

Informace k použití autologních kmenových buněk při léčbě zvířat na území České republiky

Platnost od: 1.9.2012
Platnost do: není omezeno
Mění a doplňuje: -
Zrušuje/nahrazuje: -

Obsah

1. Úvod
2. Cíl a rozsah
3. Odkazy a související dokumenty
4. Obecné požadavky při výrobě a používání autologních kmenových buněk
5. Podmínky a postupy opatrování tkání a buněk a odběr tkání a buněk
6. Zásady při výrobě autologních kmenových buněk
7. Zkoušení vstupních surovin, meziprojektu a konečného produktu
8. Distribuce a stažení
9. Farmakovigilance
10. Postup povolování činnosti a jejich změn

1. ÚVOD

V souvislosti s vědeckým rozvojem a trendem poměrně rychlého uplatnění výsledků výzkumu v oblasti moderních přípravků obsahujících tkáň a buňky v praktické humánní medicíně, vyvstala potřeba regulace použití těchto přípravků i ve veterinární sféře. Z tohoto důvodu ÚSKVBL (dále jen „Veterinární ústav“) stanovuje podmínky pro léčebné využití autologních kmenových buněk.

Autologní kmenové buňky spadají podle zákona č.378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech) mezi léčivé přípravky. Léčivým přípravkem se rozumí látka nebo kombinace látek, kterou lze použít u lidí nebo podat lidem, nebo použít u zvířat nebo podat zvířatům, a to buď za účelem obnovy, úpravy či ovlivnění fyziologických funkcí prostřednictvím farmakologického, imunologického nebo metabolického účinku, nebo stanovení lékařské diagnózy.

V humánní oblasti tuto problematiku legislativně ošetřuje také nařízení (ES) č.1394/2007 o léčivých přípravcích pro moderní terapie, kterým se současně mění směrnice č.2001/83/ES o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků a vyhláška č.228/2008 o registraci léčivých přípravků. Toto nařízení definuje 3 typy léčivých přípravků pro moderní terapii: přípravky pro somato-buněčnou terapii, genovou terapii a přípravky tkáňového inženýrství.

Ve veterinární oblasti se v současné době nacházíme v přechodné fázi a z důvodu praktického využití autologních kmenových buněk je nutné stanovit podmínky, za kterých je v indikovaných případech možné jejich použití při léčbě zvířat na území České republiky. Veterinárním ústavem navržené podmínky odrážejí nutnost regulace použití **autologních kmenových buněk** a současně mají pomáhat a podporovat výrobce v procesu aplikace poznatků výzkumu do praxe.

Základní definice pro potřeby tohoto pokynu:

Kmenové buňky jsou prekurzorové buňky, které nejsou terminálně diferencovány. Jejich dělením vznikají primárně další kmenové buňky, ale dle potřeb organismu dochází k diferenciaci na buňky se specializovanou funkcí (např. nervové buňky, červené krvinky, kožní buňky, chondrocyty apod.). Tuto vlastnost kmenových buněk lze využít k léčebným účelům, pro obnovení tkáně nebo orgánu postiženého onemocněním, poraněním nebo opotřebením.

Autologní kmenové buňky jsou kmenové buňky, které byly odebrány od jednoho konkrétního zvířete za účelem použití pro léčbu stejného jedince. Odebrané kmenové buňky lze k léčbě použít po jejich separaci nebo separované buňky upravit následnou in-vitro manipulací (např. kultivací).

2. CÍL A ROZSAH

Přípravky obsahující autologní kmenové buňky jsou řazeny mezi přípravky pro somato-buněčnou terapii nebo přípravky tkáňového inženýrství. Pro regulaci používání autologních kmenových buněk k léčebným účelům u zvířat, byly SVS ČR odsouhlaseny požadavky na výrobu, kontrolu, předepisování a používání autologních kmenových buněk ve stejném režimu, který je zaveden pro veterinární autogenní vakcíny. Pro tyto přípravky není tudíž prozatím požadována registrace. Pro výrobu takovýchto přípravků je však vyžadováno Povolení k výrobě veterinárních léčivých přípravků.

