

Pokyn ÚSKVBL/VYR-2/2003 v2

Požadavky na výrobu, kontrolu, předepisování a používání veterinárních autogenních vakcín v ČR

Platnost: 1.11.2003 (aktualizace legislativy 2008)

Úvod

Na základě novely zákona č. 79/1997 Sb., o léčivech, ve znění pozdějších předpisů a jeho prováděcích předpisů vydává ÚSKVBL podle § 12 odst. 2, písm. e) tohoto zákona upřesňující pokyn k požadavkům na výrobu, kontrolu, předepisování a používání veterinárních autogenních vakcín. Pokyn je vypracován na základě požadavků odborné veřejnosti a je určen především pro praktické veterinární lékaře, kteří předepisují a používají autogenní vakcíny a pro všechny výrobce veterinárních autogenních vakcín, pro které je závazný.

Cílem pokynu je definovat jednotná pravidla pro výrobu, kontrolu, předepisování a používání veterinárních autogenních vakcín tak, aby zabránila zneužívání veterinárních autogenních vakcín a umožnila účinnou kontrolu jejich používání.

1 Veterinární autogenní vakcína – definice, charakteristika

Dle zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech, ve znění pozdějších předpisů, § 2 odst. 1 písm. f) se **veterinární autogenní vakcínou rozumí inaktivovaný imunologický veterinární léčivý přípravek, který je vyrobený z patogenů a antigenů získaných ze zvířete nebo zvířat v chovu a který je použit pro léčbu zvířete nebo zvířat v tomto chovu a ve stejné lokalitě.**

Obecně nejsou vyráběny živé veterinární autogenní vakcíny. Nesmí být vyráběny veterinární autogenní vakcíny pro **koně** (vyhláška č. 229/2008 Sb., § 33, odst. 2).

2 Legislativní požadavky

Požadavky na veterinární autogenní vakcíny jsou stanoveny **zákonem č. 378/2007 Sb., o léčivech**, ve znění pozdějších předpisů, v § 71 a § 72. Zde jsou definovány základní požadavky na výrobu autogenních vakcín, jejich značení, uvádění do oběhu a používání, dále povinnosti výrobce, povinnosti ošetřujícího lékaře.

Podrobněji požadavky týkající se požadavků souvisejících s výrobou veterinárních autogenních vakcín uvádí **vyhláška č. 229/2008 Sb., Část šestá, § 32 a § 33**. Vyhláška definuje patogeny a antigeny, které mohou být používány při výrobě a způsob zacházení s nimi, stanovuje obsah oznámení výrobce před zahájením výroby, definuje požadavky na značení veterinárních autogenních vakcín, požadavky na kontrolu jakosti a propouštění veterinárních autogenních vakcín.

Ve vyhlášce **54/2008 Sb., ve znění pozdějších předpisů** jsou stanoveny náležitosti předpisu pro výrobu veterinární autogenní vakcíny.

3 Zásady při výrobě a používání veterinárních autogenních vakcín

Výroba a použití veterinární autogenní vakcíny by mělo být vždy řešením **mimořádné nálezové situace** v konkrétním stádě v dané lokalitě, avšak za předpokladu, že k řešení této situace **není k dispozici žádný registrovaný veterinární imunologický léčivý přípravek**. (zákon č. 378/2007 Sb., ve znění pozdějších předpisů, § 71 odst. 3), nebo **bylo-li prokázáno**, že použití registrovaného veterinárního léčivého přípravku v daném chovu **nevyřešilo** aktuální nálezovou situaci.

Výroba veterinární autogenní vakcíny může být zahájena **jen na základě „Předpisu pro výrobu veterinární autogenní vakcíny“** vystaveným ošetřujícím veterinárním lékařem. (zákon č. 378/2007 Sb., ve znění pozdějších předpisů, § 71 odst. 2).

Veterinární autogenní vakcíny jsou vždy **inaktivovány** (zákon č. 378/2007 Sb., ve znění pozdějších předpisů - § 2 odst. 1 písm. f)), nesmí být vyráběny pro **koně**. (vyhláška č. 229/2008 Sb., § 33 odst. 2).

