel předložit posouzení rizik podle oddílu 4 těchto pokynů.

Založená pracovní inokula nebo buněčné banky používané při výrobě léčivých přípravků registrovaných před 1. červencem 2000 (pro humánní léčivé přípravky) nebo před 1. říjnem 2000 (pro veterinární léčivé přípravky), které prošly posouzením rizik patřičně provedeným ze strany příslušného orgánu členského státu nebo Evropské agentury pro léčivé přípravky a byly označeny za přijatelné, se také považují za vyhovující.

Avšak pokud jsou při fermentačním/běžném výrobním procesu nebo při založení pracovních inokul a bank pracovních buněk

používány materiály získávané z „TSE-relevantních živočišných druhů“, musí žadatel prokázat, že splňují požadavky těchto pokynů.

3. OBECNÉ ÚVAHY

3.1 Vědecké principy pro minimalizaci rizik

Pokud má výrobce možnost volby, preferuje se používání materiálů, které nepocházejí z „TSE-relevantních živočišných druhů“, nebo materiálů, které nejsou živočišného původu. Pro použití materiálů získávaných z „TSE-relevantních živočišných druhů“ místo materiálů, které z „TSE-relevantních živočišných druhů“ nepocházejí, nebo místo materiálů, které nejsou živočišného původu, by mělo být poskytnuto odůvodnění. Pokud je nutno použít materiály z „TSE-relevantních živočišných druhů“, měla by se zvážet všechna nezbytná opatření pro minimalizaci rizik přenosu TSE.

Okamžitě použitelné diagnostické testy pro infekčnost TSE *in vivo* zatím nejsou dostupné. Diagnóza je založena na potvrzení charakteristických lézí mozku pomocí histopatologie *post mortem* a/nebo stanovením PrP^{TSE} prostřednictvím testu Western blotting nebo imunotestu. Pro potvrzení se také provádí prokázání infekčnosti naočkováním podezřelé tkáně cílovému druhu nebo laboratorním zvířatům. Vzhledem k dlouhé inkubační době všech TSE jsou však výsledky testů *in vivo* k dispozici až po několika měsících nebo letech.

Bylo vyvinuto několik imunochemických testů pro stanovení PrP^{TSE} ve vzorcích *post mortem* a některé z nich se nyní považují za vysoce citlivé. Jejich schopnost odhalit infikované zvíře však závisí na době odběru vzorků v souvislosti s dobou vystavení, na typu odebrané tkáně a dosažení infekční dávky a zároveň na době propuknutí klinického stádia onemocnění. V současnosti není k dispozici dostatek informací o tom, jaký vliv by mohly mít varianty kmene.

I když použití diagnostických testů („screening“) *in vitro* u zdrojových zvířat může zabránit využití zvířat v pokročilé fázi inkubace onemocnění a může poskytnout informace o epizootologickém statusu dané země nebo oblasti, žádný z těchto testů se nepovažuje za vhodný pro jednoznačné potvrzení negativního statusu zvířete.

Minimalizace rizik přenosu TSE je založena na těchto třech doplňujících se parametrech:

- zdrojová zvířata a jejich geografický původ,
- povaha živočišného materiálu používaného při výrobě a všechny zavedené postupy pro zamezení
- křížové kontaminaci s materiály s vyšším rizikem,
- výrobní proces(y) zahrnující zavedený systém zajištění kvality, aby se zaručila konzistence a zpětná sledovatelnost výrobku.

⁽⁹⁾ Viz také: Stanovisko o hodnocení rizika přenosu původců zvířecí spongiformní encefalopatie materiály z matečných inokul používanými při výrobě veterinárních očkovacích látek (EMA/CVMP/019/01 - únor 2001) přijaté Výborem pro veterinární léčivé přípravky (CVMP) v červenci 2001 (Úř. věst. C 286, 12.10.2001, s. 12).

⁽¹⁰⁾ Úř. věst. L 136, 30.4.2004, s. 1.

3.2 Živočišný původ

Zdrojové materiály určené k produkci materiálů užívaných při výrobě léčivých přípravků musí být získány ze zvířat vhodných pro lidskou spotřebu, která prošla veterinární prohlídkou před porážkou a po porážce v souladu s podmínkami EU nebo srovnatelnými podmínkami (třetí země), s výjimkou materiálu získaného z živých zvířat, která by po klinickém vyšetření měla být shledána zdravými.

3.2.1 Geografický původ

3.2.1.1 Materiály ze skotu

Světová organizace pro zdraví zvířat (OIE) ⁽¹¹⁾ stanoví kritéria pro hodnocení statusu zemí v kapitole o boviní spongiformní encefalopatii Kodexu zdraví suchozemských živočichů. Země nebo oblasti se klasifikují takto:

- A. země nebo oblasti se zanedbatelným rizikem výskytu BSE;
- B. země nebo oblasti s kontrolovaným rizikem výskytu BSE;
- C. země nebo oblasti s neurčeným rizikem výskytu BSE.

Jak je stanoveno v nařízení Komise (ES) č. 999/2001, ve znění pozdějších předpisů ⁽¹²⁾, klasifikace zemí nebo jejich oblastí podle rizika výskytu BSE na základě pravidel stanovených OIE je v EU právně závazná od 1. července 2007. Rozhodnutí Komise 2007/453/ES ⁽¹³⁾, ve znění pozdějších předpisů, stanoví klasifikaci zemí nebo oblastí vzhledem k riziku výskytu BSE.

Vědecký řídicí výbor Evropské komise (SSC) ⁽¹⁴⁾ původně zavedl dočasný systém klasifikace zemí podle geografického rizika BSE (GBR) ⁽¹⁵⁾.

⁽¹¹⁾ http://www.oie.int/eng/Status/BSE/en_BSE_free.htm

⁽¹²⁾ Nařízení (ES) č. 722/2007 (Úř. věst. L 164, 26.6.2007, s. 7).

⁽¹³⁾ Úř. věst. L 172, 30.6.2007, s. 84.

⁽¹⁴⁾ Vědecký řídicí výbor ustavený rozhodnutím Komise 97/404/ES (Úř. věst. L 169, 27.6.1997, s. 85) má pomáhat Komisi získat nejlepší dostupné vědecké poradenství v záležitostech souvisejících se zdravím spotřebitele. Od května 2003 převzal jeho úlohu Evropský úřad pro bezpečnost potravin (EFSA): <http://www.efsa.europa.eu>

⁽¹⁵⁾ Klasifikace podle geografického rizika BSE, kterou vytvořil evropský Vědecký řídicí výbor, udává úroveň pravděpodobnosti přítomnosti jednoho nebo více kusů skotu klinicky nebo preklinicky infikovaného BSE v dané zemi nebo oblasti. Definice čtyř kategorií je uvedena v tabulce:

Úroveň GBR	Přítomnost jednoho nebo více kusů skotu klinicky nebo preklinicky infikovaného BSE v geografické oblasti / zemi
I	Vysoce nepravděpodobná
II	Nepravděpodobná, ale nedá se vyloučit
III	Pravděpodobná, ale nepotvrzená nebo potvrzená v menší míře
IV	Potvrzená ve větší míře (≥ 100 případů / 1 milion dospělých kusů skotu ročně)

Zprávy o hodnocení GBR jednotlivých zemí jsou k dispozici na internetové stránce SSC (http://ec.europa.eu/food/fs/sc/ssc/outcome_en.html).

Pro účely těchto pokynů by se měla používat klasifikace BSE založená na pravidlech OIE. Pokud země, která byla původně klasifikována podle kritérií GBR vytvořených SSC a ještě není klasifikována podle pravidel OIE, lze používat klasifikaci GBR do té doby, než proběhne klasifikace OIE, pokud neexistují žádné doklady o závažných změnách týkajících se rizika výskytu BSE v dotčené zemi ⁽¹⁶⁾.

Pokud existuje možnost volby, měla by se zvířata získávat ze zemí s co nejnižším možným rizikem výskytu BSE (země se zanedbatelným rizikem výskytu BSE (kategorie A)), pokud není odůvodněno použití materiálu ze zemí s vyšším rizikem výskytu BSE. Některé materiály uvedené v oddílu 6 „Zvláštní podmínky“ mohou být získávány ze zemí s kontrolovaným rizikem výskytu BSE (kategorie B) a, v některých případech, ze zemí s neurčeným rizikem výskytu BSE (kategorie C) za předpokladu, že se použijí kontroly a požadavky specifikované v příslušných oddílech níže. Kromě uvedených výjimek nesmí být získávána zvířata ze zemí s neurčeným rizikem výskytu BSE (kategorie C) a pro používání zvířat ze zemí s neurčeným rizikem výskytu BSE (kategorie C) musí být vždy podáno odůvodnění.

3.2.1.2 Ovce a kozy (malí přežvýkavci)

V zemích po celém světě byly zaznamenány případy přirozeně se vyskytující klinické klusavky. Vzhledem k tomu, že BSE u ovcí a koz lze zaměnit za klusavku, měla by se v rámci preventivních opatření při získávání materiálů z malých přežvýkavců brát v úvahu prevalence jak BSE, tak klusavky v zemi a také tkáně, z nichž se materiál získává.