Cílem tohoto pokynu je stanovení současných požadavků na výrobu, kontrolu, předepisování a používání autologních kmenových buněk pro veterinární použití, s přihlédnutím na specifika tohoto produktu. Pokyn je vypracován na základě požadavků odborné veřejnosti a je určen především pro praktické veterinární lékaře, kteří předepisují a používají autologní kmenové buňky při léčbě zvířat a pro výrobce autologních kmenových buněk určených pro léčbu zvířat, pro které je závazný.

Používání autologních kmenových buněk pro léčbu zvířat v tomto režimu, který splňuje podmínky kvality a bezpečnosti, by mělo vést k získání zkušeností s použitím těchto přípravků, s cílem vhodně a správně navrhnout studii klinického hodnocení a prokázat účinnost těchto přípravků. Předpokladem je pozdější registrace uvedených přípravků.

3. ODKAZY A SOUVISEJÍCÍ DOKUMENTY

- Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů
- Vyhláška č. 229/2008 Sb., o výrobě a distribuci léčiv
- Vyhláška č. 54/2008 Sb., o způsobu předepisování léčivých přípravků, údajích uváděných na lékařském předpisu a o pravidlech používání lékařských předpisů
- Směrnice 2001/83/ES o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků
- Vyhláška č. 228/2008 Sb., o registraci léčivých přípravků (příloha č. 1 části IV. „Přípravky pro moderní terapii“)
- Nařízení evropského parlamentu a rady (ES) č. 1394/2007, o léčivých přípravcích pro moderní terapii a o změně směrnice 2001/83/ES a nařízení (ES)
- EMEA/CHMP/410869/2006 „Guideline on human cell-based medicinal products“
- EMA/CAT/571134/2009 „Reflection paper on stem cell-based medicinal products“

- Pokyny pro správnou výrobní praxi (volume IV of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union – EU Guidelines to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use)
- Vyhláška č. 422/2008 Sb., o stanovení bližších požadavků pro zajištění jakosti a bezpečnosti lidských tkání a buněk určených k použití u člověka
- Zákon č. 166/1999 Sb., o veterinární péči a o změně některých souvisejících zákonů
- Pokyn ÚSKVBL/INS/VYR-05/2006 Bližší pokyn k uchovávání retenčních vzorků veterinárních léčivých přípravků u výrobců v ČR
- Evropský lékopis (Ph.Eur.) a Český lékopis (ČL) v aktuálním znění

4. OBECNÉ POŽADAVKY PŘI VÝROBĚ A POUŽÍVÁNÍ AUTOLOGNÍCH KMENOVÝCH BUNĚK

- Výroba může být zahájena jen na základě předpisu příslušného ošetřujícího veterinárního lékaře (viz. Příloha č.1). Předpis vystavuje ošetřující veterinární lékař ve dvou vyhotoveních, jedno si ponechá a druhé vyhotovení předá výrobcí autologních kmenových buněk. Distribuce přípravku je možná pouze veterinárnímu lékaři uvedenému v tomto předpisu.
- Vždy před zahájením výroby každé šarže podává výrobce „Oznámení o zahájení výroby autologních kmenových buněk“ ÚSKVBL (viz. Příloha č. 2).
- Definice šarže – za účelem zajištění konzistence a dohledatelnosti musí být jasně definována šarže (velikost, počet buněčných pasáží atd.). U autologních přípravků je na vyrobený produkt nahlíženo jako na šarži přípravku (1 odběr = 1 šarže přípravku).
- Stanovení doby použitelnosti – na základě ověření zachování požadovaných vlastností typu produktu
- Značení – Každá obalová jednotka na vnitřním i na vnějším obalu (pokud je používán) a také v příbalové informaci musí obsahovat minimálně následující údaje:
 - název a adresa výrobce autologních kmenových buněk
 - **typ buněk a číslo šarže**
 - **léková forma a případně obsah podle hmotnosti, objemu, počtu dávek nebo počtu buněk, které přípravek obsahuje**
 - **datum ukončení doby použitelnosti**
 - úplné kvalitativní a kvantitativní složení přípravku, seznam pomocných látek včetně konzervačních systémů
 - jméno a trvalé bydliště ošetřujícího veterinárního lékaře, který výrobu předepsal
 - indikace, dávkování, způsob aplikace, délka trvání léčení
 - **identifikace zvířete, u kterého má být použit**
 - informaci „Pouze pro autologní použití“
 - podmínky uchovávání
 - upozornění, že je možné použití pouze veterinárním lékařem, který přípravek obsahující autologní kmenové buňky předepsal
 - upozornění pro zacházení s nespotřebovaným přípravkem

