

Επεξηγηματικό σημείωμα για την ελαχιστοποίηση των κινδύνων μετάδοσης ζωικών παραγόντων της σπογγώδους εγκεφαλοπάθειας μέσω φαρμακευτικών προϊόντων για ανθρώπινη και κτηνιατρική χρήση (ΕΜΕΑ/410/01 Αναθ. 2 — Οκτώβριος 2003) εγκρίθηκε από την επιτροπή φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων (CPMP) και την επιτροπή κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων (CVMP)

(2004/C 24/03)

Η αναθεώρηση αυτή του επεξηγηματικού σημειώματος για τη ΜΣΕ (Μεταδοτική Σπογγώδη Εγκεφαλοπάθεια) πραγματοποιήθηκε για να εισαγάγει, μεταξύ άλλων, την αξιολόγηση κινδύνου στη διαδικασία συμμόρφωσης προς τις κανονιστικές διατάξεις, για να προσφέρει διευκρινίσεις σχετικά με διάφορους όρους και ταξινομήσεις, και για να ληφθεί υπόψη η επιστημονική πρόοδος, καθώς και η νομοθεσία και οι κανόνες της Κοινότητας που επηρεάζουν την έγκριση των φαρμακευτικών προϊόντων για ανθρώπινη και κτηνιατρική χρήση. Αντικαθιστά την προηγούμενη αναθεώρηση του επεξηγηματικού σημειώματος (ΕΜΕΑ/410/01 αναθ. 1 που δημοσιεύτηκε στην *Επίσημη Εφημερίδα των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων* C 286 της 12.10.2001, σ. 4). Η ημερομηνία εφαρμογής του επεξηγηματικού αυτού σημειώματος είναι η 1η Ιουλίου 2004.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1. ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΛΑΙΣΙΟ

Οι Μεταδοτικές Σπογγώδεις Εγκεφαλοπάθειες (ΜΣΕ) είναι χρόνιες εκφυλιστικές νευρολογικές νόσοι που χαρακτηρίζονται από τη συσσώρευση ενός μη φυσιολογικού ισόμορφου της κυτταρικής γλυκοπρωτεΐνης που είναι γνωστό ως PrP ή πρωτεΐνη πριόν. Το μη φυσιολογικό ισόμορφο PrP (PrP^{Sc}) διαφέρει από το φυσιολογικό PrP (PrP^C) ως προς το ότι είναι πολύ ανθεκτικό στην πρωτεάση και στις διαδικασίες θερμικής μετουσίωσης. Το PrP^{Sc} θεωρείται ότι είναι ο μολυσματικός παράγοντας που ευθύνεται για τη μετάδοση της νόσου ΜΣΕ.

Στις ΜΣΕ των ζώων περιλαμβάνονται:

- η σπογγώδης εγκεφαλοπάθεια των βοοειδών (ΣΕΒ)·
- η τρομάδης νόσος των αιγοπροβάτων·
- η χρόνια εξασθενητική νόσος των ελαφιών και των αλκών·
- η μεταδοτική εγκεφαλοπάθεια των ικτιδίων (ΜΕΙ) των εκτρεφόμενων ικτιδίων·
- η σπογγώδης εγκεφαλοπάθεια των αιλουροειδών (ΣΕΑ) (συγκεκριμένα στις κατοικίδιες γάτες και στα μεγάλα αιλουροειδή σε αιχμαλωσία) και
- η σπογγώδης εγκεφαλοπάθεια των εξωτικών σπληφόρων στους ζωολογικούς κήπους.

Στους ανθρώπους, οι σπογγώδεις εγκεφαλοπάθειες περιλαμβάνουν διάφορες μορφές της νόσου Creutzfeldt-Jakob (CJD), τη νόσο Kuru, το σύνδρομο Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) και τη θανατηφόρο οικογενή αϋπνία (FFI).

Έχει αναφερθεί ιατρογενής μετάδοση των σπογγωδών εγκεφαλοπαθειών. Στα πρόβατα, η τρομάδης νόσος μεταδόθηκε τυχαία με τη χρήση του εμβολίου Louping Ill που είχε παρασκευαστεί από εγκεφάλους και σπλήνες προβάτων, οι οποίοι είχαν προηγουμένως υποστεί επεξεργασία με φορμαλδεΐδη, όπου υλικό από πρόβατα μολυσμένα από τον παράγοντα της τρομάδους νόσου είχαν ενσωματωθεί κατά λάθος. Στον άνθρωπο, έχουν αναφερθεί κρούσματα μετάδοσης της CJD, τα οποία αποδόθηκαν στην παρεντερική χορήγηση αυξητικής ορμόνης και γοναδοτροπίνης από την υπόφυση ανθρώπων πτωμάτων. Κρούσματα CJD έχουν επίσης αποδοθεί στη χρήση μολυσμένων οργάνων κατά τη χειρουργική του εγκεφάλου και κατά τη μεταμόσχευση σκληράς μήνιγγος και κερατοειδούς χιτώνα ανθρώπου.

Η μετάδοση των ΜΣΕ μεταξύ των ειδών περιορίζεται από φυσικά εμπόδια, λόγω του ότι η μεταδοτικότητα επηρεάζεται από το είδος

καταγωγής, το στέλεχος πριόν, τη δοσολογία, την οδό έκθεσης και, σε ορισμένα είδη, από το αλληλόμορφο του ξενιστή του γονιδίου PrP. Ωστόσο τα εμπόδια αυτά μεταξύ των ειδών είναι δυνατόν να ξεπεραστούν εάν υπάρξουν οι κατάλληλες συνθήκες.

Η σπογγώδης εγκεφαλοπάθεια των βοοειδών (ΣΕΒ) αναγνωρίστηκε για πρώτη φορά στο Ηνωμένο Βασίλειο το 1986, όπου έχει μολυνθεί μεγάλος αριθμός βοοειδών και μεμονωμένων κοπαδιών. Είναι σαφές ότι η ΣΕΒ είναι τροφιμογενής νόσος που συνδέεται με τη χρήση ζωοτροφών από κρεατάλευρα και οστεάλευρα που προέρχονται από ζώα που έχουν μολυνθεί από ΣΕΒ. Σε άλλες χώρες παρουσιάστηκαν κρούσματα ΣΕΒ, είτε σε ζώα που είχαν εισαχθεί από το Ηνωμένο Βασίλειο είτε σε αυτόχθονα ζώα. Υπάρχουν πειστικές αποδείξεις ότι η παραλλαγή της CJD (vCJD) προκαλείται από τον παράγοντα που ευθύνεται για τη ΣΕΒ στα βοοειδή. Ως εκ τούτου, η προσεκτική προσέγγιση εξακολουθεί να είναι δικαιολογημένη, όταν στην παρασκευή φαρμακευτικών προϊόντων χρησιμοποιούνται βιολογικά υλικά προερχόμενα από είδη που έχουν μολυνθεί από ΜΣΕ, και ιδίως από βοοειδή.

Κρούσματα της τρομάδους νόσου έχουν παρουσιαστεί σε όλο τον κόσμο και έχουν αναφερθεί και για τις περισσότερες ευρωπαϊκές χώρες. Η υψηλότερη επίπτωση είναι στο Ηνωμένο Βασίλειο. Παρά το γεγονός ότι ο άνθρωπος εκτίθεται στην τρομάδη νόσο εδώ και πάνω από 200 χρόνια, δεν υπάρχουν επιδημιολογικές ενδείξεις σύμφωνα με τις οποίες να συνδέεται άμεσα η τρομάδης νόσος με τις σπογγώδεις εγκεφαλοπάθειες στον άνθρωπο. Ωστόσο, εξακολουθεί να υπάρχει θεωρητικά ο κίνδυνος, που δεν έχει έως τώρα ποσοτικοποιηθεί, να έχουν ενδεχομένως χρησιμοποιηθεί στη διατροφή προβάτων συμπληρώματα πρωτεΐνης μολυσμένα από τη ΣΕΒ. Εάν η ζωοτροφή αυτή προκαλεί υποτροπιάζουσα μόλυνση ΣΕΒ στα πρόβατα, μπορεί να διαγνωστεί ως τρομάδης νόσος και να υπάρξει έτσι κίνδυνος ΜΣΕ για τον άνθρωπο. Επιπλέον, πρέπει επίσης να θεωρηθεί ότι οποιοσδήποτε παράγοντας ΣΕΒ εισαχθεί στον πληθυσμό των μικρών μηρυκαστικών μέσω μολυσμένης ζωοτροφής είναι πιθανόν να ανακυκλωθεί και να μεγιστοποιηθεί.

1.2. ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗ ΠΡΟΣ ΤΙΣ ΚΑΝΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΞΕΙΣ

Αξιολόγηση κινδύνου — Επειδή η χρήση υλικών που προέρχονται από ζώα είναι αναπόφευκτη για την παραγωγή ορισμένων φαρμακευτικών προϊόντων και επομένως η πλήρης εξάλειψη του κινδύνου στην πηγή είναι μάλλον αδύνατη, τα μέτρα που λαμβάνονται για τη διαχείριση του κινδύνου μετάδοσης ζωικών ΜΣΕ μέσω των φαρμακευτικών προϊόντων αφορούν την ελαχιστοποίηση του κινδύνου μάλλον παρά την εξάλειψή του. Συνεπώς, η συμμόρφωση προς τις κανονιστικές διατάξεις πρέπει να βασίζεται σε αξιολόγηση του κινδύνου, λαμβάνοντας υπόψη όλους τους σχετικούς παράγοντες όπως προσδιορίζονται στο παρόν επεξηγηματικό σημείωμα (βλ. πιο κάτω).

Νομικά θέματα — Στο παρόν επεξηγηματικό σημείωμα έχει δοθεί ισχύς νόμου δυνάμει του παραρτήματος I των οδηγιών 2001/82/ΕΚ και 2001/83/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου [όπως τροποποιήθηκαν από την οδηγία 2003/63/ΕΚ ⁽¹⁾ της Επιτροπής], για τα φάρμακα που προορίζονται για κτηνιατρική και ανθρώπινη χρήση, αντίστοιχα. Σύμφωνα με τις οδηγίες αυτές οι αιτούντες άδεια κυκλοφορίας στην αγορά για φαρμακευτικά προϊόντα για ανθρώπινη και κτηνιατρική χρήση οφείλουν να αποδεικνύουν ότι τα φαρμακευτικά προϊόντα παρασκευάζονται σύμφωνα με την τελευταία έκδοση του επεξηγηματικού αυτού σημειώματος που έχει δημοσιευτεί στην *Επίσημη Εφημερίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης*. Πρόκειται για διαρκή υποχρέωση που ισχύει και μετά τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας στην αγορά.

Εξ ορισμού, η αρχή των ειδικών υλικών κινδύνου όπως ορίζονται στον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 999/2001 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου ⁽²⁾ δεν εφαρμόζεται στα φαρμακευτικά προϊόντα. Η χρήση ουσιών που προέρχονται από υψηλής μολυσματικότητας ιστούς πρέπει να αιτιολογείται πλήρως με βάση μια κατάλληλη αξιολόγηση οφέλους/κινδύνου (βλ. πιο κάτω).

Το παρόν επεξηγηματικό σημείωμα πρέπει να αναγνωστεί σε συνδυασμό με τις διάφορες νομοθετικές πράξεις της Ευρωπαϊκής Κοινότητας συμπεριλαμβανομένων των αποφάσεων της Επιτροπής που έχουν εφαρμοστεί προοδευτικά από το 1991 και εξής. Όταν χρειάζονται, παρέχονται στο κείμενο οι κατάλληλες παραπομπές στις αποφάσεις αυτές. Οι δηλώσεις θέσεων και τα επεξηγηματικά σημειώματα που έγιναν από την επιτροπή φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων (CPMP) και από την επιτροπή κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων (CVMP) εξακολουθούν να ισχύουν για τους σκοπούς της συμμόρφωσης προς τις κανονιστικές διατάξεις εκτός εάν αντικαθίστανται από το παρόν επεξηγηματικό σημείωμα.

Μια γενική μονογραφία με τον τίτλο «Προϊόντα με κίνδυνο μετάδοσης παραγόντων ζωικών σπογγωδών εγκεφαλοπαθειών» έχει περιληφθεί στην «Ευρωπαϊκή φαρμακοποία». Η μονογραφία αυτή αναφέρεται σ' ένα γενικό κεφάλαιο της «Ευρωπαϊκής φαρμακοποίας» το οποίο είναι ταυτόσημο με το επεξηγηματικό αυτό σημείωμα. Η μονογραφία αποτελεί τη βάση για την έκδοση πιστοποιητικών καταλληλότητας, ως διαδικασία που αποσκοπεί στην απόδειξη της συμμόρφωσης στις απαιτήσεις για τη ΣΕΒ για τις ουσίες και τα υλικά που χρησιμοποιούνται στην παρασκευή φαρμακευτικών προϊόντων για ανθρώπινη και κτηνιατρική χρήση.