Veterinární autogenní vakcíny jsou vyráběny **pouze a výhradně** z patogenů či antigenů, které byly **získány v konkrétním stádě v dané lokalitě** a pouze v tomto chovu a v této lokalitě může být veterinární autogenní vakcína použita. **Je nepřípustné do veterinární autogenní vakcíny přidávat jakékoli další patogeny či antigeny**. (zákon č. 378/2007 Sb., ve znění pozdějších předpisů, § 71 odst. 4).

Patogeny či antigeny získané v daném chovu a v dané lokalitě mohou být pro výrobu veterinárních autogenních vakcín použity **maximálně po dobu 6 měsíců od jejich odběru**. Po této době **musí být proveden nový odběr**, případně musí být ověřeno, že patogeny či antigeny získané při předchozím odběru stále odpovídají aktuální nakažové situaci. (Toto ověření zahrnuje odběr vzorku, izolaci etiologického agens, jeho typizaci a porovnání s předchozím nálezem). (zákon č. 378/2007 Sb., ve znění pozdějších předpisů, § 71 odst. 5).

Pro výrobu veterinárních autogenních vakcín, s výjimkou antigenů či patogenů získaných v daném chovu a dané lokalitě, lze používat jen takové vstupní suroviny, které **splňují požadavky na jakost** stanovené Evropským lékopisem, Českým lékopisem či lékopisem používaným úředně v členských státech Evropských společenství, nebo požadavkům na jakost stanoveným v upřesňujících pokynech ÚSKVBL. Každá šarže vstupní suroviny musí být do výroby písemně propuštěna oddělením kontroly kvality (QC) na základě splnění vstupních specifikací. (vyhláška č. 229/2008 Sb., § 33 odst. 1).

Doba použitelnosti veterinární autogenní vakcíny je **maximálně 6 měsíců** od data výroby. (vyhláška č. 229/2008 Sb., § 33 odst. 4, písm. c)).

Nesmí být používány veterinární autogenní vakcíny:

- o nichž tak rozhodl s ohledem na veterinární opatření v dané oblasti příslušný orgán veterinárního dozoru,
 - o kterých tak rozhodl ÚSKVBL,
 - se závadou v jakosti,
 - s prošlou dobou použitelnosti,
 - pokud byly uchovávány za jiných než stanovených podmínek.
- (zákon č. 378/2007 Sb., ve znění pozdějších předpisů, § 72 odst. 3).

4 Základní kroky přípravy a výroby veterinární autogenní vakcíny

4.1 Odběr vzorků, tkání infikovaných zvířat

- Diagnostika infekčního onemocnění u zvířete, ve stádě, vyloučení jiných faktorů.
- Vzorky musí být odebrány vždy v daném stádě v dané lokalitě, kde má být vyrobená veterinární autogenní vakcína použita.
- Odběr vzorku provádí ošetřující veterinární lékař, popřípadě ve spolupráci s dalšími odbornými pracovišti.
- Ošetřující veterinární lékař vyhotoví Předpis pro výrobu veterinární autogenní vakcíny, vzor Předpisu pro výrobu veterinární autogenní vakcíny je uveden v příloze č. 1 tohoto pokynu. Nakládání s veterinárním předpisem pro výrobu VAV definuje vyhláška č. 54/2008 Sb., ve znění pozdějších předpisů. Předpis pro výrobu veterinární autogenní vakcíny vystavuje příslušný ošetřující veterinární lékař ve třech vyhotoveních. Jedno

vyhotovení uchovává veterinární lékař, který předpis pro výrobu veterinární autogenní vakcíny předepsal, ostatní dvě vyhotovení předává výrobci veterinární autogenní vakcíny. Výrobce jedno vyhotovení předpisu pro výrobu veterinární autogenní vakcíny uchovává a jedno vyhotovení předává krajské veterinární správě (spolu s Oznámení o zahájení výroby), v jejímž obvodu působnosti bude veterinární autogenní vakcína použita.

4.2 Izolace a identifikace

- Izolaci a identifikaci vzorku provádí držitel Povolení k výrobě veterinárních léčivých přípravků – autogenních vakcín nebo jiné vhodné pracoviště, které má pro danou činnost akreditaci.