Principy související s „uzavřenými“ stády skotu se zanedbatelným rizikem výskytu BSE“ (viz oddíl 3.2.2) lze stejně dobře uplatnit u malých přežvýkavců, aby se vytvořil rámec pro definování statusu TSE u stáda malých přežvýkavců. Kvůli obavě z možnosti výskytu BSE u ovcí je při zakládání stád prostých TSE možné zvážit použití genotypu prokazujícího (genotypů prokazujících) odolnost vůči BSE/klusavce ⁽¹⁷⁾. Avšak je třeba rovněž přihlídnout k možnosti, že genotypy odolné vůči klusavce by mohly být vnímavé vůči BSE (pokusná orální expozice) nebo netypické klusavce (přirozené případy). Kozy nebyly dostatečně zkoumány, pokud jde o vnímavost ke specifickému genotypu.

⁽¹⁶⁾ Odborníci se domnívají, že systém klasifikace GBR je dostatečně stabilní, aby mohl být v přechodném období nadále používán k prokázání shody s těmito pokyny.

⁽¹⁷⁾ Stanovisko vědecké komise pro biologická nebezpečí týkající se šlechtitelského programu zaměřeného na odolnost vůči TSE u ovcí: http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_117862075678.htm

Materiál pocházející z malých přežvýkavců by se měl přednostně získávat ze zemí s dlouhou historií absence klusavky. Pokud je materiál získáván z jiných zdrojů, požaduje se odůvodnění.

3.2.2 (Uzavřená) stáda skotu se zanedbatelným rizikem výskytu BSE

Nejbezpečnější získávání zvířat nebo materiálu je ze zemí nebo oblastí se zanedbatelným rizikem výskytu BSE (země kategorie A). V ostatních zemích se mohou vyskytovat nebo se někdy vyskytly případy BSE a praktický koncept „(uzavřených) stád skotu se zanedbatelným rizikem výskytu BSE“ byl vytvořen SSC a schválen CHMP a CVMP. Kritéria pro založení a udržování „(uzavřeného) stáda skotu se zanedbatelným rizikem výskytu BSE“ jsou uvedena ve stanovisku SSC ze dne 22.–23. července 1999 ⁽¹⁸⁾.

V současné době není možné kvantifikovat snížení geografického rizika BSE pro skot z „(uzavřených) stád skotu se zanedbatelným rizikem výskytu BSE“. Očekává se však, že toto snížení rizika je značné. Proto je získávání zvířat nebo materiálu z těchto uzavřených stád třeba v posouzení rizik zohlednit v souvislosti s klasifikací OIE dané země.

3.3 Části zvířat, tělesné tekutiny a výměšky jako výchozí materiál

U zvířete infikovaného TSE mají různé orgány a výměšky různou míru infekčnosti. Pokud musí být použity materiály z „TSE-relevantních živočišných druhů“, mělo by se zvážit použití materiálů z nejnižší kategorie rizika. Tabulky v příloze těchto pokynů ⁽¹⁹⁾ shrnují současné údaje o distribuci infekčnosti a PrP^{TSE} u skotu s BSE a u ovcí a koz s klusavkou ⁽²⁰⁾.

Informace v tabulkách jsou založeny výhradně na pozorování přirozeně se vyskytujícího onemocnění nebo na primární pokusné infekci orální cestou (u skotu), ale nezahrnují údaje o modelech používajících kmeny TSE, které byly přizpůsobeny pokusným zvířatům, protože fenotypy pasážovaného kmene se mohou významně a nepředvídatelně lišit od fenotypů přirozeně se vyskytujícího onemocnění. Vzhledem k tomu, že imunohistochemické stanovení chybně složeného hostitelského proteinu (PrP^{TSE}) a/nebo jeho stanovení prostřednictvím testu Western blotting prokázalo, že může být náhradním markerem infekčnosti, výsledky testování PrP^{TSE} byly předloženy současně s výsledky biologického pokusu. Tkáně jsou seskupeny do tří hlavních kategorií infekčnosti, bez ohledu na stádium onemocnění:

Kategorie IA: Tkáně s vysokou infekčností: tkáně centrální nervové soustavy (CNS), které dosahují

vysokého titru infekčnosti v pozdějších stádiích všech TSE, a určité tkáně, které anatomicky souvisí s CNS.

Kategorie IB: Tkáně s nižší infekčností: periferní tkáně, které byly pozitivně testovány na infekčnost a/nebo PrP^{TSE} nejméně v jedné formě TSE.

Kategorie IC: Tkáně s nezjištěnou infekčností: tkáně, které byly vyšetřeny na infekčnost, aniž byla jakákoli infekčnost zjištěna, a/nebo na PrP^{TSE} s negativním výsledkem.

Tkáně kategorie IA a látky z nich získané nesmí být použity pro výrobu léčivých přípravků, pokud to není odůvodněno (viz oddíl 5).

Ačkoli kategorie tkání s nižší infekčností (tkáně kategorie IB) téměř jistě zahrnují některé tkáně (např. krev) s nižším rizikem než jiné (např. lymforetikulární tkáně), údaje o jejich míře infekčnosti jsou příliš omezené na to, aby bylo možné tuto kategorii dále rozdělit na různé úrovně rizika. Je také zřejmé, že zařazení dané tkáně do určité kategorie může záviset na onemocnění a druhu a může být předmětem revizí, pokud se objeví nové údaje.

Pro posouzení rizik (viz oddíl 4) musí výrobci a/nebo držitelé registrace / žadatelé o registraci zohlednit tabulky klasifikace tkání v příloze těchto pokynů.

Kategorie v tabulkách jsou pouze orientační a je třeba zdůraznit tyto body:

— V určitých situacích může dojít ke **křížové kontaminaci** tkání různých kategorií infekčnosti. Potenciální riziko bude ovlivněno tím, za jakých okolností byly tkáně odebrány, zvláště stykem tkání s nižší infekčností nebo s nezjištěnou infekčností (kategorie IB a IC) s tkáněmi s vysokou infekčností (tkáně kategorie IA). To znamená, že křížová kontaminace některých tkání může být zvýšena, pokud jsou infikovaná zvířata poražena pomocí omračovací pistole (penetrační nebo nepenetrační), nebo pokud je mozek a/nebo mícha rozříznuta. Riziko křížové kontaminace se sníží, pokud se tělní tekutiny odeberou s minimálním poškozením tkáně a jsou odstraněny buněčné složky a pokud je fetální krev odebrána bez kontaminace jinými mateřskými nebo fetálními tkáněmi včetně placenty, amniové a alantoidní tekutiny. U určitých tkání je velmi obtížné nebo nemožné zabránit křížové kontaminaci tkáněmi kategorie IA (např. lebka). To je třeba brát v úvahu při posouzení rizik.

⁽¹⁸⁾ Vědecké stanovisko SSC k podmínkám souvisejícím s „(uzavřenými) stády skotu se zanedbatelným rizikem výskytu BSE“ přijaté na zasedání ve dnech 22.–23. července 1999. http://ec.europa.eu/food/fs/sc/ssc/out56_en.html

⁽¹⁹⁾ Tabulky klasifikace tkání jsou založeny na posledních pokynech WHO o distribuci infekčnosti tkání u přenosných spongiformních encefalopatií (2010) <http://www.who.int/bloodproducts/tablestissueinfectivity.pdf>

⁽²⁰⁾ Vědecké stanovisko týkající se infekčnosti BSE/TSE u tkání malých přežvýkavců je v současnosti předmětem přezkumu ze strany EFSA (otázka č. EFSA-Q-2010-052). Aktuální informace lze nalézt na těchto internetových stránkách: <http://registerofquestions.efsa.europa.eu/roqFrontend/questionsListLoader?mandate=M-2010-0041>

- Pro určité třídy látek mohou mít při určování potenciálních rizik⁽²¹⁾ význam použité **techniky omračování/porážení**, a sice z důvodu pravděpodobnosti rozšíření mozkových částeczek do periferních orgánů, zvláště do plic. Techniky omračování/porážení by měly být popsány, stejně jako postupy pro odstranění tkání s vysokou infekčností. Musí být také podrobně popsány postupy pro odběr živočišných tkání/orgánů, které mají být použity, a zavedená opatření k zamezení křížové kontaminace materiálů s vyšším rizikem.
- Riziko kontaminace tkání a orgánů infekcí BSE potenciálně přechovávanou v centrálním nervovém materiálu v důsledku metody omračování používané pro porážku skotu závisí na těchto faktorech:
 - míra infekčnosti BSE v mozku poraženého zvířete,
 - rozsah poškození mozku,
 - rozšíření mozkových částeczek v těle zvířete.

Tyto faktory musí být zváženy v souvislosti s klasifikací OIE/GBR zdrojových zvířat, s věkem zvířat (v případě skotu) a s testováním skotu *post mortem* za použití validované metody.

Tyto základní zásady uvedené výše platí rovněž pro ovce a kozy.

Riziko způsobené křížovou kontaminací bude záviset na některých doplňkových faktorech, které zahrnují:

- opatření přijatá pro zamezení kontaminace během odběru tkání (viz výše),
- úroveň kontaminace (množství kontaminující tkáně),
- množství a typ materiálů odebíraných současně.

Výrobci nebo držitelé registrace / žadatelé o registraci by měli brát v úvahu riziko související s křížovou kontaminací.

3.4 Věk zvířat

Vzhledem k tomu, že inkubační doba, během níž se infekčnost TSE u skotu hromadí, činí několik let, je rozumné odebírat materiál z mladých zvířat.