Διευκρίνιση του επεξηγηματικού σημειώματος — Επειδή η επιστημονική γνώση όσον αφορά τις ΜΣΕ, και ειδικά όσον αφορά την παθογένεια των νόσων, εξελίσσεται, από καιρού εις καιρόν η CPMP και η ομάδα εργασίας της για τη βιοτεχνολογία σε συνεργασία με τη CVMP και την ομάδα εργασίας της για την ανοσολογία είναι δυνατόν να χρειαστεί να αναπτύξουν στο μέλλον συμπληρωματικές κατευθύνσεις με τη μορφή δηλώσεων θέσεων ή επεξηγηματικών σημειωμάτων με σκοπό την παροχή διευκρινίσεων σχετικά με το παρόν επεξηγηματικό σημείωμα. Οι συμπληρωματικές κατευθύνσεις θα δημοσιεύονται από την Επιτροπή και στον ιστοχώρο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Αξιολόγησης των Φαρμακευτικών Προϊόντων (ΕΜΕΑ) και θα λαμβάνονται υπόψη σύμφωνα με το πεδίο πιστοποίησης της Ευρωπαϊκής Διεύθυνσης για την Ποιότητα των Φαρμάκων (ΕΔΟΜ).

Εφαρμογή του παρόντος αναθεωρημένου επεξηγηματικού σημειώματος — Όλα τα εγκεκριμένα φαρμακευτικά προϊόντα στην ΕΕ έχουν αποδείξει τη συμμόρφωσή τους με το επεξηγηματικό σημείωμα για την ελαχιστοποίηση των κινδύνων μετάδοσης ζωικών

παραγόντων της σπογγώδους εγκεφαλοπάθειας μέσω φαρμακευτικών προϊόντων για ανθρώπινη και κτηνιατρική χρήση (ΕΜΕΑ/410/01 — αναθ.1) σύμφωνα με τη νομική απαίτηση του παραρτήματος I της οδηγίας 2001/82/ΕΚ (κτηνιατρικά φάρμακα) και της οδηγίας 2001/83/ΕΚ όπως τροποποιήθηκε από την οδηγία 2003/63/ΕΚ (φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση). Το παρόν αναθεωρημένο επεξηγηματικό σημείωμα θα εφαρμοστεί προοπτικά, δηλ. για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα που θα εγκριθούν ή για τα οποία θα ανανεωθεί η άδεια κυκλοφορίας τους στην αγορά αφού τεθεί σε ισχύ το παρόν αναθεωρημένο επεξηγηματικό σημείωμα.

2. ΠΕΔΙΟ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ ΤΟΥ ΕΠΕΞΗΓΗΜΑΤΙΚΟΥ ΣΗΜΕΙΩΜΑΤΟΣ

Είδη ζώων που συνδέονται με τις ΜΣΕ — Τα βοοειδή, τα αιγοπρόβατα και άλλα ζώα τα οποία είναι από τη φύση τους ευαίσθητα στη μόλυνση από παράγοντες μεταδοτικών σπογγωδών εγκεφαλοπαθειών ή είναι ευαίσθητα στη μόλυνση διά της στοματικής οδού εκτός του ανθρώπου ⁽³⁾ και των πρωτεύοντων πλην του ανθρώπου ορίζονται ως «είδη ζώων που συνδέονται με τις ΜΣΕ» ⁽⁴⁾.

Υλικά — Το παρόν επεξηγηματικό σημείωμα αφορά υλικά που προέρχονται από «είδη ζώων που συνδέονται με τις ΜΣΕ» τα οποία χρησιμοποιούνται για την παρασκευή:

- δραστικών ουσιών
- εκδόχων και βοηθητικών ουσιών
- πρώτων υλών, υλικών εκκίνησης και αντιδραστηρίων που χρησιμοποιούνται στην παραγωγή (π.χ. βόειος λευκωματίνη ορού-ένζυμα· μέσα καλλιέργειας συμπεριλαμβανομένων εκείνων που χρησιμοποιούνται για την προετοιμασία τραπεζών κυττάρων εργασίας ή νέων κύριων τραπεζών κυττάρων για φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία υπόκεινται σε νέα άδεια κυκλοφορίας στην αγορά).

Το παρόν επεξηγηματικό σημείωμα ισχύει επίσης για τα υλικά τα οποία έρχονται σε άμεση επαφή με τον εξοπλισμό που χρησιμοποιείται στην παρασκευή του φαρμακευτικού προϊόντος ή τα οποία έρχονται σε επαφή με το φαρμακευτικό προϊόν και συνεπώς έχει τη δυνατότητα να επιτρέψει τη μόλυνση.

Τα υλικά που χρησιμοποιούνται για την επικύρωση εγκαταστάσεων και εξοπλισμών, όπως είναι τα μέσα καλλιέργειας που χρησιμοποιούνται σε πειράματα πλήρωσης μέσων για την επικύρωση της άσηπτης διαδικασίας πλήρωσης, πρέπει να εξετάζονται ως προς τη συμμόρφωσή τους προς το παρόν επεξηγηματικό σημείωμα εφόσον το συστατικό ή τα συστατικά προέρχονται από ιστούς στους οποίους δεν έχει ανιχνευτεί μολυσματικότητα (ιστοί κατηγορίας Γ), για τους οποίους έχει εξεταστεί ο κίνδυνος της διασταυρούμενης μόλυνσης με πιθανώς μολυσμένους ιστούς (βλ. τμήμα 3.3) και οι οποίοι προέρχονται από χώρες ΓΚΣ I/II (βλ. τμήμα 3.2). Οι πληροφορίες αυτές πρέπει να περιλαμβάνονται στο φάκελο της άδειας κυκλοφορίας στην αγορά και να επαληθεύονται κατά τη συνήθη εξέταση της συμμόρφωσης με τους κανόνες ορθής παρασκευαστικής πρακτικής (ΟΠΠ).

⁽³⁾ Η επιτροπή φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων και η ομάδα εργασίας της για τη βιοτεχνολογία έχουν εκδώσει κατευθύνσεις και έγγραφα θέσης σχετικά με φαρμακευτικά προϊόντα που παρασκευάζονται από ανθρώπινους ιστούς σε σχέση με τη νόσο CJD και vCJD. Οι κατευθύνσεις αυτές βρίσκονται στον ιστοχώρο <http://www.emea.eu.int>

⁽⁴⁾ Οι χοίροι και τα πτηνά, τα οποία είναι είδη ζώων με ιδιαίτερο ενδιαφέρον για την παραγωγή φαρμακευτικών προϊόντων, δεν είναι από τη φύση τους ευαίσθητα στη μόλυνση διά της στοματικής οδού. Επομένως δεν είναι είδη ζώων που συνδέονται με τις ΜΣΕ κατά την έννοια του παρόντος επεξηγηματικού σημειώματος. Επίσης τα σκυλιά, τα κουνέλια και τα γάρια δεν είναι είδη ζώων που συνδέονται με τις ΜΣΕ κατά την έννοια του παρόντος επεξηγηματικού σημειώματος.

⁽¹⁾ ΕΕ L 159 της 27.6.2003, σ. 46.

⁽²⁾ ΕΕ L 147 της 31.5.2001, σ. 1.

Άλλα υλικά όπως τα προϊόντα καθαρισμού, μαλακτικά και λιπαντικά που έρχονται σε επαφή με το φαρμακευτικό προϊόν κατά τη διάρκεια της συνήθους παρασκευής ή κατά το τελικό στάδιο ή κατά την πρωτογενή συσκευασία εξετάζονται ως προς τη συμμόρφωσή τους με το παρόν επεξηγηματικό σημείωμα, εάν προέρχονται από στέαρ στις συνθήκες που περιγράφονται στο τμήμα 6.

Υλικά ενοφθαλμισμού, τράπεζες κυττάρων και συνήθης ζύμωση/παραγωγή ⁽²⁾ — Όσον αφορά τη συμμόρφωση με τις κανονιστικές διατάξεις, τα κύρια υλικά ενοφθαλμισμού ή οι κύριες τράπεζες κυττάρων στις αιτήσεις για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας που υποβλήθηκαν μετά την 1η Ιουλίου 2000 (για τα φαρμακευτικά προϊόντα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση) ή μετά την 1η Οκτωβρίου 2000 (για τα φαρμακευτικά προϊόντα που προορίζονται για κτηνιατρική χρήση) καλύπτονται από το παρόν επεξηγηματικό σημείωμα.

Κύρια υλικά ενοφθαλμισμού και κύριες τράπεζες κυττάρων,

- α) για αντιγόνα εμβολίων·
- β) για φαρμακευτικά προϊόντα που παρασκευάζονται με βιοτεχνολογική μέθοδο κατά την έννοια του μέρους Α του παραρτήματος του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2309/93 του Συμβουλίου· και
- γ) για άλλα φαρμακευτικά προϊόντα στα οποία χρησιμοποιούνται υλικά ενοφθαλμισμού ή συστήματα τραπεζών κυττάρων στην παρασκευή τους,

που έχουν ήδη εγκριθεί για την παρασκευή ενός συστατικού ενός εγκεκριμένου φαρμακευτικού προϊόντος, εξετάζονται ως προς τη συμμόρφωσή τους με το παρόν επεξηγηματικό σημείωμα ακόμη και αν έχουν ενσωματωθεί στις αιτήσεις για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας στην αγορά που υποβλήθηκαν μετά την 1η Ιουλίου 2000 (για τα φαρμακευτικά προϊόντα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση) ή μετά την 1η Οκτωβρίου 2000 (για τα φαρμακευτικά προϊόντα που προορίζονται για κτηνιατρική χρήση).

Οι κύριες τράπεζες κυττάρων και τα κύρια υλικά ενοφθαλμισμού που δημιουργήθηκαν πριν από την 1η Ιουλίου 2000 (για τα φαρμακευτικά προϊόντα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση) ή πριν από την 1η Οκτωβρίου 2000 (για τα φαρμακευτικά προϊόντα που προορίζονται για κτηνιατρική χρήση), αλλά δεν έχουν ακόμη εγκριθεί ως συστατικά εγκεκριμένου φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αποδεικνύουν ότι πληρούν τις απαιτήσεις του παρόντος επεξηγηματικού σημειώματος. Εάν, για ορισμένες πρώτες ύλες, υλικά εκκίνησης ή αντιδραστήρια που χρησιμοποιούνται για τη δημιουργία αυτών των τραπεζών κυττάρων ή υλικών ενοφθαλμισμού δεν υπάρχουν ή δεν είναι πλέον διαθέσιμα πλήρη αποδεικτικά στοιχεία, ο αιτών πρέπει να υποβάλει αξιολόγηση κινδύνου όπως περιγράφεται στο τμήμα 4 του παρόντος επεξηγηματικού σημειώματος.

Καθιερωμένα υλικά ενοφθαλμισμού εργασίας ή τράπεζες κυττάρων που χρησιμοποιούνται στην παρασκευή φαρμακευτικών προϊόντων που εγκρίθηκαν πριν από την 1η Ιουλίου 2000 (για τα φαρμακευτικά προϊόντα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση) ή πριν από την 1η Οκτωβρίου 2000 (για τα φαρμακευτικά προϊόντα που προορίζονται για κτηνιατρική χρήση) και τα οποία έχουν υποβληθεί σε σωστή αξιολόγηση κινδύνου από αρμόδια αρχή των κρατών μελών ή τον ΕΜΕΑ και έχουν γίνει δεκτά, πρέπει επίσης να θεωρούνται συμμορφούμενα.

⁽²⁾ Βλ. επίσης: Έγγραφο θέσης για την αξιολόγηση του κινδύνου μετάδοσης ζωικών παραγόντων της σπογγώδους εγκεφαλοπάθειας μέσω κύριων υλικών ενοφθαλμισμού που χρησιμοποιούνται στην παρασκευή κτηνιατρικών εμβολίων (ΕΜΕΑ/CVMP/019/01 — Φεβρουάριος 2001) εγκρίθηκε από την επιτροπή κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων (CVMP) τον Ιούλιο του 2001, *Επίσημη Εφημερίδα των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων* C 286 της 12ης Οκτωβρίου 2001, σ. 12.

Ωστόσο, εάν στις συνήθεις διαδικασίες ζύμωσης/παραγωγής ή στην καθιέρωση υλικών ενοφθαλμισμού εργασίας και τραπεζών κυττάρων εργασίας χρησιμοποιούνται υλικά που προέρχονται από «είδη ζώων που συνδέονται με τις ΜΣΕ», ο αιτών πρέπει να αποδεικνύει ότι πληρούν τις απαιτήσεις του παρόντος επεξηγηματικού σημειώματος.

3. ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ

3.1. ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΛΑΧΙΣΤΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Όταν οι παρασκευαστές έχουν δυνατότητα επιλογής προτιμάται η χρήση υλικών από «είδη ζώων που δεν συνδέονται με τις ΜΣΕ» ή μη ζωικής προέλευσης. Πρέπει να εξηγούνται οι λόγοι για τους οποίους χρησιμοποιούνται υλικά που προέρχονται από «είδη ζώων που συνδέονται με τις ΜΣΕ» αντί για υλικά από «είδη ζώων που δεν συνδέονται με τις ΜΣΕ» ή αντί για υλικά μη ζωικής προέλευσης. Εάν πρέπει να χρησιμοποιηθούν υλικά από «είδη ζώων που συνδέονται με τις ΜΣΕ», πρέπει να λαμβάνονται όλα τα αναγκαία μέτρα ώστε να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος μετάδοσης ΜΣΕ.