4.3 Zahájení výroby

- Vždy před zahájením výroby každé šarže veterinární autogenní vakcíny podává výrobce „**Oznámení o zahájení výroby veterinární autogenní vakcíny**“, oznámení se podává ÚSKVBL a Krajské veterinární správě místně příslušné dle lokality, kde má být veterinární autogenní vakcína použita. Formulář „Oznámení o zahájení výroby veterinární autogenní vakcíny“ je uveden v příloze č. 2 tohoto pokynu a je k dispozici na www.uskvbl.cz.
- V případě, že veterinární autogenní vakcína **je předepsána v rozporu** s požadavky na řešení **aktuální nálezové situace**, nebo v rozporu s **legislativními požadavky** či tímto pokynem, je použití veterinární autogenní vakcíny **zamítnuto**. Stanovisko ÚSKVBL nebo KVS o zamítnutí použití dané veterinární autogenní vakcíny je výrobci **zasláno faxem nejpozději do 3 pracovních dnů** ode dne obdržení Oznámení o zahájení výroby, současně je toto stanovisko zasláno poštou formou Rozhodnutí.

4.4 Kultivace, inaktivace

- Kultivaci a inaktivaci **provádí vždy** držitel Povolení k výrobě veterinárních léčiv – autogenních vakcín.
- Postupy inaktivace **musí být validovány**, vždy, když je to možné, musí splňovat požadavky lékopisu pro postupy inaktivace.

4.5 Homogenizace, přidání adjuvans, finalizace

- Klíčové výrobní kroky **provádí vždy** držitel Povolení k výrobě veterinárních léčiv – autogenních vakcín.
- **Kritické výrobní operace musí být validovány.**
- Plnění (resp. celý výrobní postup) **musí probíhat v podmínkách zajišťujících odpovídající jakost** produktu – tj. splňovat požadavky pro výrobu sterilních léčivých přípravků dle Pokynů pro správnou výrobní praxi, Doplněk 1.

4.6 Adjustace, značení

- Každá obalová jednotka na vnitřním, a je-li přítomen i na vnějším obalu a v příbalové informaci, musí být označena v souladu s vyhláškou č. 229/2008 Sb., § 33 odst. 4. **Musí být uvedeny následující údaje:**
 - a. Výrobce veterinární autogenní vakcíny,
 - b. **Název veterinární autogenní vakcíny a číslo šarže,**
 - c. **Datum použitelnosti veterinární autogenní vakcíny,**
 - d. Laboratoř, která provedla izolaci antigenů či patogenů,
 - e. Složení veterinární autogenní vakcíny,
 - f. Jméno a trvalé bydliště ošetřujícího veterinárního lékaře, který výrobu předepsal,

- g. **Indikace, dávka a způsob aplikace,**
 - h. **Druh a kategorii zvířat, u kterých má být veterinární autogenní vakcína použita,**
 - i. **Chov a lokalita, ze které byly získány antigeny či patogeny použité pro výrobu veterinární autogenní vakcíny,**
 - j. Upozornění, že vakcínu lze použít pouze ve stádě a v lokalitě, kde byly získány antigeny či patogeny, ze kterých byla veterinární autogenní vakcína vyrobena,
 - k. Upozornění, že vakcínu smí použít pouze ošetřující veterinární lékař, který veterinární autogenní vakcínu předepsal, **nebo jiný jím pověřený odborně způsobilý pracovník,**
 - l. **Upozornění „Veterinární autogenní vakcína – před použitím je nutné provést zkoušku snášenlivosti na cílových zvířatech!“,**
 - m. **Podmínky uchovávání,**
 - n. **Údaj „Pouze pro zvířata!“,**
 - o. Zvláštní upozornění, pokud jsou uvedena v předpisu pro výrobu veterinární autogenní vakcíny uvedená ošetřujícím veterinárním lékařem,
 - p. Upozornění pro zacházení s nespotřebovanou nebo nepoužitou veterinární autogenní vakcínou.
- V případě, že je vnitřní obal příliš malý, aby umožňoval uvedení všech údajů v dostatečně čitelné formě (velikost obalu 100 ml a menší), je možné veterinární autogenní vakcínu balit do vnějšího obalu a balení vybavit příbalovou informací, která bude obsahovat všechny výše uvedené údaje. **Na vnitřním i vnějším obalu však musejí být uvedeny údaje (tučně zvýrazněny) požadované v bodech b., c., g., h., i., l., m., n.**