⁽²¹⁾ Stanovisko SSC o metodách omračování a riziku BSE (Riziko rozšíření mozkových částeczek do krve a jatečně upraveného těla při použití některých metod omračování) přijaté na zasedání ve dnech 10.–11. ledna 2002 http://ec.europa.eu/food/fs/sc/ssc/out245_en.pdf
Zpráva pracovní skupiny EFSA o riziku BSE v souvislosti s rozšířením mozkových částeczek do krve a jatečně upraveného těla.
Otázka č. EFSA-Q-2003-122 přijatá dne 21. října 2004, http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_117862077397.htm

Přítomnost infekčního materiálu byla v zásadě zaznamenána v centrální nervové soustavě a souvisejících tkáních a rovněž v lymforetikulárním systému v závislosti na původu TSE (BSE u skotu nebo klusavka u ovcí a koz). Přesný časový průběh infekčnosti v příslušných částech těla a tkáních od data infekce není u žádného z těchto dvou druhů znám, a proto je obtížné poskytnout jasné pokyny ohledně věku, od kterého mohou být tyto různé tkáně infikované a neměly by se odebírat. Stále platí původní doporučení, a sice odebírat tkáně v co nejnižším věku. Kromě toho je třeba zmínit, že kritéria věku závisí také na geografickém původu. Věk je důležitějším parametrem u materiálů ze zemí s vyšším rizikem (země kategorií B a C) než u materiálů ze zemí se zanedbatelným rizikem výskytu BSE (země kategorie A).

3.5 Výrobní postup

Při posuzování celkového snižování rizika TSE u léčivého přípravku musí být přihlédnuto ke kontrolním opatřením zavedeným s ohledem na:

— zdroje surovin / výchozích materiálů a

— výrobní postup.

Kontrolované zdroje jsou velice důležitým kritériem pro dosažení přijatelné bezpečnosti výrobku vzhledem ke zdokumentované odolnosti původců TSE vůči většině inaktivačních postupů.

Musí být zaveden systém zajištění kvality, jako certifikát ISO 9000, HACCP⁽²²⁾ nebo GMP, pro sledování výrobního postupu a pro vymezení šarže (tj. definice šarže, oddělení šarží, čištění mezi šaržemi). Musí být zavedeny postupy, aby se zajistila zpětná vysledovatelnost, stejně jako interní audit a audit dodavatelů surovin / výchozích materiálů.

Určité výrobní postupy mohou významně přispět ke snížení rizika kontaminace TSE, např. postupy používané při výrobě derivátů loje (viz oddíl 6). Jelikož toto přísné zpracování nemůže být použito pro mnoho produktů, jsou postupy zahrnující fyzikální odstranění, jako např. srážení a filtrace za účelem odstranění materiálu bohatého na priony, pravděpodobně vhodnější než chemické ošetření. Je třeba předložit popis výrobního postupu, včetně kontrol použitých během postupu, a měly by být projednány kroky, které by mohly přispět ke snížení nebo k odstranění kontaminace TSE. Pokud se výrobního postupu účastní různá výrobní zařízení, je třeba jasně uvést kroky, které se v každém zařízení provádějí. Je třeba popsat opatření zavedená pro zajištění zpětné vysledovatelnosti každé výrobní šarže až ke zdrojovému materiálu.

⁽²²⁾ Analýza rizik a kritických kontrolních bodů.

Postup čištění – Čištění výrobního vybavení může být obtížné z hlediska potvrzení odstranění původců TSE. Je zaznamenáno, že po vystavení přípravků s vysokým titrem původců TSE může na povrchu nerezové oceli zůstat navázaná zjitelná infekčnost. Odstranění veškerého adsorbovaného proteinu použitím 1M hydroxidu sodného nebo dezinfekčních prostředků uvolňujících chlor (např. 20 000 ppm chloru po dobu 1 hodiny) se považuje za přijatelný postup v případě, že vybavení, které nelze vyměnit, bylo vystaveno potenciálně kontaminovanému materiálu. Bylo prokázáno, že mírnější ošetření omezenými koncentracemi zásad nebo stabilizovaným louhem provedené při správném použití detergentů a při specifických teplotách má při odstraňování prionů podobný účinek jako klasické ošetření NaOH nebo chlorem. Ukázalo se, že při inaktivaci původců TSE je účinný i systém založený na odpařování peroxidu vodíku. Tyto nové typy ošetření lépe vyhovují choulostivým materiálům a mohou být vhodné pro praktické využití⁽²³⁾.

Pokud jsou k výrobě přípravku použity rizikové materiály, musí být zavedeny postupy čištění, včetně kontrolních opatření, aby se minimalizovalo riziko křížové kontaminace mezi výrobními šaržemi. To je zvláště důležité, pokud se ve stejném závodě na stejném vybavení zachází s materiály různých kategorií rizika. V případě použití materiálu kategorie IA při výrobě přípravku musí být použito určené vybavení, pokud není zdůvodněno jinak.

Je třeba dalšího výzkumu, aby bylo možné vyvinout a validovat nové postupy dekontaminace pro snížení rizika křížové kontaminace u materiálů a prostředků, které nejsou v souladu s doporučenými postupy WHO.

Validace odstraňování/inaktivace – Validační studie postupů odstraňování/inaktivace TSE se někdy těžko interpretují. Je nezbytné vzít v úvahu povahu odebraného materiálu a jeho vztah k přirozené situaci, způsob provedení studie (včetně snižování intenzity postupů) a metodu stanovení původce (zkouška *in vitro* nebo *in vivo*). Pro nalezení nejvhodnějšího „umělé kontaminovaného přípravku“ pro validační studie je zapotřebí dalšího výzkumu. Proto se v současnosti validační studie obecně nevyžadují. Ovšem pokud budou vzneseny požadavky na bezpečnost přípravku, pokud jde o TSE, na základě schopnosti výrobního postupu odstranit nebo inaktivovat původce TSE, musí být podloženy patřičnými hodnotícími studiemi⁽²⁴⁾.

Kromě využívání vhodných zdrojů jsou výrobci podporováni v tom, aby pokračovali v průzkumu metod odstraňování a inaktivace, aby identifikovali kroky/postupy, které by zajistily odstranění nebo inaktivaci původců TSE. V každém případě musí být výrobní postup, pokud je to možné, navržen s ohledem na dostupné informace o metodách, o kterých se předpokládá, že inaktivují nebo odstraňují původce TSE.

⁽²³⁾ Pokyny WHO o distribuci infekčnosti tkání u přenosných spongiformních encefalopatií (2006) <http://www.who.int/bloodproducts/tse/WHO%20TSE%20Guidelines%20FINAL-22%20JuneupdatedNL.pdf>

⁽²⁴⁾ Pokyny týkající se hodnocení výrobního postupu léčivých prostředků získaných z plazmy, pokud jde o riziko vCJD, CPMP/BWP/5136/03.

U některých typů produktů (viz oddíl 6.3 Krevní deriváty skotu), u nichž není validované odstranění/inaktivace snadno použitelné, je možné požadovat hodnocení výrobního postupu. Toto hodnocení by mělo být založeno na výchozím materiálu a veškerých zveřejněných údajích o riziku TSE.

4. POSOUZENÍ RIZIK U MATERIÁLŮ NEBO LÁTEK POUŽÍVANÝCH PŘI VÝROBĚ A PŘÍPRAVĚ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU V SOUVISLOSTI S DODRŽOVÁNÍM PRÁVNÍCH PŘEDPISŮ

Posouzení rizik spojených s TSE vyžaduje důkladné zvážení všech parametrů, jak je stanoveno v oddílu 3.1 (Vědecké principy pro minimalizaci rizik).

Jak je uvedeno v úvodu k těmto pokynům, dodržování právních předpisů je založeno na příznivém výsledku posouzení rizik. Posouzení rizik prováděné výrobcí a/nebo držiteli registrace nebo žadateli o registraci pro různé materiály nebo látky z „TSE-relevantních živočišných druhů“ používaných při výrobě léčivých přípravků musí ukázat, že byly vzaty v úvahu všechny rizikové faktory, pokud jde o TSE, a že rizika byla pokud možno minimalizována použitím principů popsanych v těchto pokynech. Jako podklad pro posouzení rizik mohou držitelé registrace nebo žadatelé o registraci použít TSE osvědčení o vhodnosti vydané EDQM.

V celkovém posouzení rizik léčivého přípravku provedeném držiteli registrace nebo žadateli o registraci musí být přihlédnuto k posouzení rizik u všech různých materiálů z „TSE-relevantních živočišných druhů“ a případně ke snížení nebo inaktivaci TSE prostřednictvím výrobních kroků u aktivních látek a/nebo dokončeného přípravku.

Konečné rozhodnutí o dodržování právních předpisů přísluší příslušnému orgánu.

Je povinností výrobců a/nebo držitelů registrace nebo žadatelů o registraci pro humánní i veterinární léčivé přípravky vybrat a odůvodnit kontrolní opatření pro daný derivát z „TSE-relevantních živočišných druhů“ se zřetelem na nejnovější vědecko-technický pokrok.

5. HODNOCENÍ PŘÍNOSŮ/RIZIK

Kromě parametrů uvedených v oddílech 3 (na které se může vztahovat TSE osvědčení o vhodnosti vydané EDQM) a 4 musí být pro přijatelnost příslušného léčivého přípravku obsahujícího materiály získané z „TSE-relevantních živočišných druhů“, nebo který může tyto materiály obsahovat v důsledku výroby, vzaty v úvahu tyto faktory:

— cesta podání léčivého přípravku,

— množství živočišného materiálu použitého v léčivém přípravku,

- maximální léčebné dávkování (denní dávka a trvání léčby),
- zamýšlené použití léčivého přípravku a jeho klinický přínos,
- přítomnost druhotné bariéry.