Άμεσα διαθέσιμες διαγνωστικές δοκιμές *in vivo* για τη μολυσματικότητα ΜΣΕ δεν υπάρχουν ακόμη. Η διάγνωση βασίζεται σε μεταθανάτια επιβεβαίωση των χαρακτηριστικών αλλοιώσεων του εγκεφάλου με ιστοπαθολογοανατομική εξέταση και/ή ανίχνευση του PrP^{Sc} με τη μέθοδο Western Blot ή με ανοσολογική δοκιμή. Η απόδειξη της μολυσματικότητας με τον ενοφθαλμισμό ύποπτου ιστού σε είδος-στόχο ή πειραματόζωα μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για επιβεβαίωση. Ωστόσο, λόγω των μακρών περιόδων επώασης όλων των ΜΣΕ, τα αποτελέσματα των δοκιμών *in vivo* δεν είναι διαθέσιμα παρά μόνο μετά από μήνες ή χρόνια.

Έχει εγκριθεί η χρήση διαφόρων διαγνωστικών δοκιμών *in vitro*, με τις οποίες είναι δυνατή η ανίχνευση του PrP^{Sc} σε δείγματα εγκεφάλων μολυσμένων ζώων, αλλά έχουν μικρότερη ευαισθησία από τις δοκιμές μολυσματικότητας *in vivo*. Παρ' όλ' αυτά, ο έλεγχος των χρησιμοποιούμενων ζώων με δοκιμές *in vitro* μπορεί να αποτρέψει τη χρήση ζώων στα οποία η επώαση της νόσου βρίσκεται στα τελευταία στάδια και μπορεί να προσφέρει πληροφορίες σχετικά με την επιδημιολογική κατάσταση μιας χώρας ή μιας περιοχής.

Η ελαχιστοποίηση των κινδύνων μετάδοσης ΜΣΕ βασίζεται σε τρεις συμπληρωματικές παραμέτρους:

- τα χρησιμοποιούμενα ζώα και τη γεωγραφική τους προέλευση·
- τη φύση του ζωικού υλικού που χρησιμοποιείται στην παρασκευή και στις τυχόν διαδικασίες που εφαρμόζονται για την αποφυγή της διασταυρούμενης μόλυνσης με υλικά υψηλότερου κινδύνου·
- τη/τις διαδικασία/-ες παραγωγής συμπεριλαμβανομένου του συστήματος διασφάλισης της ποιότητας που εφαρμόζεται ώστε να εξασφαλίζεται η συνέπεια και η ιχνηλασιμότητα.

3.2. ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΜΕΝΑ ΖΩΑ

Οι πρώτες ύλες που χρησιμοποιούνται στην παραγωγή υλικών για την παρασκευή φαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να προέρχονται από ζώα κατάλληλα για κατανάλωση από τον άνθρωπο κατόπιν επιθεώρησης πριν από και μετά τη σφαγή σύμφωνα με τους όρους της Κοινότητας ή ισοδύναμους όρους τρίτης χώρας, εκτός από τα υλικά που προέρχονται από ζώντα ζώα, τα οποία πρέπει να κρίνονται υγιή ύστερα από κλινική εξέταση.

3.2.1. ΓΕΩΓΡΑΦΙΚΗ ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ

3.2.1.1. Υλικά από βοοειδή

Αυτή τη στιγμή υπάρχουν δύο οργανισμοί οι οποίοι ασχολούνται με την αξιολόγηση της κατάστασης ως προς τη ΣΕΒ σε μια συγκεκριμένη χώρα ή ζώνη. Κατ' αρχάς, ο Διεθνής Οργανισμός Επιζωοτιών (Organisation internationale des epizooties — ΟΙΕ) ⁽⁶⁾ καθορίζει τα κριτήρια για την αξιολόγηση της κατάστασης των χωρών στο κεφάλαιο του διεθνούς ζωοϋγειονομικού κώδικα σχετικά με τη σπογγώδη εγκεφαλοπάθεια των βοοειδών. Ο ΟΙΕ παρέχει επίσης κατάλογο με τα κρούσματα ΣΕΒ που έχουν κοινοποιηθεί από όλο τον κόσμο. Δεύτερον, η επιστημονική συντονιστική επιτροπή (ΕΣΕ) της Ευρωπαϊκής Επιτροπής ⁽⁷⁾ έχει καθιερώσει ένα σύστημα για την ταξινόμηση των χωρών σύμφωνα με το γεωγραφικό κίνδυνο ΣΕΒ (ΓΚΣ) που παρουσιάζουν.

Ο κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 999/2001 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου για τη θέσπιση κανόνων πρόληψης, καταπολέμησης και εξάλειψης ορισμένων μεταδοτικών σπογγωδών εγκεφαλοπαθειών (κανονισμός ΣΕΒ) ⁽²⁾ εφαρμόστηκε την 1η Ιουλίου 2001. Αν και τα φαρμακευτικά ή ιατροτεχνολογικά προϊόντα και τα καλλυντικά εξαιρούνται από το πεδίο εφαρμογής του κανονισμού αυτού, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι αρχές για τον προσδιορισμό της κατάστασης ως προς τη ΣΕΒ για τη σχετική ταξινόμηση μιας χώρας ή μιας περιοχής.

Για τους σκοπούς του παρόντος επεξηγηματικού σημειώματος πρέπει να χρησιμοποιείται η ταξινόμηση ΓΚΣ της ΕΣΕ ως ενδεικτικό στοιχείο της κατάστασης σε μια συγκεκριμένη χώρα. Ωστόσο, όταν οι χώρες ταξινομούνται σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 999/2001, πρέπει να χρησιμοποιείται η ταξινόμηση αυτή.

Η ταξινόμηση της επιστημονικής συντονιστικής επιτροπής της Ευρωπαϊκής Επιτροπής

Η ταξινόμηση της ευρωπαϊκής επιστημονικής συντονιστικής επιτροπής για το γεωγραφικό κίνδυνο ΣΕΒ (ΓΚΣ) δίνει μια ένδειξη σχετικά με το επίπεδο της πιθανότητας παρουσίας ενός ή περισσότερων βοοειδών που έχουν μολυνθεί κλινικά ή προκλινικά με τον παράγοντα ΣΕΒ σε μια συγκεκριμένη χώρα ή περιφέρεια. Ο πίνακας που ακολουθεί περιλαμβάνει τον ορισμό των τεσσάρων κατηγοριών:

Επίπεδο ΓΚΣ	Παρουσία ενός ή περισσότερων βοοειδών που έχουν μολυνθεί κλινικά ή προκλινικά με τον παράγοντα ΣΕΒ σε μια γεωγραφική περιφέρεια/χώρα
I	Εξαιρετικά απίθανη
II	Απίθανη, αλλά μη αποκλειόμενη
III	Πιθανή αλλά μη επιβεβαιωμένη ή επιβεβαιωμένη σε χαμηλότερο επίπεδο
IV	Επιβεβαιωμένη σε υψηλότερο επίπεδο ⁽¹⁾

⁽¹⁾ ≥ 100 κρούσματα/1 εκατ. ενήλικων βοοειδών ανά έτος.

Οι εκδόσεις σχετικά με την αξιολόγηση των χωρών όσον αφορά το ΓΚΣ είναι διαθέσιμες στον ιστοχώρο της ΕΣΕ ⁽⁸⁾. Εάν η κατάσταση

⁽⁶⁾ <http://www.oie.int>

⁽⁷⁾ Η επιστημονική συντονιστική επιτροπή η οποία συστάθηκε με την απόφαση 97/404/ΕΚ της Επιτροπής έχει ως καθήκον να παρέχει στην Επιτροπή τις καλύτερες διαθέσιμες επιστημονικές συμβουλές σχετικά με θέματα που αφορούν την υγεία των καταναλωτών. Από το Μάιο 2003, ανέλαβε τα καθήκοντα αυτά η ευρωπαϊκή αρχή για την ασφάλεια των τροφίμων (ΕΑΑΤ): <http://www.efsa.eu.int>

⁽⁸⁾ http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/outcome_en.html

μιας χώρας ως προς τη ΣΕΒ δεν έχει ταξινομηθεί από την ΕΣΕ, πρέπει να υποβληθεί αξιολόγηση κινδύνου στην οποία λαμβάνονται υπόψη τα κριτήρια της ΕΣΕ για την ταξινόμηση του ΓΚΣ.

Όταν υπάρχει δυνατότητα επιλογής, τα ζώα πρέπει να προέρχονται από χώρες με το χαμηλότερο δυνατό επίπεδο ΓΚΣ, εκτός εάν η χρήση υλικού από χώρες υψηλού επιπέδου ΓΚΣ αιτιολογείται. Ορισμένα από τα υλικά που προσδιορίζονται στο τμήμα 6 «Ειδικό όροι» είναι δυνατόν να προέρχονται από χώρες ΓΚΣ κατηγορίας III και, σε ορισμένες περιπτώσεις, χώρες ΓΚΣ κατηγορίας IV, με την προϋπόθεση ότι έχουν εφαρμοστεί οι έλεγχοι και οι απαιτήσεις όπως καθορίζονται στα αντίστοιχα τμήματα. Εκτός από τις εξαιρέσεις αυτές, τα ζώα δεν πρέπει να προέρχονται από χώρες της κατηγορίας IV και πρέπει πάντοτε να αιτιολογείται δέοντως η χρήση ζώων από χώρες της κατηγορίας III.

3.2.1.2. Αιγοπρόβατα (μικρά μηρυκαστικά)

Κλινικά κρούσματα τρομώδους νόσου φυσικής αιτιολογίας έχουν αναφερθεί σε πολλές χώρες σε όλο τον κόσμο. Επειδή η ΣΕΒ στα πρόβατα είναι πιθανόν να θεωρηθεί λανθασμένα τρομώδης νόσος, για λόγους πρόληψης, στις πηγές από τις οποίες λαμβάνονται τα υλικά από μικρά μηρυκαστικά πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο επιπολασμός τόσο της ΣΕΒ όσο και της τρομώδους νόσου στη χώρα και στους ιστούς από τους οποίους προέρχονται τα υλικά.

Οι αρχές που συνδέονται με «αμελητέου κινδύνου ΣΕΒ (κλειστές) αγέλες βοοειδών» (βλ. τμήμα 3.2.2) μπορούν να εφαρμοστούν και στα μικρά μηρυκαστικά ώστε να αναπτυχθεί ένα πλαίσιο για τον προσδιορισμό της κατάστασης ως προς τις ΜΣΕ σ' ένα κοπάδι μικρών μηρυκαστικών. Λόγω της ανησυχίας σχετικά με την πιθανότητα εμφάνισης ΣΕΒ στα πρόβατα, πρέπει να εξετάζεται η χρήση γονότυπου (-ων) αποδεδειγμένα ανθεκτικών στη μόλυνση από τη ΣΕΒ/τρομώδη νόσο για τη δημιουργία κοπαδιών απαλλαγμένων από ΜΣΕ. Ωστόσο, οι αιγες δεν έχουν μελετηθεί αρκετά όσον αφορά ένα γονότυπο με ειδική ευαισθησία.

Τα υλικά από μικρά μηρυκαστικά πρέπει κατά προτίμηση να προέρχονται από χώρες με μακρά ιστορία απουσίας τρομώδους νόσου, όπως είναι η Νέα Ζηλανδία ή η Αυστραλία ή από αποδεδειγμένα απαλλαγμένα από ΜΣΕ κοπάδια. Εάν τα υλικά είναι άλλης προέλευσης πρέπει να απαιτείται αιτιολόγηση.

3.2.2. ΑΜΕΛΗΤΕΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΕΒ (ΚΛΕΙΣΤΕΣ) ΑΓΕΛΕΣ ΒΟΟΕΙΔΩΝ

Η ασφαλέστερη πηγή υλικών είναι οι χώρες στις οποίες η παρουσία ΣΕΒ είναι εξαιρετικά απίθανη, δηλ. οι χώρες ΓΚΣ I. Οι άλλες χώρες μπορεί να έχουν ή να είχαν κρούσματα ΣΕΒ σε κάποια χρονική στιγμή και η πρακτική έννοια των «αμελητέου κινδύνου (κλειστών) αγελών βοοειδών» αναπτύχθηκε από την ΕΣΕ και επικυρώθηκε από τη CPMR και τη CVMP. Τα κριτήρια για τη δημιουργία και τη διατήρηση «αμελητέου κινδύνου ΣΕΒ (κλειστής) αγέλης βοοειδών» βρίσκονται στη γνώμη της ΕΣΕ της 22-23 Ιουλίου 1999 ⁽⁹⁾.

Προς το παρόν δεν είναι δυνατόν να ποσοτικοποιηθεί η μείωση του γεωγραφικού κινδύνου ΣΕΒ για τα βοοειδή από τις αμελητέου κινδύνου ΣΕΒ (κλειστές) αγέλες βοοειδών. Ωστόσο, αναμένεται ότι αυτή η μείωση του κινδύνου είναι ουσιαστική. Συνεπώς η προέλευση υλικών από τέτοιου είδους κλειστές αγέλες βοοειδών πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την αξιολόγηση κινδύνου σε συνδυασμό με την ταξινόμηση ΓΚΣ της χώρας.