4.7 Zkoušení

- Výrobce je povinen **před propuštěním každé šarže** veterinární autogenní vakcíny do oběhu provést:
 - **zkoušku na sterilitu dle lékopisu,**
 - **zkoušku bezpečnosti na cílových zvířatech dle lékopisu,**
 - další zkoušky, které jsou nezbytné pro zajištění jakosti produktu.
- Ošetřující veterinární lékař je povinen před hromadnou aplikací provést **zkoušku snášenlivosti** na dostatečném počtu zvířat daného chovu, pro které je vakcína určena. **Při výskytu nežádoucích účinků nelze veterinární autogenní vakcínu hromadně aplikovat.**

5 Výrobce veterinární autogenní vakcíny

Výrobce **musí být držitelem Povolení k výrobě veterinárních léčivých přípravků**, které zahrnuje výrobu veterinárních autogenních vakcín (kategorie 1.1. a 1.3.). (zákon č. 378/2007 Sb., ve znění pozdějších předpisů, § 62).

Žádost o vydání Povolení k výrobě veterinárních léčiv (pro budoucí výrobce autogenních vakcín, kteří nejsou držiteli Povolení k výrobě veterinárních léčivých přípravků) se podává na ÚSKVBL ve formě vyplněného formuláře „Žádost o povolení k výrobě veterinárních léčivých přípravků“, formulář je dostupný na www.uskvbl.cz.

Žádost o rozšíření Povolení k výrobě veterinárních léčiv o oblast autogenních vakcín (pro výrobce, kteří jsou držiteli Povolení k výrobě veterinárních léčivých přípravků) se podává na ÚSKVBL ve formě Formuláře „Žádost o změnu povolení k výrobě veterinárních léčivých přípravků“, formulář je dostupný na www.uskvbl.cz.

K žádosti je nezbytné doložit všechny požadované přílohy, bez úplné žádosti není možné výrobce zařadit do plánu inspekcí. Před vydáním povolení (nebo zamítnutím žádosti) je provedena inspekce na místě výroby veterinárních autogenních vakcín. Při splnění všech požadavků je vydáno Povolení k výrobě veterinárních léčivých přípravků – autogenních vakcín (podrobný postup povolování výroby je dostupný na www.uskvbl.cz).

Každý držitel Povolení k výrobě veterinárních léčivých přípravků je pod pravidelným dohledem ÚSKVBL. Minimálně jednou za dva roky je na místě výroby provedena inspekce dodržování požadavků SVP.