V případě, že je vnitřní obal příliš malý, aby umožňoval uvedení všech údajů v dostatečně čitelné formě (velikost obalu 50 ml a menší), je možné přípravek obsahující autologní kmenové buňky vybavit příbalovou informací, která bude obsahovat všechny výše uvedené údaje. Na vnitřním obalu však musí být uvedeny alespoň tučně zvýrazněné údaje.
- Nesmí být používány autologní kmenové buňky:

- o kterých rozhodl ÚSKVBL
- se závadou v jakosti
- s prošlou dobou použitelnosti
- pokud byly uchovávány za jiných než stanovených podmínek

5. PODMÍNKY A POSTUPY OPATŘOVÁNÍ TKÁNÍ A BUNĚK A ODBĚR TKÁNÍ A BUNĚK

- a. Minimalizace rizika kontaminace, identifikace dárce, sledovatelnost buněk
- b. Minimalizace rizik spojených s další manipulací s biologickým materiálem, za účelem zachování odpovídající jakosti a bezpečnosti buněk pro určený účel jejich použití.
- c. Postupy opatřování chrání ty vlastnosti tkání a buněk, které jsou nutné pro jejich konečné klinické použití, a současně je minimalizováno riziko mikrobiální kontaminace v průběhu procesu, zejména pokud tkáně a buňky nemohou být následně sterilizovány.
- d. Při odběru se používají sterilní, buď jednorázové nebo pravidelně udržované a sterilizované nástroje. Pokud se použijí nástroje pro opakované použití, zavádí se validovaný postup jejich čištění a sterilizace pro odstranění infekčních agens.
- e. Při odběru a předání buněk výrobci se zaznamenávají údaje identifikující dárce, popis a identifikace odebraných tkání a buněk, vzorků pro laboratorní vyšetření, datum, čas a místo odběru, osoby zajišťující odběr (splňující požadavky zákona o veterinární péči), odkaz na pracovní postup, záznamy o odchylkách, identifikace látek a roztoků, které přišly do styku s tkáněmi a buňkami při odběru, včetně jejich čísla šarže
- f. Po odběru se všechny získané tkáně a buňky balí způsobem, který minimalizuje riziko jejich kontaminace, náležitě se označí a skladují se při teplotách zachovávajících jejich požadované vlastnosti a biologickou funkci.

6. ZÁSADY PŘI VÝROBĚ AUTOLOGNÍCH KMENOVÝCH BUNĚK

Při výrobě autologních kmenových buněk se použijí zásady správné výrobní praxe dle Pokynů pro správnou výrobní praxi (volume IV of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union) a vyhlášky č. 229/2008 Sb., o výrobě a distribuci léčiv přiměřeně.

Zavedení systému jištění jakosti – organizační struktura, postupy řízení jakosti ve společnosti, dokumentovaný systém řízení jakosti.

Řízení rizik pro jakost je systematický proces pro hodnocení, kontrolu, komunikaci a přezkoumávání rizik pro jakost léčivých přípravků. Iniciální analýza rizika by měla být provedena na základě zhodnocení znalostí o produktu a jeho zamýšleném použití, na základě informací získaných v průběhu životního cyklu produktu by měla být dále aktualizována, měla by být zvažena všechna rizika mající vliv na kvalitu a bezpečnost přípravku.

Zapojené osoby - písemné stanovení povinností a odpovědností zapojených osob kvalifikovaných pro příslušné úkony, účast na školení.

Vybavení, materiály, produkty a výrobní postupy – navrženy a udržovány způsobem vhodným pro jejich určený účel; identifikují se vybavení, materiály a produkty kritické z hlediska vlivu na jakost a bezpečnost buněk, výrobní postupy se validují, kalibrují se a kvalifikují používaná zařízení a pravidelně se kontrolují.