Tkáně s vysokou infekčností (tkáně kategorie IA) a látky z nich získané nesmí být použity pro výrobu léčivých přípravků, jejich výchozích materiálů a meziproduktů (včetně aktivních látek, pomocných látek a činidel), pokud to není odůvodněno. Je třeba poskytnout odůvodnění, proč nelze použít jiný materiál. Za těchto výjimečných a odůvodněných okolností lze předpokládat použití tkání s vysokou infekčností pro výrobu aktivních látek, pokud po provedení posouzení rizik popsaného v oddílu 4 těchto pokynů a se zřetelem k zamýšlenému klinickému využití může žadatel o registraci předložit kladné hodnocení přínosů/rizik. Pokud je jejich používání ospravedlněno, látky z materiálů kategorie IA musí být vyprodukovány ze zvířat ze země se zanedbatelným rizikem výskytu BSE (kategorie A).

6. ZVLÁŠTNÍ ÚVAHY

Níže uvedené materiály získávané z „TSE-relevantních živočišných druhů“ jsou považovány za vyhovující těmto pokynům za předpokladu, že splňují alespoň podmínky uvedené níže. Žadatel o registraci / držitel registrace musí poskytnout relevantní informace nebo osvědčení o vhodnosti udělené EDQM.

6.1 Kolagen

Kolagen je vláknitá proteinová složka pojivové tkáně savců.

Pro kolagen musí být poskytnuta dokumentace prokazující shodu s těmito pokyny s přihlédnutím k ustanovením oddílů 3 až 5. Navíc je třeba vzít v úvahu následující:

- Pro kolagen vyráběný z kostí platí podmínky uvedené pro želatinu (viz níže). U výrobního postupu kolagenu se očekává nižší schopnost inaktivace než u výrobního postupu želatiny. Proto se získávání zdrojů stává kritičtějším aspektem pro zvážení.
- Kolagen vyráběný z tkání, jako jsou kůže a kožky, šlachy a vaziva, obvykle nepředstavuje měřitelné riziko TSE za předpokladu, že je během jejich odběru zamezeno kontaminaci potenciálně infikovaným materiálem, například potřísněním krví a/nebo tkáněmi centrální nervové soustavy. Kůže proto představují pro lidské implantáty získané z kolagenu bezpečnější surovinu. Bylo by však obtížné zabránit křížové kontaminaci s mozkovou tkání uvolněnou během procesu porážky, která zaschla na povrchu kůže. To představuje další aspekt ke zvážení při hodnocení bezpečnosti tohoto zdrojového materiálu.

Výrobní postup kolagenu může mít některé kroky společné s výrobou želatiny, jako je ošetření zásadou a síranem sodným, hydroxidem vápenatým a hydroxidem sodným nebo enzymy. I tyto společné kroky se však mohou lišit svojí délkou a hodnotou pH, což může způsobit značné rozdíly v jejich schopnosti inaktivace. Výrobci by měli přinejmenším provést hodnocení výrobního postupu založené na podobnostech zpracovatelských kroků u kolagenu a kroků, jejichž účelem je inaktivace při výrobě želatiny, aby podpořili bezpečnost produktu. Kromě zpracování existují i rozdíly v konečném použití materiálu, a tedy i v jeho posouzení rizik. Zatímco želatina se používá převážně pro ústní podání, kolagen se často aplikuje ve formě chirurgických implantátů. Tento aspekt by se měl rovněž zvážet v konečném posouzení rizika.

6.2 Želatina

Želatina je přírodní rozpustný protein, želírující nebo neželírující, získaný částečnou hydrolyzou kolagenu z kostí, kůží a kůže zvířat.

Pro želatinu musí být poskytnuta dokumentace prokazující shodu s těmito pokyny s přihlédnutím k ustanovením oddílů 3 až 5. Navíc je třeba vzít v úvahu následující⁽²⁵⁾:

i) Použitý zdrojový materiál

Želatina použitá v léčivém přípravku může být vyrobena z kostí nebo kůže.

- *Kůže jako výchozí materiál* – Na základě současných poznatků představují kůže používané k výrobě želatiny mnohem bezpečnější zdrojový materiál než kosti. Avšak při jejich odběru se důrazně doporučuje zavést opatření pro zamezení křížové kontaminaci potenciálně infekčním materiálem.
- *Kosti jako výchozí materiál* – Pokud jsou k výrobě želatiny používány kosti, pro zajištění bezpečnosti konečného produktu je třeba jako dodatečný parametr kontrolovat kvalitu výchozího materiálu. Proto by mělo platit následující:

1. Z odebíraných kostí (surovin / výchozí materiál) je nutné odstranit lebky a míchu, a to bez ohledu na věk nebo zemi původu skotu.
2. Ze surovin / výchozích materiálů z kusů skotu starších 30 měsíců ze země s kontrolovaným nebo neurčeným rizikem výskytu BSE (kategorie B nebo C) je nutné odstranit obratle.

⁽²⁵⁾ Na základě stanoviska vědecké komise pro biologická nebezpečí Evropského úřadu pro bezpečnost potravin s názvem „Kvantitativní posouzení rizik BSE spojených se želatinou u lidí s ohledem na zbytkové riziko BSE“ („Quantitative assessment of the human BSE risk posed by gelatine with respect to residual BSE risk“), *The EFSA Journal*, 312, (1-28). http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1178620776107.htm
Požadavky na výběr a výrobu výchozího materiálu jsou vhodné pro orální a parenterální želatinu pro použití u humánních a veterinárních léčivých přípravků.

3. Želatina pro parenterální podání by se měla vyrábět pouze z kostí pocházejících ze zemí se zanedbatelným nebo kontrolovaným rizikem výskytu BSE (kategorie A nebo B). Želatina pro orální podání se může vyrábět z kostí pocházejících ze zemí se zanedbatelným, kontrolovaným nebo neurčeným rizikem výskytu BSE (kategorie A, B nebo C).

4. Želatina se musí vyrábět jednou z výrobních metod uvedených níže.

ii) Výrobní metody

— *Kůže* – Vzhledem k podmínkám zpracování nejsou pro výrobu želatiny z kůže požadována žádná specifická opatření za předpokladu, že jsou zavedena kontrolní opatření pro zamezení křížové kontaminaci během odběru kůže a během výrobního postupu.

— *Kosti* – Pokud se jako výchozí materiál používají kosti, bude způsob výroby druhým parametrem pro zajištění bezpečnosti želatiny.

— Želatinu lze vyrábět z kostí ze zemí se zanedbatelným, kontrolovaným nebo neurčeným rizikem výskytu BSE (kategorie A, B nebo C) získaných v souladu s podmínkami popsány v oddílu 6.2 bodu i) za použití kyselého, zásaditého nebo tepelného/tlakového výrobního postupu.

— Výrobní postup je třeba vzít v úvahu při posouzení rizik popsaném v oddílu 4 těchto pokynů. Kyselá i zásaditá výrobní metoda prokázaly podobnou celkovou inaktivaci/odstranění infekčnosti TSE při validačních pokusech u želatiny. Studie ukázaly, že dodatečné ošetření kostí/osseinu zásadou (pH 13, 2 hodiny) dále zvýší schopnost inaktivace/odstranění TSE u výrobního postupu. K bezpečnosti želatiny přispívají i jiné zpracovatelské kroky, jako je filtrace, katexová chromatografie a sterilizace UHT.

— Pro typický zásaditý výrobní postup jsou kosti nejmeno rozdrčeny, odtučněny horkou vodou a demineralizovány ředěnou kyselinou chlorovodíkovou (minimálně 4 % s pH < 1,5) po dobu nejméně dvou dnů, aby došlo k produkci osseinu. Pak následuje zásadité ošetření nasyceným roztokem hydroxidu vápenatého (pH nejméně 12,5) po dobu nejméně 20 dní.

— Hovězí kosti mohou být ošetřeny i kyselým postupem. Ošetření hydroxidem vápenatým se v tomto případě nahradí předběžným ošetřením kyselinou, které je ossein vystaven při pH < 3,5 po dobu alespoň 10 hodin.

— Při kyselém i zásaditém výrobním postupu se používá „bleskové“ tepelné ošetření (sterilizace) při teplotě minimálně 138 °C po dobu alespoň 4 sekund.

— Při tepelném/tlakovém postupu se rozdrčené odtučněné a usušené kosti sterilizují v autoklávu nasycenou párou o tlaku vyšším než 3 bary a minimální teplotě 133 °C po dobu nejméně 20 minut, pak následuje extrakce proteinu horkou vodou.

Závěrečné kroky jsou stejné pro zásaditý, kyselý a tepelný/tlakový postup a zahrnují extrakci želatiny, promytí, filtraci a koncentraci.

6.3 Krev a krevní deriváty skotu

V buněčných kulturách se běžně používá fetální sérum skotu. Fetální sérum skotu by mělo být získáno z plodů odebraných na jatkách ze zdravých matek vhodných pro lidskou spotřebu, děloha by měla být zcela odstraněna a fetální krev odebrána ve vyhrazeném prostoru nebo na vyhrazené ploše srdeční punkcí do uzavřeného sběrného systému za použití aseptické techniky.

Sérum z novorozenečích telat se získává z telat do věku 20 dnů a sérum z telat ze zvířat do věku 12 měsíců. V případě dárcovského séra skotu, pokud smí být získáno ze zvířat mladších 36 měsíců, musí být dobře definován a doložen negativní status TSE dárcovského stáda. Ve všech případech musí být sérum odebráno podle specifikovaných protokolů personálem vyškoleným pro tyto postupy, aby se zamezilo křížové kontaminaci rizikovějšími tkáněmi.