⁽⁹⁾ Η επιστημονική γνώμη της ΕΣΕ σχετικά με τους όρους που συνδέονται με τις «αμελητέου κινδύνου ΣΕΒ (κλειστές) αγέλες βοοειδών» εγκρίθηκε στη συνεδρίαση της 22-23 Ιουλίου 1999. http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out56_en.html

3.3. ΜΕΡΗ ΤΩΝ ΖΩΩΝ, ΣΩΜΑΤΙΚΑ ΥΓΡΑ ΚΑΙ ΕΚΚΡΙΜΑΤΑ ΩΣ ΥΛΙΚΑ ΕΚΚΙΝΗΣΗΣ

Σε ένα ζώο που έχει μολυνθεί από ΜΣΕ, η μολυσματικότητα διαφέρει ανάλογα με το όργανο και το έκκριμα⁽¹⁰⁾. Οι πίνακες στο παράρτημα του παρόντος επεξηγηματικού σημειώματος⁽¹¹⁾ συνοψίζουν τα τρέχοντα στοιχεία σχετικά με την κατανομή της μολυσματικότητας και του PrP^{Sc} στα βοοειδή με ΣΕΒ και στα αιγοπρόβατα με τρομάδη νόσο.

Οι πληροφορίες που περιλαμβάνονται στους πίνακες βασίζονται αποκλειστικά σε παρατηρήσεις της νόσου που έχει φυσική αιτιολογία ή σε πρωτογενή πειραματική μόλυνση διά της στοματικής οδού (σε βοοειδή), αλλά δεν περιλαμβάνουν μοντέλα που χρησιμοποιούν στελέχη ΣΕΒ τα οποία είναι προσαρμοσμένα στα πειρατόζωα, επειδή οι φαινότυποι των προσαρμοσμένων στελεχών μπορεί να διαφέρουν σε μεγάλο και απρόβλεπτο βαθμό από εκείνους της νόσου που εμφανίζεται με φυσικό τρόπο. Επειδή η ανοσοϊστοχημική ανίχνευση και/ή η ανίχνευση western blot της πρωτεΐνης με μη φυσιολογική αναδίπλωση (PrP^{Sc}) έχει αποδειχθεί ότι είναι υποκατάστατος δείκτης της μολυσματικότητας, τα αποτελέσματα των δοκιμών PrP^{Sc} παρουσιάζονται παράλληλα με τα δεδομένα των βιοδοκιμών. Οι ιστοί έχουν ομαδοποιηθεί σε τρεις μεγάλες κατηγορίες μολυσματικότητας, ανεξάρτητα από το στάδιο της νόσου:

Κατηγορία Α: Υψηλής μολυσματικότητας ιστοί: ιστοί του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) που φθάνουν υψηλό τίτλο μολυσματικότητας στα τελευταία στάδια όλων των ΜΣΕ, και ορισμένοι ιστοί που συνδέονται ανατομικά με το ΚΝΣ.

Κατηγορία Β: Χαμηλότερης μολυσματικότητας ιστοί: περιφερειακοί ιστοί για τους οποίους τα αποτελέσματα των δοκιμών είναι θετικά όσον αφορά τη μολυσματικότητα και/ή το PrP^{Sc} σε μία τουλάχιστον μορφή ΜΣΕ.

Κατηγορία Γ: Ιστοί στους οποίους δεν έχει ανιχνευτεί μολυσματικότητα: ιστοί οι οποίοι έχουν εξεταστεί για μολυσματικότητα, χωρίς να ανιχνευτεί μολυσματικότητα, και/ή PrP^{Sc}, με αρνητικά αποτελέσματα.

Οι ιστοί της κατηγορίας Α και οι ουσίες που προέρχονται από αυτούς δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται στην παρασκευή φαρμακευτικών προϊόντων, εκτός εάν κάτι τέτοιο αιτιολογείται (βλ. τμήμα 5).

Αν και η κατηγορία των ιστών χαμηλότερου κινδύνου (ιστοί κατηγορίας Β) είναι σχεδόν βέβαιο ότι περιλαμβάνουν και ορισμένους ιστούς (π.χ. αίμα) που παρουσιάζουν μικρότερο κίνδυνο από άλλους (π.χ. λεμφοειδείς ιστοί), τα δεδομένα για τα επίπεδα μολυσματικότητας στους ιστούς αυτούς είναι πολύ περιορισμένα για να υποδιαρεθεί η κατηγορία σε διαφορετικά επίπεδα κινδύνου. Είναι επίσης προφανές ότι η κατάταξη ενός δεδομένου ιστού σε μία ή σε άλλη κατηγορία μπορεί να εξαρτάται από τη νόσο και το είδος, καθώς και να αναθεωρηθεί εάν προκύψουν νέα στοιχεία.

Για την αξιολόγηση του κινδύνου (βλ. τμήμα 4), οι παρασκευαστές και/ή οι κάτοχοι άδειας ή οι αιτούντες άδεια κυκλοφορίας στην

αγορά πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τους πίνακες ταξινόμησης των ιστών που βρίσκονται στο παράρτημα του παρόντος επεξηγηματικού σημειώματος⁽¹²⁾.

Οι κατηγορίες στους πίνακες είναι απλώς ενδεικτικές και είναι σημαντικό να τονιστούν τα ακόλουθα σημεία:

- Σε ορισμένες περιπτώσεις θα μπορούσε να παρουσιαστεί διασταυρούμενη μόλυνση ιστών διαφορετικών κατηγοριών μολυσματικότητας. Το ενδεχόμενο του κινδύνου επηρεάζεται από τις συνθήκες υπό τις οποίες αφαιρούνται οι ιστοί, ιδίως από την επαφή ιστών χαμηλότερης μολυσματικότητας ή στους οποίους δεν έχει ανιχνευτεί μολυσματικότητα (κατηγορίας Β και Γ) με ιστούς υψηλής μολυσματικότητας (κατηγορίας Α). Έτσι, η διασταυρούμενη μόλυνση ορισμένων ιστών μπορεί να αυξηθεί εάν τα μολυσμένα ζώα σφάζονται με τη χρήση πιστολιού με στέλεχος που διαπερνά τον εγκέφαλο ή εάν πριονίζεται ο εγκέφαλος και/ή ο νωτιαίος μυελός. Ο κίνδυνος διασταυρούμενης μόλυνσης μειώνεται όταν συλλέγονται τα σωματικά υγρά με ελάχιστη βλάβη των ιστών και αφαιρούνται τα έμμορφα συστατικά, και όταν το εμβρυϊκό αίμα συλλέγεται χωρίς μόλυνση από άλλους μητρικούς ή εμβρυϊκούς ιστούς, συμπεριλαμβανομένων του πλακούντα, του αμνιακού και του αλλαντοϊκού υγρού. Για ορισμένους ιστούς, είναι πολύ δύσκολο ή και αδύνατον να αποφευχθεί η διασταυρούμενη μόλυνση με ιστούς της κατηγορίας Α (π.χ. κρανίο). Αυτό πρέπει να ληφθεί υπόψη στην αξιολόγηση κινδύνου.

- Για ορισμένες κατηγορίες ουσιών οι τεχνικές αναισθητοποίησης/σφαγής που χρησιμοποιούνται διαδραματίζουν πολύ σημαντικό ρόλο για την ελαχιστοποίηση του δυνητικού κινδύνου⁽¹³⁾, λόγω της πιθανότητας διάχυσης μορίων του εγκεφάλου σε περιφερειακά όργανα και ιδίως στους πνεύμονες. Πρέπει να περιγράφονται οι τεχνικές αναισθητοποίησης/σφαγής, καθώς και οι διαδικασίες αφαίρεσης των ιστών υψηλής μολυσματικότητας. Πρέπει επίσης να περιγράφονται λεπτομερώς οι διαδικασίες συλλογής ζωικών ιστών/οργάνων που πρόκειται να χρησιμοποιηθούν και τα μέτρα που εφαρμόζονται για την αποφυγή της διασταυρούμενης μόλυνσης με υλικά υψηλότερου κινδύνου.

- Ο κίνδυνος μόλυνσης ιστών και οργάνων με παράγοντα μολυσματικότητας ΣΕΒ που είναι πιθανόν να βρίσκεται στο κεντρικό νευρικό σύστημα εξαιτίας της μεθόδου αναισθητοποίησης που χρησιμοποιείται για τη σφαγή των βοοειδών, εξαρτάται από τις ακόλουθες παραμέτρους:

- το βαθμό μολυσματικότητας ΣΕΒ του εγκεφάλου του σφαγίου·
- το εύρος της βλάβης του εγκεφάλου·
- τη διάχυση μορίων του εγκεφάλου στο σφάγιο.

Οι παράμετροι αυτοί πρέπει να εξετάζονται σε συνδυασμό με την ταξινόμηση ΓΚΣ των χρησιμοποιούμενων ζώων, την ηλικία των ζώων στην περίπτωση των βοοειδών και τις μετά τη σφαγή δοκιμές με επικυρωμένη μέθοδο στα βοοειδή.

⁽¹⁰⁾ Εάν πρέπει να χρησιμοποιηθούν υλικά από «είδη ζώων που συνδέονται με τις ΜΣΕ», πρέπει να χρησιμοποιούνται υλικά της χαμηλότερης κατηγορίας κινδύνου, όσο αυτό είναι δυνατόν.

⁽¹¹⁾ Οι πίνακες για την ταξινόμηση των ιστών βασίζονται στις πιο πρόσφατες κατευθυντήριες γραμμές της ΠΟΥ για τις μεταδοτικές σπογγώδεις εγκεφαλοπάθειες σε σχέση με τα βιολογικά και τα φαρμακευτικά προϊόντα (Φεβρουάριος 2003) WHO/BCT/QSD/03.01.

⁽¹²⁾ Η εισαγωγή του συστήματος ταξινόμησης των ιστών σε 3 κατηγορίες δεν ακυρώνει τις αξιολογήσεις κινδύνου που βασίζονται στο προηγούμενο σύστημα ταξινόμησης των ιστών σε 4 κατηγορίες και οι οποίες έχουν γίνει για εγκεκριμένα φαρμακευτικά προϊόντα.

⁽¹³⁾ Γνώμη της ΕΣΕ για τις μεθόδους αναισθητοποίησης και τον κίνδυνο της ΣΕΒ (Ο κίνδυνος διάχυσης μορίων του εγκεφάλου στο αίμα και στο σφάγιο κατά την εφαρμογή ορισμένων μεθόδων αναισθητοποίησης), εγκρίθηκε στη συνεδρίαση της 10-11ης Ιανουαρίου 2002. http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out245_en.pdf

Οι βασικές αρχές που αναφέρονται πιο πάνω πρέπει επίσης να εφαρμόζονται και στα αιγοπρόβατα.

Ο κίνδυνος διασταυρούμενης μόλυνσης εξαρτάται από διάφορους συμπληρωματικούς παράγοντες, μεταξύ των οποίων:

- τα μέτρα που λαμβάνονται για την αποφυγή της μόλυνσης κατά τη διάρκεια της συλλογής των ιστών (βλέπε πιο πάνω).
- το επίπεδο της μόλυνσης (ποσότητα του μολύνοντος ιστού).
- ποσότητα και είδος υλικών που συλλέγονται ταυτόχρονα.

Οι παρασκευαστές ή οι κάτοχοι άδειας και οι αιτούντες άδεια κυκλοφορίας στην αγορά πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τον κίνδυνο όσον αφορά τη διασταυρούμενη μόλυνση.

3.4. ΗΛΙΚΙΑ ΤΩΝ ΖΩΩΝ

Επειδή η μολυσματικότητα ΣΕΒ συσσωρεύεται στα βοοειδή κατά τη διάρκεια της πολυετούς περιόδου επώασης, είναι συνετό να χρησιμοποιούνται ως πηγή υλικών νεαρά ζώα.

3.5. ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ

Στην αξιολόγηση της συνολικής μείωσης του κινδύνου ΣΕΒ ενός φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα μέτρα ελέγχου που εφαρμόζονται όσον αφορά:

- την πηγή των πρώτων υλών/υλικών εκκίνησης και
- τη διαδικασία παρασκευής.

Ο έλεγχος της πηγής είναι πολύ σημαντικό κριτήριο για την εξασφάλιση αποδεκτής ασφάλειας του προϊόντος λόγω της τεκμηριωμένης αντοχής των παραγόντων ΜΣΕ στις περισσότερες διαδικασίες αδρανοποίησης.

Πρέπει να εφαρμόζεται ένα σύστημα διασφάλισης της ποιότητας, όπως η πιστοποίηση ISO 9000, το σύστημα HACCP⁽¹⁴⁾ ή οι κανόνες ΟΠΠ για την παρακολούθηση της διαδικασίας παραγωγής και για την παραγωγή κατά καθορισμένες παρτίδες (δηλ. καθορισμός των παρτίδων, διαχωρισμός των παρτίδων, καθαρισμός μεταξύ παρτίδων). Πρέπει να εφαρμόζονται διαδικασίες για την εξασφάλιση της ιχνηλασιμότητας, καθώς και του αυτοελέγχου και του ελέγχου των προμηθευτών πρώτων υλών/υλικών εκκίνησης.