Kritické parametry zpracování nebo skladování (teplota, tlak, počet částic, úroveň mikrobiální kontaminace) se monitorují; údržba, čištění, dezinfekce a sanitace se u kritického

vybavení provádějí pravidelně a zaznamenávají se; v písemných postupech se uvádí podrobná identifikace používaných materiálů a produktů, vypracují se specifikace kritických materiálů a produktů.

Důležité je zavedení systému prevence mikrobiální kontaminace a křížové kontaminace s jiným typem buněk během výrobního procesu.

Kritické postupy zpracování se validují tak, aby bylo prokázáno, že se tkáň a buňky nestanou klinicky neúčinnými nebo škodlivými pro příjemce. Tato validace může být založena, v případě zavedených osvědčených postupů zpracování, na zpětném hodnocení klinických výsledků u tkání a buněk zpracovaných příslušným zařízením a použitých při léčbě příjemce. Prokazuje se, že validovaný postup může být prováděn k tomu pověřenými osobami, v prostředí a s vybavením určenými k tomuto postupu tak, aby probíhal shodně a byly trvale dosahovány stanovené výsledky. V rámci validace výrobního procesu je nutné zohlednit potenciální variabilitu způsobenou zvířecími tkáněmi a buňkami.

Celý výrobní proces by měl být validován, v závislosti na charakteru přípravku a stanovených specifických parametrech. Pokud není možné provést validaci z důvodu malého množství přípravku, validace by měla být provedena se srovnatelným dostupným přípravkem. Všechny postupy se provádí v souladu se schválenými standardními operačními postupy.

Je-li uplatněn při zpracování postup mikrobiální inaktivace, je dokumentován a validován. Před zavedením jakékoliv významné změny při zpracování je změněný postup validován, postupy zpracování se pravidelně hodnotí, aby byly trvale dosahovány stanovené výsledky.

Součástí validace výrobního postupu má být i validace aseptického způsobu výroby, má zahrnout celý výrobní postup a používaná zařízení (laminární boxy, inkubátory, centrifugy, odběr vzorků pro mezioperační kontrolu). Má prokázat dodržení aseptických podmínek při přenášení meziprojektu mezi jednotlivými výrobními zónami – tzv. media fill validace, za použití vhodného růstového media jako náhrada produktu.

Některé výrobní postupy vyžadují práci s buněčnými bankami. Založení a vedení buněčných bank spadá do oblasti SVP. Zásady vedení buněčných bank specifikuje Ph. Eur. a ČL.

Prostory - prostory vhodné pro činnosti, které se v nich mají provádět. Výrobní prostory by měly být fyzicky odděleny od prostor, kde se provádí odběr materiálu. Pokud jsou buňky během zpracování vystaveny vlivu prostředí, probíhá tato činnost v prostředí s přesně stanovenou kvalitou a čistotou vzduchu, aby se minimalizovalo riziko kontaminace. Účinnost těchto opatření se validuje a sleduje. Pokud není stanoveno jinak a pokud jsou buňky vystaveny během zpracování vlivu prostředí, aniž by následně byly podrobeny procesu mikrobiální inaktivace, zajišťuje se kvalita vzduchu rovnocenná třídě čistoty A podle správné výrobní praxe pro léčivé přípravky, pokud jde o počty částic a počty mikrobiálních kolonií. Navazující prostředí pozadí je zvoleno tak, aby bylo vhodné pro zpracování příslušných buněk, odpovídá však minimálně třídě čistoty D, pokud jde o počet částic a počty mikrobiálních kolonií.

Méně přísné nároky na prostředí jsou přijatelné v případě:

- že se použije validovaný postup mikrobiální inaktivace nebo validovaný postup terminální sterilizace
- pokud se prokáže, že vystavení buněk prostředí třídy čistoty A má nepříznivý dopad na požadované vlastnosti buněk

Pro skladování se definují podmínky skladování, pro každý typ podmínek skladování se určí maximální doba skladování, kritické parametry se kontrolují a zaznamenávají, aby se prokázalo, že jsou stanovené podmínky dodržovány. Zajišťují se skladovací zařízení (včetně příjmu vstupních surovin i skladování finálního výrobku) pro tkáně a buňky umístěné v karanténě, propuštěné, zamítnuté. Při skladování je nutné zabránit záměně a křížové kontaminaci.