6 Povinnosti výrobce veterinární autogenní vakcíny

- Výroba veterinární autogenní vakcíny **může být zahájena pouze na základě předpisu ošetřujícího veterinárního lékaře**, který je podrobně seznámen se zdravotní problematikou zvířat a s chovatelskými podmínkami v příslušném chovu. Na základě **jednoho předpisu** pro výrobu veterinární autogenní vakcíny může být vyrobena **pouze jedna šarže**, předepsané množství je navýšeno o kontrolní a arbitrážní vzorky. (zákon č. 378/2007 Sb., ve znění pozdějších předpisů, § 71 odst. 2).
- Před zahájením výroby každé šarže veterinární autogenní vakcíny je držitel Povolení k výrobě **povinen zaslat** na ÚSKVBL a Krajskou veterinární správu, do jejíž působnosti spadá chov, v němž byly odebrány patogeny či antigeny a v němž bude daná šarže veterinární autogenní vakcíny použita, „**OZNÁMENÍ o zahájení výroby VAV**“. Formulář pro Oznámení o zahájení výroby je uveden v příloze č. 2 tohoto pokynu. (zákon č. 378/2007 Sb., ve znění pozdějších předpisů, § 71 odst. 6).
- Výrobce je **povinen při výrobě dodržovat požadavky správné výrobní praxe** pro danou lékovou formu, vyrábět veterinární autogenní vakcíny v souladu s platným Povolením k výrobě. (zákon č. 378/2007 Sb., ve znění pozdějších předpisů, § 64).
- Výrobce musí mít **vypracovánu předpisovou výrobní dokumentaci** (SOP, výrobní předpis) **pro každý typ veterinární autogenní vakcíny** (dle druhu adjuvans, způsobu aplikace apod.). Řízený výtisk této předpisové dokumentace musí být zaslán ÚSKVBL, výtisk musí být udržován stále aktuální, s průběžným doplňováním změn. (vyhláška č. 229/2008 Sb., § 22).
- V průběhu výroby je výrobce **povinen vést odpovídající dokumentaci** o výrobě, která umožňuje zpětné provedení rekonstrukce všech výrobních operací, **každá šarže autogenní vakcíny musí být písemně propuštěna do oběhu kvalifikovanou osobou** po ukončení všech nezbytných zkoušek při splnění výstupních specifikací. (vyhláška č. 229/2008 Sb., § 22; zákon č. 378/2007 Sb., ve znění pozdějších předpisů, § 66 odst. 3).
- Výrobní záznamová dokumentace (včetně předpisu pro výrobu veterinární autogenní vakcíny) musí být uchovávána v souladu s požadavky správné výrobní praxe. (vyhláška č. 229/2008 Sb., § 22).
- Výrobce je **povinen uchovávat referenční vzorky** všech vstupních surovin a vzorek každé šarže vyrobené autogenní vakcín za stanovených podmínek uchovávání, uchovávané množství musí umožnit provedení dvou kompletních analýz. Vzorky je nezbytné uchovávat alespoň **po dobu jednoho roku** od propuštění vakcíny do oběhu. (vyhláška č. 229/2008 Sb., § 24 odst. 4).
- Vyrobenou veterinární autogenní vakcínu může výrobce **dodat pouze ošetřujícímu veterinárnímu lékaři**, který výrobu autogenní vakcíny předepsal. (zákon č. 378/2007 Sb., ve znění pozdějších předpisů, § 71 odst. 2).

- Je povinen, nejpozději do 30 dnů od zjištění, hlásit ÚSKVBL veškerá podezření ze závad v jakosti veterinární autogenní vakcíny a veškerá podezření z výskytu nežádoucích účinků spojených s použitím autogenní vakcíny. (zákon č. 378/2007 Sb., ve znění pozdějších předpisů, § 72 odst. 4).

7 Povinnosti ošetřujícího veterinárního lékaře

- Ošetřující veterinární lékař **smí veterinární autogenní vakcínu použít jen v chovu a lokalitě, kde byly získány patogeny či antigeny** pro její výrobu. (zákon č. 378/2007 Sb., ve znění pozdějších předpisů, § 2 odst. 1 písm. f)).
- V případě indikace, pro kterou je k dispozici registrovaný veterinární léčivý přípravek, je povinností ošetřujícího veterinárního lékaře odborně zdůvodnit nezbytnost řešení situace pomocí veterinární autogenní vakcíny, a to formou **hlášení o nežádoucím účinku – neúčinnosti** registrovaného veterinárního léčivého přípravku na požadovaném formuláři (zveřejněn ve Věstníku ÚSKVBL č. 6/2003 a v časopisu Komory veterinárních lékařů).
- Před hromadnou aplikací je **povinen provést zkoušku snášenlivosti** na dostatečném počtu zvířat daného chovu, kde má být veterinární autogenní vakcína použita. **Při výskytu nežádoucího účinku nelze veterinární autogenních vakcínu hromadně aplikovat.** (zákon č. 378/2007 Sb., ve znění pozdějších předpisů, § 72 odst. 2).
- Ošetřující veterinární lékař je povinen, nejpozději do 15 dnů od zjištění, hlásit výrobcí autogenní vakcíny veškerá podezření ze závad v jakosti veterinární autogenní vakcíny a veškerá podezření z výskytu nežádoucích účinků spojených s použitím autogenní vakcíny. (zákon č. 378/2007 Sb., ve znění pozdějších předpisů, § 72 odst. 5).