Ορισμένες διαδικασίες παραγωγής συμβάλλουν, ενδεχομένως, σημαντικά στη μείωση του κινδύνου μόλυνσης από ΜΣΕ, π.χ. διαδικασίες που χρησιμοποιούνται για την παρασκευή παραγώνων στέατος (βλ. τμήμα 6). Επειδή τέτοιου είδους αυστηρές διαδικασίες δεν είναι δυνατόν να εφαρμοστούν σε πολλά προϊόντα, οι διαδικασίες που απαιτούν φυσική αφαίρεση, όπως είναι καθίζηση και η διήθηση για την αφαίρεση υλικού πλούσιου σε πρωτόνια, φαίνεται ότι είναι καταλληλότερες από τις χημικές επεξεργασίες. Πρέπει να παρουσιάζεται περιγραφή της διαδικασίας παρασκευής, συμπεριλαμβανομένων των ελέγχων που εφαρμόζονται κατά τη διάρκεια της διαδικασίας αυτής, και να αναλύονται τα βήματα που είναι δυνατόν να συμβάλουν στη μείωση ή στην εξάλειψη του μολυσμα-

τικού παράγοντα ΜΣΕ. Όταν εμπλέκονται διαφορετικές εγκαταστάσεις παρασκευής πρέπει να προσδιορίζονται με σαφήνεια τα βήματα που ακολουθούνται σε κάθε εγκατάσταση. Πρέπει να περιγράφονται τα μέτρα που εφαρμόζονται ώστε να εξασφαλίζεται η ιχνηλασιμότητα από κάθε παρτίδα παραγωγής έως την πηγή του υλικού.

Διαδικασία καθαρισμού — Ο καθαρισμός του εξοπλισμού μπορεί να είναι δύσκολο να επικυρωθεί για την εξάλειψη παραγόντων ΜΣΕ. Έχει αναφερθεί ότι μετά την έκθεση σε υψηλού τίτλου παρασκευάσματα παράγοντα ΜΣΕ, ανιχνεύσιμη μολυσματικότητα μπορεί να παραμείνει στην επιφάνεια του ανοξειδωτού ατσάλιου. Η αφαίρεση κάθε ίχνους πρωτεΐνης που έχει προσροφηθεί με τη χρήση απολυμαντικών που απελευθερώνουν υδροξείδιο του νατρίου ή χλώριο (π.χ. 20 000 ppm, χλωρίου επί 1 ώρα) έχουν θεωρηθεί αποδεκτές προσεγγίσεις για τις περιπτώσεις εξοπλισμού που έχει εκτεθεί σε δυνητικά μολυσματικό υλικό και δεν είναι δυνατόν να αντικατασταθεί. Στην περίπτωση χρήσης υλικών κατηγορίας Α στην παρασκευή ενός προϊόντος πρέπει να χρησιμοποιείται εξοπλισμός που προορίζεται μόνο γι' αυτή τη χρήση, εκτός εάν αιτιολογείται το αντίθετο.

Εάν στην παρασκευή ενός προϊόντος χρησιμοποιούνται υλικά κινδύνου πρέπει να εφαρμόζονται διαδικασίες καθαρισμού, καθώς και μέτρα ελέγχου, ώστε να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος της διασταυρούμενης μόλυνσης μεταξύ των παρτίδων παραγωγής. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό εάν στην ίδια εγκατάσταση γίνεται χειρισμός υλικών από διαφορετικές κατηγορίες κινδύνου με τον ίδιο εξοπλισμό.

Επικύρωση εξάλειψης/αδρανοποίησης — Οι μελέτες επικύρωσης των διαδικασιών εξάλειψης/αδρανοποίησης για τις ΜΣΕ είναι δύσκολο να ερμηνευτούν. Είναι αναγκαίο να ληφθούν υπόψη η φύση του προστεθέντος υλικού και η σχέση του με τη φυσική κατάσταση, ο σχεδιασμός της μελέτης (συμπεριλαμβανομένης της μείωσης της κλίμακας των διαδικασιών) και η μέθοδος ανίχνευσης του παράγοντα (δοκιμασία in vitro ή in vivo). Χρειάζεται περαιτέρω έρευνα για να γίνει κατανοητό το καταλληλότερο «παρασκευάσμα προσθήκης» για τις μελέτες επικύρωσης. Συνεπώς, οι μελέτες επικύρωσης δεν είναι γενικά απαραίτητες σήμερα. Ωστόσο, εάν προβληθούν ισχυρισμοί, για την ασφάλεια του προϊόντος όσον αφορά τις ΜΣΕ, έχοντας ως βάση την ικανότητα των διαδικασιών παρασκευής να εξαλείψουν ή να αδρανοποιήσουν τους παράγοντες ΜΣΕ, οι ισχυρισμοί αυτοί θα πρέπει να τεκμηριωθούν με κατάλληλες μελέτες επικύρωσης.

Εκτός από τη σωστή επιλογή των πηγών, οι παρασκευαστές ενθαρρύνονται να συνεχίσουν τις έρευνές τους σχετικά με τις μεθόδους εξάλειψης και αδρανοποίησης, ώστε να προσδιορίσουν τα στάδια/ διαδικασίες που θα συμβάλουν στην εξασφάλιση της εξάλειψης ή της αδρανοποίησης των παραγόντων ΜΣΕ. Σε κάθε περίπτωση, μια διαδικασία παραγωγής, οποτεδήποτε είναι δυνατόν, θα πρέπει να σχεδιάζεται λαμβάνοντας υπόψη τις διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τις μεθόδους οι οποίες θεωρείται ότι αδρανοποιούν ή εξαλείφουν τους παράγοντες ΜΣΕ.

4. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΥΛΙΚΩΝ Ή ΟΥΣΙΩΝ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΜΕΣΑ ΣΤΟ ΠΛΑΙΣΙΟ ΤΗΣ ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗΣ ΜΕ ΤΙΣ ΚΑΝΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΞΕΙΣ

Η αξιολόγηση του κινδύνου που συνδέεται με τις ΜΣΕ απαιτεί προσεκτική εξέταση όλων των παραμέτρων, όπως περιγράφεται στο τμήμα 3.1 (Επιστημονικές αρχές για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου).

(14) Ανάλυση κινδύνων και κρίσιμων σημείων ελέγχου.

Όπως αναφέρθηκε στην εισαγωγή του παρόντος επεξηγηματικού σημειώματος, η συμμόρφωση με τις κανονιστικές διατάξεις βασίζεται στο ουνοικό αποτέλεσμα της αξιολόγησης κινδύνου. Οι αξιολογήσεις κινδύνου, που διενεργούνται από τους παρασκευαστές και/ή τους κατόχους άδειας ή τους αιτούντες άδεια κυκλοφορίας στην αγορά, για τα διάφορα υλικά ή ουσίες από «είδη ζώων που συνδέονται με ΜΣΕ» και τα οποία χρησιμοποιούνται στην παρασκευή φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αποδεικνύουν ότι έχουν ληφθεί υπόψη όλοι οι παράγοντες κινδύνου ΜΣΕ και, όπου αυτό είναι δυνατόν, ο κίνδυνος έχει ελαχιστοποιηθεί με την εφαρμογή των αρχών που περιγράφονται στο παρόν επεξηγηματικό σημείωμα. Τα πιστοποιητικά καταλληλότητας όσον αφορά τις ΜΣΕ που εκδίδονται από EDQM μπορούν να χρησιμοποιηθούν από τους κατόχους άδειας ή τους αιτούντες άδεια κυκλοφορίας στην αγορά ως βάση για τις αξιολογήσεις κινδύνου.

Σε μια γενική αξιολόγηση κινδύνου για το φαρμακευτικό προϊόν, που διενεργείται από τους κατόχους άδειας ή τους αιτούντες άδεια κυκλοφορίας στην αγορά, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι αξιολογήσεις κινδύνου για κάθε είδους υλικό που προέρχεται από «είδη ζώων που συνδέονται με τις ΜΣΕ» και, κατά περίπτωση, η μείωση ή η αδρανοποίηση των παραγόντων ΜΣΕ κατά τα στάδια παρασκευής της δραστικής ουσίας και/ή του τελικού προϊόντος.

Ο τελικός προσδιορισμός της συμμόρφωσης προς τις κανονιστικές διατάξεις παραμένει στην αρμόδια αρχή.

Εναπόκειται στους παρασκευαστές και/ή στους κατόχους άδειας ή αιτούντες άδεια κυκλοφορίας στην αγορά φαρμακευτικών προϊόντων τόσο για ανθρώπινη όσο και για κτηνιατρική χρήση να επιλέγουν και να αιτιολογούν τα μέτρα ελέγχου για τα παράγωγα «ειδών ζώων που συνδέονται με τις ΜΣΕ», λαμβάνοντας υπόψη τις τελευταίες επιστημονικές και τεχνολογικές εξελίξεις.

5. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΟΦΕΛΟΥΣ/ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Εκτός από τις παραμέτρους όπως αναφέρονται στα τμήματα 3 και 4, για την αποδοχή ενός συγκεκριμένου φαρμακευτικού προϊόντος που περιέχει υλικά που προέρχονται από «είδη ζώων που συνδέονται με τις ΜΣΕ», ή το οποίο λόγω του τρόπου παρασκευής του μπορεί να περιέχει τέτοιου είδους υλικά, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι ακόλουθοι παράγοντες:

- η οδός χορήγησης του φαρμακευτικού προϊόντος·
- η ποσότητα του ζωικού υλικού που χρησιμοποιείται στο φαρμακευτικό προϊόν·
- η μέγιστη θεραπευτική δόση (ημερήσια δόση και διάρκεια της αγωγής)·
- η προβλεπόμενη χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος και το κλινικό του όφελος.

Οι υψηλής μολυσματικότητας ιστοί (ιστοί κατηγορίας Α) και οι ουσίες που προέρχονται από αυτούς δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται στην παρασκευή φαρμακευτικών προϊόντων, στα υλικά εκκίνησης και τα ενδιάμεσα προϊόντα τους (συμπεριλαμβανομένων των δραστικών ουσιών, των εκδόχων και των αντιδραστηρίων), εκτός εάν η χρήση αυτή αιτιολογείται. Πρέπει να παρέχεται αιτιολόγηση σχετικά με το για τους λόγους για τους οποίους δεν είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθούν άλλα υλικά. Σε αυτές τις εξαιρετικές και αιτιο-

λογημένες περιπτώσεις, η χρήση ιστών υψηλής μολυσματικότητας θα μπορούσε να επιτραπεί για την παρασκευή δραστικών ουσιών όταν, μετά την πραγματοποίηση της αξιολόγησης του κινδύνου, όπως περιγράφεται στο τμήμα 4 του παρόντος επεξηγηματικού σημειώματος, και έχοντας ληφθεί υπόψη η επιδιωκόμενη κλινική χρήση, μπορεί να παρουσιαστεί θετική σχέση οφέλους/κινδύνου από τον αιτούντα άδεια κυκλοφορίας στην αγορά. Οι ουσίες από υλικά της κατηγορίας Α, εάν η χρήση τους αιτιολογείται, πρέπει να παράγονται από ζώα χρωών ΓΚΣ Ι.

6. ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ

Τα ακόλουθα υλικά που παρασκευάζονται από «είδη ζώων που συνδέονται με τις ΜΣΕ» θεωρούνται συμμορφούμενα προς το παρόν επεξηγηματικό σημείωμα, με την προϋπόθεση ότι ανταποκρίνονται τουλάχιστον στους όρους που καθορίζονται πιο κάτω. Ο κάτοχος άδειας ή ο αιτών άδεια κυκλοφορίας στην αγορά πρέπει να παρέχει τις σχετικές πληροφορίες ή ένα πιστοποιητικό καταλληλότητας από τον EDQM.

6.1. ΚΟΛΑΓΟΝΟ

Το κολαγόνο είναι ινώδες πρωτεϊνούχο συστατικό των συνδετικών ιστών των θηλαστικών.

Για το κολαγόνο πρέπει να αποδεικνύεται η συμμόρφωση προς το παρόν επεξηγηματικό σημείωμα λαμβάνοντας υπόψη τις διατάξεις που αναφέρονται στα τμήματα 3 έως 5. Επιπλέον, πρέπει να αποδίδεται ιδιαίτερη προσοχή στα ακόλουθα:

- Για το κολαγόνο που παράγεται από οστά, εφαρμόζονται οι όροι που καθορίζονται για τη ζελατίνη (βλ. πιο κάτω).
- Το κολαγόνο που παράγεται από ιστούς όπως είναι οι προβιές και τα δέρματα, δεν παρουσιάζει συνήθως μετρήσιμο κίνδυνο ΜΣΕ, με την προϋπόθεση ότι έχει αποφευχθεί κατά την αφαίρεσή τους η μόλυνση από δυνητικά μολυσμένα υλικά, π.χ. διάχυση αίματος και/ή ιστών του κεντρικού νευρικού συστήματος.

6.2. ΖΕΛΑΤΙΝΗ

Η ζελατίνη είναι φυσική, διαλυτή πρωτεΐνη, πηκτική ή μη πηκτική, η οποία παράγεται με μερική υδρόλυση του κολαγόνου που παράγεται από οστά, προβιές και δέρματα, τένοντες και νεύρα ζώων.

Η ζελατίνη πρέπει να αποδεικνύεται ότι είναι συμμορφούμενη προς το παρόν επεξηγηματικό σημείωμα λαμβάνοντας υπόψη τις διατάξεις που αναφέρονται στα τμήματα 3 και 5. Επιπλέον, ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να αποδίδεται στα ακόλουθα:

i) Η πρώτη ύλη που χρησιμοποιείται

Η ζελατίνη που χρησιμοποιείται στα φαρμακευτικά προϊόντα παρασκευάζεται από οστά ή προβιές.

- Οι προβιές ως υλικό εκκίνησης — Σύμφωνα με τις τρέχουσες επιστημονικές γνώσεις, οι προβιές αποτελούν πολύ πιο ασφαλή πρώτη ύλη για την παραγωγή ζελατίνης απ' ό,τι τα οστά. Ωστόσο, συνιστάται θερμά να εφαρμόζονται μέτρα για τη αποφυγή της διασταυρούμενης μόλυνσης με πιθανώς μολυσμένα υλικά κατά την αφαίρεσή τους.