Pro krev a krevní deriváty skotu musí být poskytnuta dokumentace prokazující shodu s těmito pokyny při zohlednění ustanovení oddílů 3 až 5. Navíc je třeba vzít v úvahu následující:

i) Zpětná výsledovatelnost

Pro každou šarži séra nebo plazmy je třeba zajistit zpětnou výsledovatelnost k jatkám. Játka musí mít k dispozici seznamy hospodářství, z nichž zvířata pocházejí. Pokud se sérum získává z živých zvířat, musí být pro každou šarži séra k dispozici záznamy, které umožňují zpětné výsledování k hospodářství.

ii) Geografický původ

Zatímco infekčnost BSE u skotu je více omezena na určité tkáně než v případě klusavky, krev skotu by měla být v rámci preventivních opatření získávána ze zemí kategorie A. Krev skotu ze zemí kategorie B je také přijatelná za předpokladu, že neexistuje riziko křížové kontaminace krve mozkovou tkání při porážce zvířat starších 21 měsíců ⁽²⁶⁾.

⁽²⁶⁾ Stanovisko vědecké komise pro biologická nebezpečí k posouzení věkové hranice pro odstranění určitých specifikovaných rizikových materiálů u skotu. Otázka č. EFSA-Q-2004-146, přijatá dne 28. dubna 2005.

iii) Metody omračování

Jestliže se odebírají vzorky z poražených zvířat, má metoda porážky význam pro zajištění bezpečnosti materiálu. Bylo prokázáno, že omračování pistolí s pevným projektillem, s rozrušením míchy nebo bez něj, stejně jako pneumatickou pistolí, zvláště pokud se použije tlak vzduchu, může rozrušit mozek a rozšířit mozkovou tkáň do krevního řečiště. Nepenetrující omračování se již nepovažuje za alternativu k omračování penetrujícímu, protože kontaminace krve mozkovou tkání již byla prokázána⁽²⁷⁾. Pouze se zanedbatelným rizikem lze počítat u elektronarkózy⁽²⁸⁾, ale ani ta nezajišťuje úplnou bezpečnost, protože pokud je provedena neúspěšně, je nutné zvířata dodatečně omračovat. Proto musí být metody omračování pro postup odběru krve skotu popsány.

Pokud v zemích s kontrolovaným rizikem výskytu BSE (kategorie B) nelze při běžné porážce zabránit riziku křížové kontaminace krve mozkovou tkání, je nutné uplatnit ochranná opatření, jako je věková hranice pro jednotlivé kusy skotu a/nebo snížení množství původců nákazy během výroby.

iv) Věk

U zemí s kontrolovaným rizikem výskytu BSE (kategorie B) se pro krev a krevní deriváty skotu, kdy nelze počítat s žádným

výrazným snížením množství původců TSE během výroby, použije preventivní věková hranice 21 měsíců. U krevních derivátů, u kterých lze prokázat výrazné snížení množství původců TSE, jak je popsáno níže, se považuje za dostatečnou věková hranice 30 měsíců.

v) Snížení množství původců TSE během výroby

U krevních derivátů by schopnost výrobního postupu, pokud jde o snížení množství / odstranění původců TSE, měla být odhadnuta na základě hodnotících studií. Tento odhad může být založen na zveřejněných údajích nebo vlastních údajích, pokud lze prokázat, že tyto údaje mají význam pro specifický výrobní postup. Pokud nelze vyvodit, že schopnost snížení množství je srovnatelná, doporučuje se výrobcům, aby provedli hodnotící studie pro konkrétní produkty. Šetření s využitím biochemických zkoušek mohou být dostatečná, pokud existují vědecké důkazy o tom, že tyto zkoušky vyhovují údajům o infekčnosti. Již byly vytvořeny obecné pokyny pro hodnotící studie týkající se snížení množství původců TSE⁽²⁹⁾. Pro studie zkoumající riziko vyplývající z krve kontaminované mozkovou tkání jsou vhodné uměle kontaminované přípravky získané z mozkové tkáně.

Tabulka č. 1

Koncepce přijatelnosti krve/séra a derivátů skotu

Produkt	Fetální sérum skotu	Sérum z dárcovských telat	Sérum z dospělých dárcovských kusů skotu	Sérum z telat	Sérum/plazma z dospělých kusů skotu	Sérum/plazma / deriváty séra z dospělých kusů skotu	Deriváty séra z dospělých kusů skotu	Deriváty séra z dospělých kusů skotu
Geografický původ skotu	Kategorie A a B	Kategorie A a B	Kategorie A a B ⁽¹⁾	Kategorie A a B	Kategorie A	Kategorie B	Kategorie A	Kategorie B
Věk zvířat	nenarozená	< 1 rok	< 36 měsíců	< 1 rok	neomezeně	< 21 měsíců ⁽²⁾	neomezeně	< 30 měsíců
Kontaminace při porážce / křížová kontaminace krve materiálem CNS	Bez rizika křížové kontaminace			Riziko křížové kontaminace				
Důkaz o snížení množství prionů během výroby	Ne			Ne				Ano ⁽³⁾

⁽¹⁾ Pokud bylo získáno v zemích kategorie B, skot by měl pocházet z dobře definovaných a dokumentovaných stád.

⁽²⁾ Vyšší věk může být povolen, pokud lze jasně vyloučit křížovou kontaminaci krve materiálem CNS (např. porážka v souladu s tradicí halal).

⁽³⁾ Důkaz o snížení množství prionů nemusí být vyžadován, pokud lze jasně vyloučit křížovou kontaminaci krve materiálem CNS (např. porážka v souladu s tradicí halal).

6.4 Deriváty loje

Lůj je tuk získávaný z tkání zahrnujících podkožní tkáň, břišní a mezisvalové oblasti a kosti. Lůj používaný jako výchozí materiál pro výrobu derivátů loje musí být „materiál kategorie 3

nebo rovnocenný“ podle definice v nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1774/2002 ze dne 3. října 2002 o hygienických pravidlech pro vedlejší produkty živočišného původu, které nejsou určeny pro lidskou spotřebu.

Deriváty loje, jako glycerol a mastné kyseliny, vyráběné z loje přísnými postupy jsou považovány za pravděpodobně neinfekční a byly předmětem konkrétních úvah CPMP a CVMP. Proto se tyto materiály vyráběné za alespoň tak přísných podmínek, jako jsou podmínky stanovené níže, považují za

⁽²⁷⁾ Pokyny WHO o distribuci infekčnosti tkání u přenosných spongiformních encefalopatií (2006) <http://www.who.int/bloodproducts/tse/WHO%20TSE%20Guidelines%20FINAL-22%20JuneupdatedNL.pdf>

⁽²⁸⁾ Zpráva pracovní skupiny EFSA o riziku BSE v souvislosti s rozšířením mozkových částíček do krve a jatečně upraveného těla. Otázka č. EFSA-Q-2003-122 přijatá dne 21. října 2004, http://www.efsa.europa.eu/en/science/biohaz/biohaz_opinions/opinion_annexes/733.html

⁽²⁹⁾ Pokyny týkající se hodnocení výrobního postupu léčivých prostředků získaných z plazmy, pokud jde o riziko vCJD, CPMP/BWP/5136/03.

materiály vyhovující těmto pokynům bez ohledu na jejich geografický původ a povahu tkání, z nichž se deriváty loje získávají. Příklady přísných postupů jsou:

- Transesterifikace nebo hydrolyza při teplotě nejméně 200 °C po dobu nejméně 20 minut pod tlakem (výroba glycerolu, mastných kyselin a esterů mastných kyselin).
- Saponifikace pomocí NaOH 12 M (výroba glycerolu a mýdla)
- Dávkový proces: při teplotě nejméně 95 °C po dobu nejméně 3 hodin;
- Kontinuální proces: při teplotě nejméně 140 °C, pod tlakem nejméně 8 minut, nebo rovnocenný.
- Destilace při teplotě 200 °C.

Deriváty loje vyrobené v souladu s těmito podmínkami pravděpodobně nepředstavují žádné riziko TSE, a považují se tedy za vyhovující těmto pokynům.

Deriváty loje vyráběné s použitím jiných podmínek musí prokázat soulad s těmito pokyny.

6.5 Živočišné uhlí

Živočišné uhlí se vyrábí karbonizací živočišných tkání, např. kostí, s použitím teplot nad 800 °C. Pokud není odůvodněno jinak, výchozí materiál pro výrobu živočišného uhlí musí být materiál kategorie 3 nebo rovnocenný podle definice v nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1774/2002 ze dne 3. října 2002 o hygienických pravidlech pro vedlejší produkty živočišného původu, které nejsou určeny pro lidskou spotřebu. Pro účely dodržování právních předpisů se živočišné uhlí považuje za vyhovující těmto pokynům bez ohledu na geografický původ a povahu tkáně.

Živočišné uhlí vyrobené v souladu s těmito podmínkami pravděpodobně nepředstavuje žádné riziko TSE, a považuje se tedy za vyhovující těmto pokynům. Živočišné uhlí vyráběné s použitím jiných podmínek musí prokázat soulad s těmito pokyny.

6.6 Mléko a mléčné deriváty

Na základě současných vědeckých poznatků a bez ohledu na geografický původ mléko pravděpodobně nepředstavuje žádné riziko kontaminace TSE ⁽³⁰⁾.