Dokumentace – jasně vymezená a efektivní předpisová i záznamová dokumentace. Systém dokumentace musí zaručovat, že všechny činnosti od opatřování po distribuci a zabezpečení jakosti budou prováděny standardně, a že všechny kroky těchto činností budou sledovatelné. Postupem řízení vnitřních předpisů se zajistí jejich schvalování a pravidelné přezkoumávání. Při přípravě vnitřních předpisů se přihlíží ke specifickým vlastnostem a účelu použití.

Vnitřní předpisy zahrnují zejména:

- standardní pracovní postupy
- formuláře pro záznamy
- záznamy čitelné a nesmazatelné
- specifikace (tkání, buněk, kritických materiálů, produktů). Specifikace se vypracuje pro každý tkáňový a buněčný přípravek a každý typ jeho balení, pokud se údaje liší. Specifikace finálního tkáňového a buněčného přípravku obsahuje zejména údaje o (jsou – li příslušné údaje použitelné):
 - a. typu tkání a buněk, velikost balení
 - b. původu tkání a buněk
 - c. kvantitativní a kvalitativní údaje o složkách v balení
 - d. primárním obalu tkáňového a buněčného přípravku včetně specifikace materiálu a způsobu uzavření obalu
 - e. kontrolách, které se provádějí pro zajištění jakosti, bezpečnosti účinnosti, od opatřování tkání a buněk až po jejich propouštění, včetně použitého vzorku
 - f. podmínkách skladování a době použitelnosti
 - g. způsobu použití
 - h. značení konečného balení

Veškeré záznamy, včetně primárních údajů, které jsou důležité pro jakost a bezpečnost, se uchovávají tak, aby k nim byl zajištěn přístup alespoň po dobu 5 let od data ukončení doby použitelnosti výrobku.

Přezkoumání jakosti – vytvoří se systém vlastní kontroly. Vnitřní inspekce se provádí opakovaně, aby se prověřil soulad s vnitřními předpisy a požadavky SVP. Zjištění a opatření se dokumentují. Všechny odchylky související s jakostí a bezpečností se vyšetřují a dokumentují. Zavedou se postupy pro přezkoumání výkonnosti systému řízení jakosti, aby se zajistilo systematické zlepšování.

7. ZKOUŠENÍ VSTUPNÍCH SUROVIN, MEZIPRODUKTU A KONEČNÉHO PRODUKTU

Kontrola výchozích surovin

Obecné informace o léčivé látce

Kontrola typu, původu a fyziologické funkce buněk a tkání. Doloží se podrobnosti o odběru buněk, skladování a transportu před dalším zpracováním.

Rozsah hodnocení vstupního biologického materiálu musí zohlednit, že výroba produktu většinou nezahrnuje purifikační a inaktivační kroky a ani terminální sterilizaci nebo sterilní filtraci produktu.

Rozsah testování autologních kmenových buněk může být vzhledem k původu a použití omezen. Musí být zaveden odůvodněný režim testování zohledňující autologní použití produktu. Kultivaci buněk je možné provádět do takového počtu pasáží, pro který je prokázáno, alespoň na základě literárních údajů, že nedochází ke změně vlastností kultivovaných buněk (sledování karyotypu, imunofenotypizace apod.).

Pomocné látky – používané pomocné látky by měly být lékopisné kvality. Předloží se informace o použití jakýchkoli dalších surovin (např. cytokiny, růstové faktory, kultivační média) nebo o možných pomocných produktech a zdravotnických prostředcích (např. separátory buněk, matrice, vlákna, kuličky) s ohledem na jejich funkci a riziko přítomnosti infekčních agens. Měla by být zajištěna jejich sterilita, nepřítomnost kontaminujících agens. Hodnotí se vliv pomocných látek na kvalitu a bezpečnost konečného léčebného přípravku.

Musí být předložena dokumentace prokazující, že séra a jiné suroviny pocházející z druhů zvířat relevantních pro přenos TSE jsou v souladu s požadavky Pokynu pro minimalizaci rizika přenosu agens zvířecí spongiformní encephalopatie prostřednictvím humánních a veterinárních přípravků, jakož i s požadavky Evropského lékopisu.