— Τα οστά ως υλικό εκκίνησης — Όταν για την παρασκευή ζελατινής χρησιμοποιούνται οστά, πρέπει να εφαρμόζονται αυστηρότερες συνθήκες παραγωγής. Σε κάθε περίπτωση, η αφαίρεση των κρανίων και των σπονδυλικών στηλών από το υλικό εκκίνησης θεωρείται ως το πρώτο προληπτικό μέτρο, που επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό την ασφάλεια του προϊόντος. Όσο είναι δυνατόν, τα οστά πρέπει να προέρχονται από χώρες με ταξινόμηση ΓΚΣ I και II. Τα οστά από χώρες της κατηγορίας ΓΚΣ III μπορούν να χρησιμοποιηθούν εάν η ζελατινή παρασκευάζεται υπό καθορισμένες συνθήκες, όπως υποδεικνύεται πιο κάτω, και εάν η σπονδυλική στήλη βοοειδών ηλικίας μεγαλύτερης των 12 μηνών έχει αφαιρεθεί από την πρώτη ύλη/υλικό εκκίνησης⁽¹⁵⁾.

ii) Μέθοδοι παρασκευής

Δεν απαιτούνται ειδικά μέτρα όσον αφορά τις συνθήκες επεξεργασίας για τη ζελατινή που παράγεται από προβιές, εφόσον εφαρμόζονται μέτρα ελέγχου για την αποφυγή της διασταυρούμενης μόλυνσης τόσο κατά τη διάρκεια της αφαίρεσης των προβίων όσο και κατά τη διάρκεια της διαδικασίας παρασκευής.

Ωστόσο, ο τρόπος παρασκευής πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν ως υλικό εκκίνησης χρησιμοποιούνται οστά.

— Τα οστά (συμπεριλαμβανομένων των σπονδυλικών στηλών) που χρησιμοποιούνται για την παραγωγή ζελατινής με επεξεργασία οξέος πρέπει να προέρχονται από χώρες κατηγορίας ΓΚΣ I ή II. Η πρόσθετη αλκαλική επεξεργασία (pH 13, 1 ώρα) των οστών/οστεϊνής μπορεί να αυξήσει ακόμη περισσότερο το επίπεδο ασφαλείας όσον αφορά τις ΜΣΕ για τη ζελατινή που προέρχεται από οστά με επεξεργασία οξέος.

Στα οστά που προέρχονται από χώρα κατηγορίας ΓΚΣ III εφαρμόζεται η αλκαλική επεξεργασία. Ωστόσο, αυτή η μέθοδος παρασκευής είναι προαιρετική για τα οστά που προέρχονται από χώρες κατηγορίας ΓΚΣ I και II.

— Για μια τυπική αλκαλική επεξεργασία παρασκευής, τα οστά συνθλίβονται, απολιπώνονται με ζεστό νερό και αφαιρούνται από αυτά τα ανόργανα άλατα με διάλυμα υδροχλωρικού οξέος (σε τουλάχιστον 4 % και pH < 1,5) για μια περίοδο δύο ημερών το λιγότερο για την παραγωγή οστεϊνής. Την επεξεργασία αυτή ακολουθεί αλκαλική επεξεργασία με κορεσμένο διάλυμα ασβεστίου (pH τουλάχιστον 12,5) για μια περίοδο 20 ημερών τουλάχιστον. Η ζελατινή εκχυλίζεται, πλένεται, διηθίζεται και συμπυκνώνεται. Εφαρμόζεται στάδιο θερμικής επεξεργασίας (αποστείρωσης) στους 138-140 °C επί 4 δευτερόλεπτα. Η ζελατινή από προβιά βοοειδούς είναι επίσης δυνατόν να παραχθεί με αλκαλική διαδικασία. Η επεξεργασία των οστών των βοοειδών μπορεί επίσης να γίνει με χρήση οξέος. Στην περίπτωση αυτή το

στάδιο του ασβεστίου αντικαθίσταται από μια προεπεξεργασία με οξύ κατά την οποία η οστεϊνή εμβαπτίζεται για μια νύχτα σε pH < 4.

6.3. ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΑΙΜΑΤΟΣ ΒΟΟΕΙΔΩΝ

Ο βόειος εμβρυακός ορός χρησιμοποιείται συχνά σε καλλιέργειες κυττάρων. Ο βόειος εμβρυακός ορός πρέπει να προέρχεται από έμβρυα που έχουν συλλεχθεί σε σφαγεία από υγιή θηλυκά ζώα κατάλληλα για κατανάλωση από τον άνθρωπο, η μήτρα πρέπει να έχει αφαιρεθεί τελείως και το εμβρυακό αίμα να έχει συγκεντρωθεί σε ειδικό χώρο με καρδιακή παρακέντηση σε κλειστό σύστημα συλλογής με άσηπτη τεχνική.

Ο ορός νεογέννητου βοοειδούς συλλέγεται από ζώα ηλικίας μικρότερης των 20 ημερών και ο ορός βοοειδούς από ζώα ηλικίας μικρότερης των 12 μηνών. Στην περίπτωση δότη βόειου ορού, επειδή είναι δυνατόν να προέρχεται από ζώα ηλικίας μικρότερης των 36 μηνών, πρέπει να προσδιορίζεται σαφώς και να τεκμηριώνεται η κατάσταση της δότριας αγέλης ως προς τη ΣΕΒ. Σε κάθε περίπτωση, ο ορός συλλέγεται σύμφωνα με τα ειδικά πρωτόκολλα σε ειδικό χώρο με καρδιακή παρακέντηση σε κλειστό σύστημα αποφεύγεται η διασταυρούμενη μόλυνση με υψηλότερου κινδύνου ιστούς.

Για τα παράγωγα αίματος βοοειδών πρέπει να αποδεικνύεται η συμμόρφωση προς το παρόν επεξηγηματικό σημείωμα λαμβάνοντας υπόψη τις διατάξεις που αναφέρονται στα τμήματα 3 έως 5. Επιπλέον, ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να αποδίδεται στα ακόλουθα:

i) Ιχνηλασιμότητα

Για κάθε παρτίδα ορού ή πλάσματος πρέπει να εξασφαλίζεται η ιχνηλασιμότητα μέχρι το σφαγείο. Τα σφαγεία πρέπει να διαθέτουν καταλόγους με τις εκμεταλλεύσεις από τις οποίες προήλθαν τα ζώα. Εάν ο ορός παράγεται από ζώντα ζώα πρέπει να υπάρχουν αρχεία για κάθε παρτίδα ορού, τα οποία να εξασφαλίζουν την ιχνηλασιμότητα έως τις εκμεταλλεύσεις.

ii) Γεωγραφική προέλευση

Παρόλο που η μολυσματικότητα ΣΕΒ των ιστών στα βοοειδή είναι πιο περιορισμένη από την τρομώδη νόσο, για προληπτικούς λόγους, το αίμα βοοειδών πρέπει να προέρχεται από χώρες κατηγορίας ΓΚΣ I και II, εκτός εάν αιτιολογείται κάτι άλλο.

iii) Μέθοδοι αναισθητοποίησης

Εάν έχουν ληφθεί δείγματα από σφάγια, η μέθοδος σφαγής έχει μεγάλη σημασία για την ασφάλεια του υλικού. Έχει αποδειχθεί ότι η αναισθητοποίηση με πιστόλι με διατρητική ράβδο με ή χωρίς διάσχιση, καθώς και με αναισθητοποιητή που εγχέει αέρα, μπορεί να καταστρέψει τον εγκέφαλο και να διαχυθούν μόρια του εγκεφάλου στο αίμα. Αμελητέος είναι ο κίνδυνος που είναι δυνατόν να αναμένεται από αναισθητοποιητή χωρίς διατρητική ράβδο και από τη νάρκωση με ηλεκτρισμό⁽¹⁶⁾. Επομένως πρέπει να περιγράφονται οι μέθοδοι αναισθητοποίησης που χρησιμοποιούνται για τη διαδικασία συλλογής αίματος από βοοειδή.

⁽¹⁵⁾ Εφαρμόζεται ο κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 1774/2002 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου για τον καθορισμό υγειονομικών κανόνων σχετικά με τα ζωικά υποπροϊόντα που δεν προορίζονται για κατανάλωση από τον άνθρωπο, εκτός εάν αιτιολογείται κάτι διαφορετικό. Όσον αφορά την παρασκευή ζελατινής και κολλαγόνου ή την εισαγωγή πρώτης ύλης για την παρασκευή αυτή με σκοπό τη χρήση σε φαρμακευτικά προϊόντα, πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο υλικό από ζώα που είναι κατάλληλα για κατανάλωση από τον άνθρωπο. Εξακολουθεί να επιτρέπεται η χρήση σπονδυλικής στήλης από τέτοιου είδους ζώα που προέρχονται από χώρες της κατηγορίας II, η οποία σύμφωνα με την αξιολόγηση κινδύνου είναι ασφαλής.

⁽¹⁶⁾ Γνώμη της ΕΣΕ για τις μεθόδους αναισθητοποίησης και τον κίνδυνο της ΣΕΒ (Ο κίνδυνος διάχυσης μορίων του εγκεφάλου στο αίμα και στο σφάγιο κατά την εφαρμογή ορισμένων μεθόδων αναισθητοποίησης), εγκρίθηκε στη συνεδρίαση της 10-11ης Ιανουαρίου 2002. http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out245_en.pdf

Εάν επιτρέπεται η χρησιμοποίηση ζώων από χώρες στις οποίες έχουν διαγνωστεί κρούσματα ΣΕΒ (ΓΚΣ ΙΙΙ), για τη σφαγή πρέπει να χρησιμοποιείται αναισθητοποιητής χωρίς διατηρητική ράβδο.

6.4. ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΣΤΕΑΤΟΣ

Το στέαρ είναι λίπος το οποίο προέρχεται από ιστούς μεταξύ των οποίων είναι και η ενδοπεριτοναϊκή, η κοιλιακή και η μεταξύ των μυών περιοχή. Το στέαρ που χρησιμοποιείται ως υλικό εκκίνησης για την παρασκευή παραγώγων του στέατος πρέπει να είναι υλικό κατηγορίας 3 ή ισοδύναμο, όπως ορίζεται στον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 1774/2002⁽¹⁷⁾ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 3ης Οκτωβρίου 2002 για τον καθορισμό υγειονομικών κανόνων σχετικά με τα ζωικά υποπροϊόντα που δεν προορίζονται για κατανάλωση από τον άνθρωπο.

Τα παράγωγα στέατος, όπως η γλυκερόλη και τα λιπαρά οξέα που παρασκευάζονται από στέαρ με αυστηρές διαδικασίες κρίνεται ότι παρουσιάζουν ελάχιστες πιθανότητες να είναι λοιμογόνα και έχουν αποτελέσει αντικείμενο ειδικής εξέτασης από CPMP και τη CVMP. Για το λόγο αυτό, τέτοιου είδους υλικά που παρασκευάζονται σε συνθήκες τουλάχιστον εξίσου αυστηρές με αυτές που περιγράφονται πιο κάτω, πρέπει να θεωρούνται συμμορφούμενα προς το παρόν επεξηγηματικό σημείωμα, ανεξάρτητα από τη γεωγραφική προέλευση και τη φύση των ιστών από τους οποίους προήλθαν τα παράγωγα του στέατος. Παραδείγματα αυστηρών διαδικασιών είναι:

- διεστεροποίηση ή η υδρόλυση σε τουλάχιστον 200 °C επί τουλάχιστον 20 λεπτά υπό πίεση (παραγωγή γλυκερόλης, λιπαρών οξέων και εστέρων λιπαρών οξέων)
- σαπωνοποίηση με NaOH 12M (παραγωγή γλυκερόλης και σαπουνιού):
 - ασυνεχής διαδικασία: σε τουλάχιστον 95 °C επί τουλάχιστον 3 ώρες·
 - συνεχής διαδικασία: σε τουλάχιστον 140 °C, υπό πίεση επί τουλάχιστον 8 λεπτά, ή ισοδύναμη.
- απόσταξη στους 200 °C.

Τα παράγωγα στέατος που παρασκευάζονται σύμφωνα με τις συνθήκες αυτές είναι απίθανο να παρουσιάσουν οποιοδήποτε κίνδυνο ΜΣΕ και επομένως πρέπει να θεωρούνται συμμορφούμενα προς το παρόν επεξηγηματικό σημείωμα.

Τα παράγωγα στέατος που παράγονται υπό άλλες συνθήκες πρέπει να αποδεικνύουν τη συμμόρφωσή τους με το παρόν επεξηγηματικό σημείωμα.

6.5. ΖΩΙΚΟΣ ΑΝΘΡΑΚΑΣ

Ο ζωικός άνθρακας παρασκευάζεται με ανθρακοποίηση ζωικών ιστών, όπως οστών, σε υψηλή θερμοκρασία > 800 °C. Εάν δεν αιτιολογείται κάτι διαφορετικό, το υλικό εκκίνησης για την παρασκευή ζωικού άνθρακα πρέπει να είναι υλικό κατηγορίας 3 ή ισοδύναμο, όπως ορίζεται στον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 1774/2002 του

Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 3ης Οκτωβρίου 2002 για τον καθορισμό υγειονομικών κανόνων σχετικά με τα ζωικά υποπροϊόντα που δεν προορίζονται για κατανάλωση από τον άνθρωπο. Ανεξάρτητα από τη γεωγραφική προέλευση και τη φύση του ιστού, για τους σκοπούς της συμμόρφωσης προς τις κανονιστικές διατάξεις, ο ζωικός άνθρακας πρέπει να θεωρείται συμμορφούμενος προς το παρόν επεξηγηματικό σημείωμα.