Určité materiály, včetně laktózy, se získávají ze syrovátky, tj. tekutiny, která vzniká při výrobě sýrů po koagulaci. Koagulace může zahrnovat použití telecího syřidla, extraktu ze slezu nebo syřidla získaného z jiných přežvýkavců. CHMP/CVMP provedly posouzení rizik pro laktózu a další deriváty syrovátky vyráběné s použitím telecího syřidla a dospěly k závěru, že pokud je telecí syřidlo vyráběno v souladu s postupem uvedeným ve zprávě o posouzení rizik ⁽³¹⁾, je riziko TSE zanedbatelné. Tento závěr podpořil SSC ⁽³²⁾, který také provedl posouzení rizik TSE u syřidla obecně ⁽³³⁾.

Mléčné deriváty skotu vyrobené v souladu s níže uvedenými podmínkami pravděpodobně nepředstavují žádné riziko TSE, a považují se tedy za vyhovující těmto pokynům:

- mléko se získává ze zdravých zvířat za stejných podmínek jako mléko odebírané pro lidskou spotřebu a
- pro přípravu těchto derivátů se nepoužívá žádný jiný materiál z přežvýkavců (např. pankreatické enzymové stráveniny kaseinu), s výjimkou telecího syřidla.

Mléčné deriváty vyrobené použitím jiných postupů nebo syřidel získaných z jiných druhů přežvýkavců musí prokázat soulad s těmito pokyny.

6.7 Deriváty vlny

Deriváty vlny a srsti přežvýkavců, jako lanolin a alkoholy získané ze srsti, se považují za vyhovující těmto pokynům, pokud je vlna a srst získána ze živých zvířat.

⁽³⁰⁾ Pokud jde o mléko a mléčné deriváty z malých přežvýkavců, viz stanovisko EFSA k otázce č. EFSA-Q-2008-310, přijaté dne 22. října 2008, <http://www.efsa.europa.eu/en/scdocs/scdoc/849.htm>

⁽³¹⁾ Výbor pro humánní léčivé přípravky a jeho pracovní skupina pro biologické léčivé přípravky provedly posouzení rizik a posouzení z hlediska právních předpisů, pokud jde o laktózu připravovanou s použitím telecího syřidla. Posouzení rizik se týkalo i zdroje zvířat, vyříznutí slezů a dostupnosti dobře definovaných postupů zajištění kvality. Kvalita veškerých mléčných krmných směsí používaných jako krmivo pro zvířata, z nichž se získávají slezy, je velmi důležitá. Tato zpráva je dostupná na internetových stránkách: <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/press/pus/057102.pdf>

⁽³²⁾ Prozatímní prohlášení o bezpečnosti syřidla získávaného z telat pro výrobu laktózy, přijaté na zasedání SSC ve dnech 4.–5. dubna 2002 (http://ec.europa.eu/food/fs/sc/ssc/out255_en.pdf).

⁽³³⁾ SSC vydal stanovisko o bezpečnosti živočišných syřidel v souvislosti s rizikem TSE zvířat, a zejména BSE, přijaté na zasedání dne 16. května 2002 (http://ec.europa.eu/food/fs/sc/ssc/out265_en.pdf).

Deriváty vlny získané z vlny, která se odebírá z poražených zvířat označených jako „vhodná pro lidskou spotřebu“ a výrobním postupem souvisejícím s pH, teplotou a délkou ošetření, který splňuje alespoň jednu z určených výrobních podmínek uvedených níže, pravděpodobně nepředstavují žádné riziko TSE, a proto se považují za vyhovující těmto pokynům.

— Ošetření při pH 13 (počáteční, odpovídající koncentraci NaOH nejméně 0,1 M NaOH) při teplotě ≥ 60 °C po dobu nejméně 1 hodiny. K tomu běžně dochází během stádia chlazení v refluxním chladiči při organicko-zásaditém ošetření.

— Molekulární destilace při teplotě ≥ 220 °C za sníženého tlaku.

Deriváty vlny vyrobené s použitím jiných podmínek musí prokázat soulad s těmito pokyny.

6.8 Aminokyseliny

Aminokyseliny mohou být získány hydrolýzou materiálů z různých zdrojů.

Pokud není odůvodněno jinak, výchozí materiál pro výrobu aminokyselin musí být „materiál kategorie 3 nebo rovnocenný“ podle definice v nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1774/2002 ze dne 3. října 2002 o hygienických pravidlech pro vedlejší produkty živočišného původu, které nejsou určeny pro lidskou spotřebu.

Aminokyseliny připravené s použitím níže uvedených podmínek zpracování pravděpodobně nepředstavují žádné riziko TSE a považují se za vyhovující těmto pokynům:

— aminokyseliny vyráběné z kůží a kožek postupem, který zahrnuje vystavení materiálu pH 1–2, poté pH > 11 a pak

tepelnému ošetření při teplotě 140 °C po dobu 30 minut při tlaku 3 bary,

— výsledné aminokyseliny nebo peptidy se po výrobě přefiltrují a

— provede se analýza za použití validované a citlivé metody pro kontrolu zbývajících neporušených makromolekul s přiměřeným limitem.

Aminokyseliny připravené s použitím jiných podmínek musí prokázat soulad s těmito pokyny.

6.9 Peptony

Peptony jsou částečně hydrolyzované proteiny získané enzymatickým rozkladem nebo rozkladem kyselinou. Používají se v mikrobiologických kultivačních médiích na podporu výživových potřeb mikroorganismů, které mohou být použity jako zásoby inokula nebo při fermentaci v průmyslovém měřítku k produkci humánních a veterinárních léčivých přípravků, včetně očkovacích látek. Existuje značný zájem na používání rostlinných proteinů jako alternativy k proteinům získávaným z živočichů. Nicméně:

— pokud se jako zdrojový materiál proteinů používá želatina, odkazuje se na oddíl 6.2 (Želatina) těchto pokynů,

— pokud se jako zdrojový materiál proteinů používá kasein, odkazuje se na oddíl 6.6 (Mléko a mléčné deriváty) těchto pokynů,

— pokud jsou zdrojovým materiálem proteinů tkáně TSE-relevantních živočišných druhů, musí být tyto tkáně získávány ze zvířat vhodných pro lidskou spotřebu (viz oddíl 3.2 (Živočišný původ) těchto pokynů) ve věku maximálně 30 měsíců v případě skotu ze země s kontrolovaným rizikem výskytu BSE (kategorie B). Věk zvířat nehraje roli u zvířat ze země se zanedbatelným rizikem výskytu BSE (kategorie A).

PŘÍLOHA

Hlavní kategorie infekčnosti

Níže uvedené tabulky jsou převzaty z pokynů WHO o distribuci infekčnosti tkání u přenosných spongiformních encefalopatií (2010).

Údaje mají tuto podobu:

+ výskyt infekčnosti nebo PrP^{TSE}

– nepřítomnost zjiitelné infekčnosti nebo PrP^{TSE}

NT netestováno

? sporné nebo nejisté výsledky

Kategorie IA: Tkáně s vysokou infekčností

Tkáň	Skot		Ovce & kozy		Losi & jeleni	
	BSE		Klusavka		Chronické chřadnutí (CWD)	
	Infekčnost ⁽¹⁾	PrP ^{TSE}	Infekčnost ⁽¹⁾	PrP ^{TSE}	Infekčnost ⁽¹⁾	PrP ^{TSE}
Mozek	+	+	+	+	+	+
Mícha	+	+	+	+	NT	+
Sítnice	+	NT	NT	+	NT	+
Oční nerv ⁽²⁾	+	NT	NT	+	NT	+
Míšní nervové uzliny	+	+	+	+	NT	+
Trojklané uzliny	+	+	NT	+	NT	–
Hypofýza ⁽³⁾	–	NT	+	+	NT	+
Tvrdá plena mozková ⁽³⁾	NT	NT	NT	NT	NT	NT

Kategorie IB: Tkáně s nižší infekčností

Tkáň	Skot		Ovce & kozy		Losi & jeleni	
	BSE		Klusavka		Chronické chřadnutí (CWD)	
	Infekčnost ⁽¹⁾	PrP ^{TSE}	Infekčnost ⁽¹⁾	PrP ^{TSE}	Infekčnost ⁽¹⁾	PrP ^{TSE}
<i>Periferní nervový systém</i>						
Periferní nervy	+	+	+	+	NT	+
Autonomní nervové uzliny ⁽⁴⁾	NT	+	NT	+	NT	+
<i>Lymforetikulární tkáně</i>						
Slezina	–	–	+	+	NT	+
Mízní uzliny	–	–	+	+	NT	+

Tkáň	Skot		Ovce & kozy		Losi & jeleni	
	BSE		Klusavka		Chronické chřadnutí (CWD)	
	Infekčnost ⁽¹⁾	PrP ^{TSE}	Infekčnost ⁽¹⁾	PrP ^{TSE}	Infekčnost ⁽¹⁾	PrP ^{TSE}
Mandle	+	–	+	+	NT	+
Mžurka	+	–	[+]	+	NT	+
Brzlík	–	NT	+	+	NT	–
<i>Trávicí ústrojí ⁽⁵⁾</i>						
Jícen	–	NT	[+]	+	NT	+
Předžaludek ⁽⁶⁾ (pouze u přežvýkavců)	–	NT	[+]	+	NT	+
Žaludek/slez	–	NT	[+]	+	NT	+
Dvanáctník	–	–	[+]	+	NT	+
Lačník ⁽⁷⁾	–	+	[+]	+	NT	NT
Kyčelník ⁽⁷⁾	+	+	+	+	NT	+
Apendix	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Tračník / slepé střevo ⁽⁷⁾	–	–	+	+	NT	+
Konečník	NT	NT	NT	+	NT	+
<i>Reprodukční tkáň</i>						
Placenta ⁽⁸⁾	–	NT	+	+	NT	–
Vaječníky ⁽³⁾	–	NT	–	–	NT	–
Děloha ⁽³⁾	–	NT	–	–	NT	–
<i>Ostatní tkáň</i>						
Mléčná žláza / vemeno ⁽⁹⁾	–	NT	–	+	NT	NT
Kůže ⁽³⁾ ⁽¹⁰⁾	–	NT	–	+	[+]	[+]
Tuková tkáň	–	NT	NT	NT	[+]	NT
Srdce/osrdečník	–	NT	–	NT	NT	+
Plíce	–	NT	–	–	NT	+
Játra ⁽³⁾	–	NT	+	–	NT	–
Ledviny ⁽³⁾ ⁽¹¹⁾	–	–	[+]	+	NT	+
Nadledviny	[+]	+	+	–	NT	+
Slinivka břišní ⁽³⁾	–	NT	+	NT	NT	+