8 Kontaktní místa

- ÚSKVBL (tel: +420 541210022-4, fax: +420 541212607)
 - posuzování oznámení o zahájení výroby VAV: MVDr. Josef Petráš
 - e-mail: petras@uskvbl.cz
 - posuzování správné výrobní praxe při výrobě VAV: MVDr. Pavel Psota
 - e-mail: psota@uskvbl.cz
 - farmakovigilance: MVDr. Jiří Bureš
 - e-mail: buress@uskvbl.cz
- Krajské veterinární správy (kontakty dle SVS ČR):
 - Městská veterinární správa v Praze
 - Adresa: Na Kozačce 3, 120 00 Praha 2
 - Tel: +420 222 522 126, fax: +420 224 254 134
 - E-mail: kvs@icsvscr.cz
 - KVS Středočeský kraj
 - Adresa: Černošská 1929, 256 38 Benešov
 - Tel: +420 317 742 033, fax: +420 317 742 037
 - E-mail: kvss@icsvscr.cz
 - KVS Jihočeský kraj
 - Adresa: Severní 9, 370 10 České Budějovice
 - Tel: +420 387 789 522, fax: +420 387 319 030
 - E-mail: kvsc@icsvscr.cz
 - KVS Plzeňský kraj
 - Adresa: Družstevní 13, 301 00 Plzeň
 - Tel: +420 377 333 820, fax: +420 377 333 829

- E-mail: kvsp@icsvscr.cz
- KVS Karlovarský kraj
 - Adresa: kpt. Jaroše 318/4, 360 06 Karlovy Vary
 - Tel: +420 353 449 026, fax: +420 353 565 615
 - E-mail: kvsk@icsvscr.cz
- KVS Ústecký kraj
 - Adresa: Sebužínská 38, 403 21 Ústí nad Labem - Brná
 - Tel: +420 475 501 011, fax: +420 475 501 011
 - E-mail: kvsu@icsvscr.cz
- KVS Liberecký kraj
 - Adresa: Ostašovská 521, 460 11 Liberec 11 – Růžodol 1
 - Tel: +420 485 246 691, fax: +420 482 713 149
 - E-mail: kvsl@icsvscr.cz
- KVS Královehradecký kraj
 - Adresa: Jana Černého 370, 503 41 Hradec Králové
 - Tel: +420 495 220 527, fax: +420 495 220 527
 - E-mail: kvsh@icsvscr.cz
- KVS Pardubický kraj
 - Adresa: Husova 1747, 530 03 Pardubice
 - Tel: +420 466 263 122, 466 263 131, fax: 466 263 101
 - E-mail: kvse@icsvscr.cz
- KVS Vysočina
 - Adresa: Rantířovská 22, 586 05 Jihlava
 - Tel: +420 567 301 873, fax: +420 567 331 636
 - E-mail: kvsj@icsvscr.cz
- KVS Jihomoravský kraj
 - Adresa: Palackého 174, 612 38 Brno
 - Tel: +420 541 594 472, fax: +420 541 594 471
 - E-mail: kvsb@icsvscr.cz
- KVS Olomoucký kraj
 - Adresa: třída Míru 101, 779 00 Olomouc
 - Tel: +420 585 413 425, fax: +420 585 428 467
 - E-mail: kvsm@icsvscr.cz
- KVS Zlínský kraj
 - Adresa: Lazy V. 654, 760 01 Zlín 1
 - Tel: +420 577 210 796, fax: +420 577 211 481
 - E-mail: kvsz@icsvscr.cz
- KVS Moravskoslezský kraj
 - Adresa: Na obvodu 51, 703 00 Ostrava – Vítkovice
 - Tel: +420 596 781 910, fax: +420 596 788 600
 - E-mail: kvst@icsvscr.cz

9 Přílohy

9.1 Veterinární předpis pro výrobu veterinární autogenní vakcíny

9.2 Oznámení o zahájení výroby veterinární autogenní vakcíny