Ο άνθρακας που παρασκευάζεται σύμφωνα με τις συνθήκες αυτές είναι απίθανο να παρουσιάσει οποιοδήποτε κίνδυνο ΜΣΕ και επομένως πρέπει να θεωρείται συμμορφούμενο προς το παρόν επεξηγηματικό σημείωμα. Ο άνθρακας που παράγεται υπό άλλες συνθήκες πρέπει να αποδεικνύει τη συμμόρφωσή του προς το παρόν επεξηγηματικό σημείωμα.

6.6. ΓΑΛΑ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΓΑΛΑΤΟΣ

Με βάση τις τρέχουσες επιστημονικές γνώσεις και ανεξάρτητα από τη γεωγραφική προέλευση, το γάλα είναι απίθανο να παρουσιάζει οποιοδήποτε κίνδυνο μόλυνσης από ΜΣΕ.

Ορισμένα υλικά, μεταξύ των οποίων και η λακτόζη, εκχυλίζονται τον ορό του γάλατος, το υγρό που απομένει από την παραγωγή του τυριού μετά την πήξη. Για την πήξη είναι δυνατόν να χρησιμοποιείται πυτιά βοοειδούς, που είναι εκχύλισμα του ήνυστρου, ή πυτιά που προέρχεται από άλλα μηρυκαστικά. Οι CPMP/CVMP έχουν πραγματοποιήσει αξιολόγηση κινδύνου για τη λακτόζη και άλλα παράγωγα του ορού του γάλατος, η παραγωγή των οποίων έγινε με χρήση πυτιάς βοοειδούς και κατέληξαν ότι ο κίνδυνος ΣΕΒ είναι αμελητέος εάν η πυτιά βοοειδούς έχει παραχθεί σύμφωνα με τη διαδικασία που περιγράφεται στην έκθεση αξιολόγησης κινδύνου⁽¹⁸⁾. Το συμπέρασμα επικυρώθηκε από την ΕΣΕ⁽¹⁹⁾, η οποία πραγματοποίησε επίσης αξιολόγηση του κινδύνου ΜΣΕ για την πυτιά γενικά⁽²⁰⁾.

Τα παράγωγα γάλατος που παρασκευάζονται σύμφωνα με τις συνθήκες που ακολουθούν είναι απίθανο να παρουσιάσουν οποιοδήποτε κίνδυνο ΜΣΕ και επομένως πρέπει να θεωρούνται συμμορφούμενα με το παρόν επεξηγηματικό σημείωμα.

- Το γάλα προέρχεται από υγιή ζώα και συλλέγεται με τις ίδιες συνθήκες με τις οποίες συλλέγεται το γάλα που προορίζεται για κατανάλωση από τον άνθρωπο· και
- Κανένα άλλο υλικό από μηρυκαστικά, εκτός από την πυτιά βοοειδούς, δεν χρησιμοποιείται κατά την παρασκευή των παραγώγων αυτών (π.χ. παγκρεατικά ένζυμα πέψης της καζέινης).

⁽¹⁸⁾ Η επιτροπή φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων και η ομάδα εργασίας της για τη βιοτεχνολογία διενήργησαν αξιολόγηση κινδύνου και ρυθμιστική αξιολόγηση για τη λακτόζη που παρασκευάζεται με χρήση πυτιάς βοοειδούς. Η αξιολόγηση κινδύνου περιελάμβανε την πηγή των ζώων, την εκτομή του ήνυστρου και την ύπαρξη σαφώς καθορισμένων διαδικασιών διασφάλισης της ποιότητας. Ιδιαίτερη σημασία έχει η ποιότητα οποιουδήποτε υποκατάστατου του γάλατος χρησιμοποιείται στη διατροφή των ζώων από τα οποία προέρχονται οι στόμαχοι. Η έκθεση βρίσκεται στον ιστοχώρο <http://www.emea.eu.int>

⁽¹⁹⁾ Προσωρινή δήλωση σχετικά με την ασφάλεια της πυτιάς από βοοειδή που χρησιμοποιείται για την παρασκευή λακτόζης. Εγκρίθηκε από την ΕΣΕ κατά τη συνεδρίασή της στις 4-5 Απριλίου 2002 (http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out255_en.pdf).

⁽²⁰⁾ Η ΕΣΕ εξέδωσε γνώμη σχετικά με την ασφάλεια της ζωικής πυτιάς όσον αφορά τους κινδύνους από ζωικές ΜΣΕ και ιδίως από τη ΣΕΒ, η οποία εγκρίθηκε κατά τη συνεδρίασή της στις 16 Μαΐου 2002 (http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out265_en.pdf).

⁽¹⁷⁾ ΕΕ L 273 της 10.10.2002, σ. 1.

Τα παράγωγα γάλατος που παράγονται με τη χρήση άλλων διαδικασιών ή με τη χρήση πυτιάς που προέρχεται από άλλα μηρυκαστικά πρέπει να αποδεικνύουν τη συμμόρφωσή τους με το παρόν επεξηγηματικό σημείωμα.

6.7. ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΜΑΛΛΙΟΥ

Τα παράγωγα μαλλιού και τριχώματος μηρυκαστικών, όπως η λαβλίνη και οι αλκοόλες μαλλιού θεωρούνται συμμορφούμενα προς το παρόν επεξηγηματικό σημείωμα, εφόσον το μαλλί και το τρίχωμα λαμβάνονται από ζώα.

Τα παράγωγα από μαλλί σφαγίων τα οποία έχουν κριθεί «κατάλληλα για κατανάλωση από τον άνθρωπο» και για τα οποία η διαδικασία παραγωγής, όσον αφορά το pH, τη θερμοκρασία και τη διάρκεια της επεξεργασίας, ανταποκρίνεται σε μία τουλάχιστον από τις συνθήκες που αναφέρονται πιο κάτω, είναι απίθανο να παρουσιάσουν οποιονδήποτε κίνδυνο ΜΣΕ και πρέπει επομένως να θεωρούνται συμμορφούμενα προς το παρόν επεξηγηματικό σημείωμα.

- Επεξεργασία σε $\text{pH} \geq 13$ (αρχικά· αντίστοιχο με συγκέντρωση NaOH τουλάχιστον 0,1 M NaOH) σε ≥ 60 °C για 1 τουλάχιστον ώρα. Αυτό συμβαίνει συνήθως κατά τη διάρκεια του σταδίου παλινδρόμησης της οργανοαλκαλικής επεξεργασίας·
- Μοριακή απόσταξη στους ≥ 220 °C υπό περιορισμένη πίεση.

Τα παράγωγα μαλλιού που παράγονται υπό άλλες συνθήκες πρέπει να αποδεικνύουν τη συμμόρφωσή τους με το παρόν επεξηγηματικό σημείωμα.

6.8. ΑΜΙΝΟΞΕΑ

Τα αμινοξέα παράγονται με την υδρόλυση υλικών από διάφορες πηγές.

Εάν δεν αιτιολογείται κάτι διαφορετικό, το υλικό εκκίνησης για την παρασκευή αμινοξέων πρέπει να είναι υλικό κατηγορίας 3 ή ισοδύναμο, όπως ορίζεται στον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 1774/2002 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 3ης Οκτωβρίου 2002 για τον καθορισμό υγειονομικών κανόνων σχετικά με τα ζωικά υποπροϊόντα που δεν προορίζονται για κατανάλωση από τον άνθρωπο.

Τα αμινοξέα που παράγονται σύμφωνα με τις συνθήκες που ακολουθούν και σύμφωνα με την απόφαση 98/256/ΕΚ⁽²¹⁾ του Συμβουλίου και την απόφαση 2001/376/ΕΚ⁽²²⁾ της Επιτροπής, είναι απίθανο να παρουσιάσουν οποιονδήποτε κίνδυνο ΜΣΕ και πρέπει να θεωρούνται συμμορφούμενα προς το παρόν επεξηγηματικό σημείωμα.

- τα αμινοξέα που λαμβάνονται από προβιές και δέρματα με μέθοδο η οποία περιλαμβάνει έκθεση των υλικών σε pH από 1 έως 2, εν συνεχεία σε $\text{pH} > 11$ και, τέλος, υποβολή τους σε θερμική επεξεργασία σε 140 °C επί 30 λεπτά σε 3 bars·
- τα αμινοξέα ή τα πεπτίδια που παράγονται πρέπει να υποστούν διήθηση· και
- η ανάλυση πραγματοποιείται με χρήση επικυρωμένης και ευαίσθητης μεθόδου για να ελεγχθούν τα τυχόν υπολειμματικά ανέπαφα μακρομόρια, με τον κατάλληλο καθορισμό ορίου.

Τα αμινοξέα που παράγονται υπό άλλες συνθήκες πρέπει να αποδεικνύουν τη συμμόρφωσή τους προς το παρόν επεξηγηματικό σημείωμα.

⁽²¹⁾ ΕΕ L 113 της 15.4.1998, σ. 32.

⁽²²⁾ ΕΕ L 132 της 15.5.2001, σ. 17.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΚΥΡΙΕΣ ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΜΟΛΥΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ

Οι πίνακες που ακολουθούν έχουν προσαρμοστεί από τις «Κατευθυντήριες γραμμές της ΠΟΥ για Μεταδοτικές Σπογγώδεις Εγκεφαλοπάθειες σε σχέση με τα βιολογικά και τα φαρμακευτικά προϊόντα» (Φεβρουάριος 2003).

Οι καταχωρίσεις των δεδομένων χαρακτηρίζονται ως εξής:

- + Παρουσία μολυσματικότητας ή PrP^{TSE} (1)
- Απουσία ανιχνεύσιμης μολυσματικότητας ή PrP^{TSE}
- NT Δεν έχει ελεγχθεί (Not tested)
- ? Αντιφατικά ή αβέβαια αποτελέσματα

Κατηγορία Α: Ιστοί υψηλής μολυσματικότητας

Ιστοί	Βοοειδή		Αιγοπρόβατα	
	ΣΕΒ		Τρομώδης νόσος	
	Μολυσματικότητα (1)	PrP ^{TSE}	Μολυσματικότητα (1)	PrP ^{TSE}
Εγκέφαλος	+	+	+	+
Νωτιαίος μυελός	+	+	+	+
Αμφιβληστροειδής χιτώνας, οπτικό νεύρο	+	NT	NT	+
Νωτιαία γάγγλια	+	NT	NT	+
Γάγγλια του τριδύμου	+	NT	NT	+
Υπόφυση (2)	-	NT	+	NT
Σκληρά μήνινξ (2)	NT	NT	NT	NT

(1) Οι βιοδοκιμές μολυσματικότητας ιστών βοοειδών έχουν διενεργηθεί σε βοοειδή ή σε ποντίκια (ή και στα δύο) και οι περισσότερες βιοδοκιμές ιστών προβάτων και/ή αιγών έχουν διενεργηθεί μόνο σε ποντίκια. Όσον αφορά τα αιγοπρόβατα όλα τα αποτελέσματα δεν είναι ίδια και για τα δύο είδη.

(2) Δεν έχουν αναφερθεί πειραματικά δεδομένα σχετικά με τη μολυσματικότητα της υπόφυσης ή της σκληράς μήνιγγος του ανθρώπου, αλλά επιθέματα πτωματικής σκληράς μήνιγγος και αυξητική ορμόνη που έχει προέλθει από πτωματικές υποφύσεις έχουν μεταδώσει νόσο σε μεγάλο αριθμό ατόμων· επομένως πρέπει να περιληφθούν στην κατηγορία των ιστών υψηλού κινδύνου.

Κατηγορία Β: Ιστοί χαμηλότερης μολυσματικότητας

Ιστοί	Βοοειδή		Αιγοπρόβατα	
	ΣΕΒ		Τρομώδης νόσος	
	Μολυσματικότητα	PrP ^{TSE}	Μολυσματικότητα	PrP ^{TSE}
Περιφερικό νευρικό σύστημα				
Περιφερικά νεύρα	-	NT	+	NT
Εντερικά πλέγματα (1)	NT	+	NT	+
Λεμφοειδείς ιστοί				
Σπλήνα	-	-	+	+
Λεμφαδένες	-	-	+	+
Αμυγδαλή	+	NT	+	+

(1) Στο κύριο σώμα του παρόντος επεξηγηματικού σημειώματος το μη κανονικό ισόμορφο της πρωτεΐνης πριόν αναφέρεται ως PrP^{Sc}. Ωστόσο, επειδή οι πίνακες αυτοί έχουν μεταφερθεί από τις κατευθυντήριες γραμμές της ΠΟΥ όπως προαναφέρεται, έχει διατηρηθεί η ονοματολογία της ΠΟΥ για το μη κανονικό ισόμορφο της πρωτεΐνης πριόν (PrP^{TSE}).