Tkáň	Skot		Ovce & kozy		Losi & jeleni	
	BSE		Klusavka		Chronické chřadnutí (CWD)	
	Infekčnost ⁽¹⁾	PrP ^{TSE}	Infekčnost ⁽¹⁾	PrP ^{TSE}	Infekčnost ⁽¹⁾	PrP ^{TSE}
Kostní dřev (12)	(+)	NT	+	NT	NT	–
Kosterní svalstvo (13)	[+]	NT	[+]	+	[+]	–
Jazyk (14)	–	NT	[+]	+	NT	–
Krevní cévy	–	NT	NT	+	NT	–
Nosní sliznice (15)	–	NT	+	+	NT	+
Slinné žlázy	–	NT	+	NT	–	–
Rohovka (16)	NT	NT	NT	NT	NT	NT

Tělní tekutiny, sekrety a výměšky

Mozkomíšni mok	–	NT	+	–	NT	NT
Krev (17)	–	?	+	?	+	?
Sliny	NT	NT	–	NT	+	[–]
Mléko (18)	–	–	+	[+]	NT	NT
Moč (19)	–	NT	–	–	–[+]	[+]
Výkaly (19)	–	NT	–	NT	–[+]	NT

Kategorie IB: Tkáně s nižší infekčností

Tkáň	Skot		Ovce & kozy		Losi & jeleni	
	BSE		Klusavka		Chronické chřadnutí (CWD)	
	Infekčnost ⁽¹⁾	PrP ^{TSE}	Infekčnost ⁽¹⁾	PrP ^{TSE}	Infekčnost ⁽¹⁾	PrP ^{TSE}

Reprodukční tkáně

Varlata	–	NT	–	–	NT	–
Prostata / nadvarle / semenný váček	–	NT	–	–	NT	–
Sperma	–	NT	–	–	NT	NT
Tekutiny placenty	–	NT	NT	NT	NT	NT
Plod (20)	–	NT	–	–	NT	(–)
Embrya (20)	–	NT	?	NT	NT	NT

Tkáň	Skot		Ovce & kozy		Losi & jeleni	
	BSE		Klusavka		Chronické chřadnutí (CWD)	
	Infekčnost ⁽¹⁾	PrP ^{TSE}	Infekčnost ⁽¹⁾	PrP ^{TSE}	Infekčnost ⁽¹⁾	PrP ^{TSE}
<i>Svalové a kosterní tkáně</i>						
Kosti	–	NT	NT	NT	NT	NT
Šlachy	–	NT	NT	NT	NT	NT
<i>Ostatní tkáně</i>						
Tkáň dásní	NT	NT	NT	NT	NT	NT
Dřeň zubů	NT	NT	NT	NT	NT	NT
Průdušnice	–	NT	NT	NT	NT	–
Štítná žláza	NT	NT	–	NT	NT	–
<i>Tělní tekutiny, sekrety a výměšky</i>						
Mléživo ⁽²¹⁾	(–)	–	(?)	NT	NT	NT
Pupečníková krev ⁽²¹⁾	–	NT	NT	NT	NT	NT
Pot	NT	NT	NT	NT	NT	NT
Slzy	NT	NT	NT	NT	NT	NT
Nosní hlen	NT	NT	NT	NT	NT	NT
Žluč	NT	NT	NT	NT	NT	NT

(1) Biologické zkoušky infekčnosti lidských tkání byly provedeny buď na primátech, nebo na myších (nebo na obou). Biologické zkoušky tkání skotu byly provedeny buď na skotu, nebo na myších (nebo na obou) a většina biologických zkoušek tkání ovcí a/nebo koz byla provedena pouze na myších. Pokud jde o ovce a kozy, nejsou všechny výsledky shodné pro oba živočišné druhy, například dvě kozy (ale žádné ovce) se infikovaly BSE přirozenou cestou Eurosurveillance, 2005, Jeffrey et al., 2006]. Podobně většina výsledků popsaných pro CWD byla odvozena ze studií o jeleních a zjištění nemusí být totožná pro losy nebo jiné jelenovité.

(2) U experimentálních modelů TSE se ukázalo, že oční nerv představoval cestu neuroinvasi a že obsahuje vysoké titry infekčnosti.

(3) Nebyly uvedeny žádné experimentální údaje o infekčnosti v lidské hypofýze nebo v tvrdé pleni mozkové, pokud jde o všechny formy lidské TSE, ale posmrtně získané kousky tvrdé pleny mozkové a růstový hormon získaný posmrtně z hypofýzy přenesly onemocnění na stovky lidí, a proto musí být zařazeny do kategorie vysoce rizikových tkání. PrP^{TSE} byl zjištěn metodou imunoblot v tvrdé pleni mozkové pacienta s vCJD, který zemřel v USA, po uplynutí neobvykle dlouhé inkubační doby (viz rovněž tabulka IB pro ostatní pozitivní tkáně: kůže, ledviny, játra, slinivka břišní, vaječníky a děloha) [Notari et al., 2010]. Je třeba zmínit, že dřívější studie týkající se četných případů zkoumaných ve Spojeném království uvádějí, že všechny tyto tkáně jsou negativní [Ironsides et al., 2002; Head et al., 2004].

(4) U skotu se uvádí, že PrP^{TSE} je nestále přítomen ve střední nervové pleteni v distálním kyčelníku, ale imunohistologická zkouška tkání u jediného případu zvířat uhynulých v důsledku BSE v Japonsku naznačuje (i když bez určitosti) zapojení nervových pletení hladkého svalstva střev skrz tenké a tlusté střevo [Kimura and Haritani, 2008].

(5) Pokud jde o vCJD, PrP^{TSE} se omezuje pouze na lymfatické a nervové tkáně související se střevem (sliznice, svalovina a seróza jsou negativní).

(6) Předžaludky přežvýkavců (čepce, bachor a kniha) jsou ve velké míře konzumovány, stejně jako vlastní žaludek (slez). Slez skotu (a někdy ovcí) je také zdrojem syřidla.

(7) Když byla při pokusné infekci skotu použita velká orální dávka BSE, infekčnost byla zjištěna v lačnicku a v ileocekálním spojení u transgenních myší exprimujících PrP [Dr. M. Groschup]. Byla zjištěna nízká incidence PrP^{TSE} v lymfatické tkáni kyčelníku [Terry et al., 2003] a v ještě nižší frekvenci v lymfatické tkáni lačnicku u skotu infikovaného rovněž orální cestou [EFSA, 2009].

(8) Jediná zpráva o přenosu infekčnosti sporadické CJD z lidské placenty nikdy nebyla potvrzena a tento přenos se považuje za nepravděpodobný.

(9) PrP^{TSE} byl zjištěn u ovcí s chronickou mastitidou infikovaných klusavkou, ale nikoli u infikovaných ovcí bez mastitidy [Ligios et al., 2005].

(10) Studie provedené na křečcích infikovaných orálně klusavkou odhalily, že uložení PrP^{TSE} v kůži se nacházelo primárně uvnitř malých nervových vláken. Rovněž se uvádí, že kůže na špičce paroží (lýč) jelenů infikovaných CWD obsahuje PrP^{TSE} a infekčnost [Angers et al., 2009].

(11) PrP^{TSE} zjištěný pomocí imunocytochemie v ledvině pánevní ovce infikované klusavkou [Siso et al., 2006] a v lymfatických folikulech v pojivové tkáni přiléhající k ledvině pánevní u jelence ušatého infikovaného CWD [Fox et al., 2006].