Ιστοί	Βοοειδή		Αιγοπρόβατα	
	ΣΕΒ		Τρομάδης νόσος	
	Μολυσματικότητα	PrP ^{TSE}	Μολυσματικότητα	PrP ^{TSE}
Σκαρδαμυκτική μεμβράνη	NT	–	NT	+
Θύμος	–	NT	+	NT
Πεπτικός σωλήνας				
Οισοφάγος	–	NT	NT	+
Προστόμαχος ⁽²⁾ (μόνο για τα μηρυκαστικά)	–	NT	NT	+
Στόμαχος/ήνυστρον ⁽²⁾	–	NT	NT	+
Δωδεκαδάκτυλον	–	NT	NT	+
Νήστις	–	NT	NT	+
Ειλεός ⁽³⁾	+	+	+	+
Παχύ έντερο	–	NT	+	+
Αναπαραγωγικοί ιστοί				
Πλακούντας	–	NT	+	+
Άλλοι ιστοί				
Πνεύμονας (*)	–	NT	–	NT
Ήπαρ	–	NT	+	NT
Νεφρός (*)	–	–	–	–
Επινεφρίδια	NT	NT	+	NT
Πάγκρεας	–	NT	+	NT
Μυελός οστών	+	NT	+	NT
Αιμοφόρα αγγεία	–	NT	NT	+
Ρηνική βλέννα	–	NT	+	NT
Ουλαίος ιστός (*)	NT	NT	NT	NT
Σιελογόνος αδένας	–	NT	+	NT
Κερατοειδής χιτώνας ⁽⁴⁾ (*)	NT	NT	NT	NT
Σωματικά υγρά				
Εγκεφαλονωτιαίο υγρό	–	NT	+	NT
Αίμα ⁽⁵⁾	–	NT	+	–

(1) Στα βοοειδή περιορίζεται στον περιφερικό ειλεό.

(2) Οι προστόμαχοι των μηρυκαστικών (κεκρύφαλος, μεγάλη κοιλία και εχίνος) καταναλώνονται ευρέως, όπως και ο κύριος στόμαχος (ήνυστρον). Το ήνυστρον των βοοειδών (και ορισμένες φορές των προβάτων) είναι επίσης πηγή πτυαίας.

(3) Στα βοοειδή και στα πρόβατα έχουν γίνει βιοδοκιμές μολυσματικότητας μόνο στον περιφερικό ειλεό.

(4) Επειδή μία ή δύο μόνο περιπτώσεις CJD έχουν αποδοθεί εύλογα σε μεταμοσχεύσεις κερατοειδούς χιτώνας μεταξύ εκατοντάδων χιλιάδων ληπτών, ο κερατοειδής χιτώνας ταξινομείται στους ιστούς χαμηλότερου κινδύνου· σε άλλους ιστούς του πρόσθιου θαλάμου (φακός, υδατοειδές υγρό οφθαλμού, ίριδα, επιπεφυκός υμένας) έχουν πραγματοποιηθεί δοκιμές με αρνητικό αποτέλεσμα τόσο για τη vCJD όσο και για άλλες ΜΣΕ του ανθρώπου, και δεν υπάρχουν επιδημιολογικές ενδείξεις οι οποίες να συνδέονται με ιατρογενή μετάδοση νόσου.

(5) Οι πρώτες περιπτώσεις που αναφέρθηκαν σχετικά με τη μετάδοση νόσου σε τρωκτικά από το αίμα ασθενών με sCJD δεν έχουν επιβεβαιωθεί και από την αξιολόγηση του συνόλου των πειραματικών και των επιδημιολογικών δεδομένων που αφορούν τη μετάδοση των ΜΣΕ διά του αίματος, των συστατικών του αίματος και των θεραπευτικών προϊόντων πλάσματος δεν διαπιστώνεται μετάδοση από το αίμα ασθενών με οποιαδήποτε μορφή «κλασικής» ΜΣΕ. Δεν έχουν συγκεντρωθεί αρκετά στοιχεία που να επιτρέπουν την ίδια διαπίστωση σχετικά με το αίμα ασθενών με vCJD. Το εμβρυακό αίμα των βοοειδών δεν περιέχει ανιχνεύσιμη μολυσματικότητα, αλλά σε γενετιστικά ευαίσθητα πρόβατα με τρομάδη νόσο φυσικής αιτιολογίας ή με πειραματική πρόκληση ΣΕΒ, η μετάγγιση μεγάλων ποσοτήτων αίματος έχει μεταδώσει νόσο σε υγιή πρόβατα. Μολυσματικότητα έχει επίσης αποδειχτεί σε μελέτες στελεχών ΜΣΕ που έχουν προσαρμοστεί στα τρωκτικά.

(*) Οι ιστοί αυτοί έχουν ταξινομηθεί στην Κατηγορία Β – Χαμηλότερης μολυσματικότητας ιστοί, επειδή η μολυσματικότητα και/ή η PrP^{TSE} έχουν εντοπιστεί στη νόσο CJD (vCJD ή άλλη) του ανθρώπου.

Κατηγορία Γ: Ιστοί στους οποίους δεν έχει ανιχνευτεί μολυσματικότητα

Ιστοί	Βοοειδή		Αιγοπρόβατα	
	ΣΕΒ		Τρομώδης νόσος	
	Μολυσματικότητα	PrP ^{TSE}	Μολυσματικότητα	PrP ^{TSE}
Αναπαραγωγικοί ιστοί				
Όρχις	–	NT	–	NT
Προστάτης/Επιδιδυμίδα/ Σπερματοδόχος κύστη	–	NT	–	NT
Σπέρμα	–	NT	NT	NT
Οοθήκη	–	NT	–	NT
Μήτρα (σε μη έγκυο κατάσταση)	–	NT	–	NT
Υγρά πλακούντα	–	NT	NT	NT
Διαμορφωμένο έμβρυο (1)	–	NT	–	NT
Έμβρυο (1)	–	NT	?	NT
Μυοσκελετικοί ιστοί				
Οστό	–	NT	NT	NT
Σκελετικός μυς (2)	–	NT	–	NT
Γλώσσα	–	NT	NT	NT
Καρδιά/περικάρδιο	–	NT	–	NT
Τένοντας	–	NT	NT	NT
Άλλοι ιστοί				
Τραχεία	–	NT	NT	NT
Δέρμα	–	NT	–	NT
Λιπώδης ιστός	–	NT	NT	NT
Θυρεοειδής αδένας	NT	NT	–	NT
Μαστικός αδένας/μαστός	–	NT	–	NT
Σωματικά υγρά, εκκρίματα και απεκρίσεις				
Γάλα (3)	–	NT	–	NT
Πρωτόγαλα (4)	NT	NT	–	NT
Αίμα ομφάλιου λώρου (4)	–	NT	NT	NT
Σιέλος	NT	NT	–	NT
Ιδρώτας	NT	NT	NT	NT

Ιστοί	Βοοειδή		Αιγοπρόβατα	
	ΣΕΒ		Τρομώδης νόσος	
	Μολυσματικότητα	PrP ^{TSE}	Μολυσματικότητα	PrP ^{TSE}
Δάκρυα	NT	NT	NT	NT
Ρινική βλέννα	NT	NT	NT	NT
Ούρα ⁽⁴⁾ ⁽⁵⁾	–	NT	NT	NT
Περιττώματα	–	NT	–	NT

- (1) Τα έμβρυα προσβεβλημένων με ΣΕΒ βοοειδών δεν έχουν μεταδώσει νόσο σε ποντίκια, αλλά δεν έχουν γίνει μετρήσεις μολυσματικότητας σε άλλους ιστούς διαμορφωμένου εμβρύου βοοειδούς εκτός από το αίμα (αρνητική βιοδοκιμή σε ποντίκια). Τα βοοειδή που γεννήθηκαν από θηλυκά στα οποία τοποθετήθηκαν έμβρυα μολυσμένα με ΣΕΒ επιβίωσαν σε περιόδους παρατηρήσεων έως και επτά ετών και η εξέταση του εγκεφάλου τόσο των μη προσβεβλημένων μητέρων όσο και των απογόνων τους δεν έδειξε σπογγώδη εγκεφαλοπάθεια ή PrP^{TSE}.
- (2) Ο ενδοεγκεφαλικός ενοφθαλμισμός ομογενοποιημένων μυικών ιστών δεν έχει μεταδώσει νόσο σε 1) πρωτεύοντα από άνθρωπο με sCJD· 2) σε ποντίκια ή βοοειδή από βοοειδές με ΣΕΒ· και 3) σε ποντίκια από αιγοπρόβατα με φυσικής αιτιολογίας ή πειραματική πρόκληση τρομώδους νόσου. Ωστόσο, παλαιότερες αναφορές περιγράφουν μεμονωμένες περιπτώσεις μετάδοσης από μυικό ιστό αίγας σε μυικό ιστό ινδικού χοιρίδιου και μια πιο πρόσφατη αναφορά περιγράφει μετάδοση από μυικό ιστό άγριου τύπου και διαγονιδιακών ποντικών, επειδή όμως αυτές οι μελέτες πραγματοποιήθηκαν με προσαρμοσμένα στελέχη ΣΕΒ, η συνάφειά τους με τη νόσο φυσικής αιτιολογίας παραμένει ακαθόριστη. Σε πρόσφατη έκθεση σχετικά με μια περίπτωση σε άνθρωπο, περιγράφεται ένας ασθενής με CJD με μυσσιτίδα (inclusion body myositis) με άφθονο PrP^{TSE} στο νεκρό μυ. Μετά από σκέψη, η επιτροπή επέλεξε ωστόσο να διατηρήσει το μυικό ιστό στην κατηγορία των ιστών «στους οποίους δεν έχει ανιχνευτεί μολυσματικότητα», έως ότου υπάρξουν περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τις φυσικές μολύνσεις χωρίς επιπλοκές.
- (3) Στα στοιχεία σχετικά με το ότι το γάλα δεν παρουσιάζει μολυσματικότητα περιλαμβάνονται οι επιδημιολογικές παρατηρήσεις σε χρόνο και χώρο από τις οποίες δεν διαπιστώνεται μετάδοση από τη μητέρα· οι κλινικές παρατηρήσεις σε περισσότερα από εκατό βοοειδή που θηλάζαν από μολυσμένες αγελάδες έδειξαν ότι δεν ανέπτυξαν ΣΕΒ· και πειραματικές παρατηρήσεις έδειξαν ότι το γάλα μολυσμένων αγελάδων δεν μετέδωσε τη νόσο όταν χορηγήθηκε ενδοεγκεφαλικά ή διά του στόματος σε ποντίκια. Είναι σε εξέλιξη πειράματα στα οποία μεγάλες ποσότητες γάλατος από πειραματικά μολυσμένες αγελάδες συγκεντρώνεται και ελέγχεται για την παρουσία PrP^{TSE}.
- (4) Μεμονωμένες περιπτώσεις μετάδοσης μολυσματικότητας CJD από αίμα ανθρώπινου οφθαλμού, πρωτογάλατος και ούρων δεν επιβεβαιώθηκαν ποτέ και θεωρούνται απίθανες.
- (5) Ένας τύπος PrP, που δεν είχε αναφερθεί ποτέ πριν και ονομάστηκε PrP^U, εντοπίστηκε στα ούρα ασθενών σποραδικών και οικογενών CJD, αλλά η σημασία του όσον αφορά τον κίνδυνο μετάδοσης δεν έχει προσδιοριστεί.

Ανακοίνωση για τη λήξη ορισμένων μέτρων αντιτάμπινγκ

(2004/C 24/04)

Μετά τη δημοσίευση ανακοίνωσης για την επικείμενη λήξη ισχύος των μέτρων ⁽¹⁾, για την οποία δεν λήφθηκε καμία αίτηση επανεξέτασης, η Επιτροπή κοινοποιεί ότι τα προαναφερόμενα μέτρα αντιτάμπινγκ πρόκειται να λήξουν σύντομα.

Η ανακοίνωση αυτή δημοσιεύεται σύμφωνα με το άρθρο 11 παράγραφος 2 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 384/96 του Συμβουλίου ⁽²⁾, της 22ας Δεκεμβρίου 1995 για την άμυνα κατά των εισαγωγών που αποτελούν αντικείμενο τάμπινγκ εκ μέρους χωρών μη μελών της Ευρωπαϊκής Κοινότητας.

Προϊόν	Χώρα καταγωγής ή εξαγωγής	Μέτρα	Παραπομπή	Ημερομηνία λήξης
Πεπτεσμένες ινοσανίδες	Βουλγαρία Εσθονία Λετονία Λιθουανία Πολωνία Ρωσία	Δασμός	Κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 194/1999 (ΕΕ L 22 της 29.1.1999, σ. 16) όπως τροποποιήθηκε για τελευταία φορά από τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 1899/2001 (ΕΕ L 261 της 29.9.2001, σ. 1)	29.1.2004
	Βουλγαρία Εσθονία Λιθουανία Πολωνία	Αναλήψεις υποχρεώσεων	Απόφαση 1999/71/ΕΚ (ΕΕ L 22 της 29.1.1999, σ. 71) όπως τροποποιήθηκε τελευταία από την απόφαση 2001/707/ΕΚ (ΕΕ L 261 της 29.9.2001, σ. 65)	

(1) ΕΕ C 100 της 26.4.2003, σ. 11.

(2) ΕΕ L 56 της 6.3.1996, σ. 1, όπως τροποποιήθηκε τελευταία από τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 1972/2002 του Συμβουλίου (ΕΕ L 305 της 7.11.2002, σ. 1).