- (12) Jediná pozitivní dřevina během několika pokusů o přenos ze skotu, kterému byl orálně podán mozek infikovaný BSE [Wells et al., 1999; Wells et al., 2005; Sohn et al., 2009].
- (13) Svalové homogenáty nepřenesly onemocnění na primáty z lidí se sporadickou CJD ani na skot ze skotu s BSE. Intracerebrální naočkování poloslaňovitých svalového homogenátu (včetně nervových a lymfatických prvků) z jedné krávy s klinickou BSE však přeneslo onemocnění na transgenní myši exprimující PrP v poměru nasvědčujícímu stopovému množství infekčnosti [Buschmann and Groschup, 2005]. Rovněž nedávné zveřejněné i nezveřejněné studie dokládají přítomnost PrPTSE v kosterních svazech hlodavců u experimentálních modelů klusavky a vCJD [Beekes et al., 2005], u experimentálních a přirozených infekcí klusavky u ovcí a koz [Andreoletti et al., 2004], u ovcí, jimž byla orálně podána BSE [Andreoletti, nezveřejněné údaje], a u lidí se sporadickými, iatrogenními a variantními formami CJD [Glatzel et al., 2003; Kovacs et al., 2004; Peden et al., 2006]. Biologické zkoušky svalů transgenních myši exprimujících PrP jelenovitých prokazují infekčnost u jelence ušatého infikovaného CWD [Angers et al., 2006] a probíhají pokusy pro určení toho, zda je s infekčností spojen i zjištělý PrPTSE v jiných formách TSE.
- (14) U skotu byly biologické zkoušky infekčnosti v jazyku negativní, ale přítomnost infekčnosti v patrové mandli vzbudila obavy z možné infekčnosti v tkáni kořene jazyka, která se při porážce ne vždy odstraňuje [Wells et al., 2005; EFSA, 2008]. U ovcí přirozeně infikovaných klusavkou se u 7 z 10 zvířat vyskytoval zjištělý PrPTSE v jazyku [Casalone et al., 2005; Corona et al., 2006].
- (15) Omezeno především na oblasti zapojené do čichových počitků.
- (16) Protože mezi stovkami tisíc příjemců byl s jistotou pouze jeden případ iatrogenní CJD připsán transplantaci rohovky (další jeden případ se považuje za pravděpodobný a jeden pouze za možný), byla rohovka zařazena do kategorie tkání s nižším rizikem. Ostatní tkáně přední komory (očko, komorová voda, duhovka, spojivka) byly s negativními výsledky testovány na vCJD a jiné humánní TSE a neexistuje žádný epidemiologický důkaz, že by byly spojeny s iatrogenním přenosem onemocnění.
- (17) Velké množství údajů ze studií o infekčnosti krve hlodavců u experimentálních modelů TSE bylo rozmnoženo o nedávné studie prokazující infekčnost v krvi ovcí s přirozeně se vyskytující klusavkou a u ovcí, kterým byla transfuzí dodána krev ze skotu infikovaného BSE [Houston et al., 2008], u jelenů s přirozeně se vyskytujícím CWD [Mathiason et al., 2006] a (na základě epidemiologických pozorování) ve frakci červených krvinek (která zahrnuje značné množství plazmy i leukocytů) od čtyř dárců krve v preklinické fázi infekcí vCJD [revidováno v Brown, 2006; Hewitt et al., 2006]. Podání plazmatického faktoru VIII se možná také podílelo na subklinickém případě vCJD u pacienta s hemofilí [Peden et al., 2010]. Neprokázalo se, že by se krví přenášelo onemocnění z člověka s jakoukoli formou „klasické“ TSE [Dorsey et al., 2009] ani z dobytka s BSE (včetně krve z telecích plodů). Některé laboratoře, které používají nové, vysoce citlivé metody k zjišťování PrPTSE, zaznamenávají úspěch u variantních zvířecích a lidských TSE. Některé z nich však měly potíže při získávání reprodukovatelných výsledků u plazmy a ještě není jasné, že z pozitivních výsledků vyplývá potenciál pro přenosnost onemocnění, a sice buď z důvodu falešně pozitivních, nebo „pravdivě“ pozitivních výsledků, které byly získány na základě koncentrací PrPTSE pod hranici přenosnosti. Na základě těchto úvah (a skutečnosti, že ještě nejsou k dispozici žádné údaje o slepých zkouškách vzorků z přirozeně infikovaných lidí nebo zvířat) dospěla skupina odborníků k názoru, že je ještě příliš brzy na to, aby mohla být zhodnocena platnost těchto zkoušek s dostatečnou jistotou, která by umožnila učinit negativní nebo pozitivní závěr.
- (18) Důkaz, že infekčnost není přítomná v mléce skotu infikovaného BSE, zahrnuje časově-prostorová epidemiologická pozorování, během nichž nebyl zjištěn přenos z matek na telata, která byla matkami živena po dlouhou dobu. Klinická pozorování více než stovky telat živěných infikovanými kravami, u nichž nedošlo k rozvoji BSE, a experimentální pozorování toho, že mléko z infikovaných krav chovaných do věku překračujícího minimální inkubační dobu nepřeneslo onemocnění, když bylo intracerebrálně nebo orálně podáno myším [Middleton and Barlow, 1993; Taylor et al., 1995]. PrPTSE nebyl zjištěn ani v mléce skotu inkubovaného BSE po experimentálním podání orální cestou [SEAC, 2005]. Byly však zjištěny nízké úrovně (μg až ng/l) běžného PrP v mléce zvířat i lidí [Franscini et al., 2006]. PrPTSE byl zjištěn v mléčných žlázách ovcí s chronickou mastitidou infikovaných klusavkou [Ligios et al., 2005] a zcela nedávno bylo zjištěno, že mlékem (které v některých případech obsahovalo rovněž mlezivo) z ovcí infikovaných klusavkou se onemocnění přeneslo na zdravá zvířata [Konold et al., 2008; Lacroux et al., 2008].
- (19) Smíšeným inokulem moči a výkalů z jelenů přirozeně infikovaných CWD se onemocnění nepřeneslo v průběhu 18měsíčního období pozorování po naočkování zdravého jelena heterozygotním (96 G/S) genotypem PRNP [Mathiason et al., 2006]. Nedávné biologické zkoušky u transgenních myši však přenesly onemocnění jak z moči [Haley et al., 2009], tak z výkalů [Tamgüney et al., 2009]. Kromě toho myši s lymfocytární nefritidou, které byly pokusně infikovány klusavkou, vylučovaly močí PrPTSE i infekčnost, a sice během biologických zkoušek u transgenních myši [Seeger et al., 2005]. Velmi nízká míra infekčnosti byla také zjištěna v moči (a histologicky normálních ledvinách) křečků pokusně infikovaných klusavkou [Gregori and Rohwer, 2007; Gonzalez-Romero et al., 2008]. Kromě toho v experimentálním modelu klusavky u křečků byly výsledkem orálního podání infekční výkaly, a sice během biologických zkoušek u transgenních myši exprimujících PrP [Safar et al., 2008].
- (20) Embrya ze skotu infikovaného BSE nepřenesla onemocnění na myši, ale zjišťování infekčnosti nebylo prováděno z jiných tkání telecích plodů než z krve (negativní biologický pokus na myších) [Fraser and Foster, 1994]. Telata narozená samicím, které dostaly embrya skotu infikovaného BSE, přežila během období pozorování v délce až sedmi let a vyšetření mozků nepostížených samic i jejich telat neodhalilo žádnou spongiformní encefalopatii ani PrPTSE [Wrathall et al., 2002].
- (21) První zprávy o přenosu infekčnosti sporadické CJD z lidské pupečníkové krve a mleziva nebyly nikdy potvrzeny a považují se za nepravděpodobné. Biologická zkouška z krávy s BSE u transgenních myši exprimujících PrP skotu poskytl negativní výsledek [Buschmann and Groschup, 2005] a PrPTSE nebyl zjištěn v mlezivu skotu inkubovaného BSE po experimentálním podání orální cestou [SEAC, 2005].

CENY PŘEDPLATNÉHO NA ROK 2011 (bez DPH, včetně poštovního za obvyklou zásilku)

Úřední věstník EU, řady L + C, pouze tištěné vydání	22 úředních jazyků EU	1 100 EUR ročně
Úřední věstník EU, řady L + C, tištěné vydání + roční DVD	22 úředních jazyků EU	1 200 EUR ročně
Úřední věstník EU, řada L, pouze tištěné vydání	22 úředních jazyků EU	770 EUR ročně
Úřední věstník EU, řady L + C, měsíční DVD (souhrnný)	22 úředních jazyků EU	400 EUR ročně
Dodatek k Úřednímu věstníku (řada S), DVD, jedno vydání týdně	mnohojazyčné: 23 úředních jazyků EU	300 EUR ročně
Úřední věstník EU, řada C – Výběrová řízení	jazyky, kterých se týká výběrové řízení	50 EUR ročně

Předplatné *Úředního věstníku Evropské unie*, který vychází v úředních jazycích Evropské unie, je k dispozici ve 22 jazykových verzích. Zahrnuje řady L (Právní předpisy) a C (Informace a oznámení).

Každá jazyková verze má samostatné předplatné.

V souladu s nařízením Rady (ES) č. 920/2005, zveřejněným v Úředním věstníku L 156 ze dne 18. června 2005, které stanoví, že orgány Evropské unie nejsou dočasně vázány povinností sepsávat všechny akty v irštině a zveřejňovat je v tomto jazyce, je Úřední věstník vydávaný v irském jazyce prodáván zvlášť.

Předplatné dodatku k Úřednímu věstníku (řada S – Dodatek k *Úřednímu věstníku Evropské unie*) zahrnuje znění ve všech 23 úředních jazycích na jednom mnohojazyčném DVD.

Předplatné *Úředního věstníku Evropské unie* opravňuje na požádání k obdržení různých příloh Úředního věstníku. Předplatitelé jsou na vydávání příloh upozorňováni prostřednictvím „oznámení čtenářům“ zveřejňovaného v *Úředním věstníku Evropské unie*.

Prodej a předplatné

Předplatné různých placených periodik, jako například předplatné *Úředního věstníku Evropské unie*, lze získat u našich distributorů. Seznam distributorů se nachází na této internetové adrese:

http://publications.europa.eu/others/agents/index_cs.htm

EUR-Lex (<http://eur-lex.europa.eu>) nabízí přímý a bezplatný přístup k právu Evropské unie. Tyto internetové stránky umožňují nahlížet do *Úředního věstníku Evropské unie* a obsahují rovněž smlouvy, právní předpisy, judikaturu a návrhy právních předpisů.

Více informací o Evropské unii naleznete na adrese: <http://europa.eu>



Úřad pro publikace Evropské unie
2985 Lucemburk
LUCEMBURSKO

CS