Použití antibiotik v postupu výroby přípravku musí být normálně omezeno na tekutiny pro buněčnou kultivaci a ostatní média (použitá např. při odběru vzorku). Pro tyto účely nesmí být použita současně více než 3 antibiotika. Penicilin a streptomycin se nepovolují pro přípravky k parenterální aplikaci. Jestliže použítá antibiotika nejsou doporučena pro použití u cílového druhu zvířat musí být u nich prokázáno, že nemají škodlivý účinek na použití u cílového druhu. Antibiotika nesmí být přidávána k finálnímu přípravku.

Vnitřní obal a uzavírací systém

Jsou doloženy informace k typu vnitřního obalu a uzávěru, k procesu sterilizace a také údaje dokládající kompatibilitu obalu s konečným přípravkem a údaje o způsobu zajištění těsnosti obalů.

Kontrolní zkoušky u meziprojektu

Výrobní proces má být kontrolován zejména v kritických krocích výroby. Jsou popsány prováděné zkoušky, např. stanovení počtu buněk, životnost, sterilita, konzistence konečného výrobku. Pokud je meziprojekt skladován, je nutná validace podmínek a doby jeho skladování.

Kontrolní zkoušky konečného přípravku

S ohledem na vývoj rutinních kontrolních zkoušek aktivní látky a konečného produktu by měl být konečný přípravek dobře charakterizován. Měly by být sledovány následující parametry:

Identita buněčné složky – stanovení fenotypu nebo jiných markerů.

Buněčná čistota – měly by být definovány další buňky, které mohou být součástí konečného přípravku a stanoven limitní parametr.

Životnost a celkový počet buněk

Nečistoty – měly by být identifikovány případné zněčišťující látky, které se mohou během výroby dostat do finálního produktu. Pro kritické látky by měla být výrobcem stanovena kritéria přijatelnosti, za účelem vyloučení jejich škodlivého účinku na zdraví zvířat.

Sterilita

Bakteriální endotoxiny – je-li podáváný objem jedné dávky 15 ml nebo větší a odpovídá dávce 0,2 ml nebo větší na kilogram hmotnosti, přípravek vyhovuje zkoušce na bakteriální endotoxiny nebo zkoušce na pyrogenní látky.

Prokazování aseptičnosti výrobního procesu není omezeno jen na zkoušku sterility finálního produktu, pokud je to aplikovatelné je třeba se zaměřit i na odběr mezioperačních vzorků na sterilitu (např. při výměně živného média). Obvykle je volena alternativní lékopisná metoda při použití zkoušky na sterilitu finálního produktu. Omezená možnost testování přípravku způsobená charakterem přípravku a nedostatkem materiálu musí být vyvážena validací výrobního procesu.

Pro produkty s krátkou dobou použitelnosti, u kterých je nutné certifikovat šarži před ukončením všech zkoušek finálního produktu (např. test sterility), musí být zavedena vhodná kontrolní strategie, která je založená na důkladné znalosti produktu a procesu a bere v úvahu kontroly spojené se vstupními materiály. Musí být zajištěno pravidelné hodnocení účinnosti systému jistění jakosti, včetně uchovávání záznamů způsobem umožňujícím vyhodnocování trendů. Musí být zvážena možnost použití alternativních metod s ohledem na krátkou dobu použitelnosti přípravku.

Postup propouštění přípravků může být proveden ve dvou nebo více stupních – před a po dokončení všech zkoušek finálního produktu:

- zhodnocení záznamů o výrobě šarže a výsledků monitoringu prostředí (pokud je aplikovatelné), které by měly zahrnovat výrobní podmínky, odchylky od výrobních postupů, dostupné výsledky zkoušek a podmíněně propuštění šarže kvalifikovanou osobou
- hodnocení konečných výsledků zkoušek a jiných informací dostupných před konečnou certifikací produktu kvalifikovanou osobou
- měl by být zaveden postup definující opatření v případě zjištění výsledků mimo specifikace po uvolnění produktu. Takové případy by měly být prošetřeny a měla by být stanovena nápravná a preventivní opatření zabraňující opětovnému výskytu. Tato opatření by měla být zaznamenána

Po předchozím schválení kompetentní autoritou je možné přistoupit k tomuto parametrickému propouštění přípravku s retrospektivním hodnocením výsledků zkoušek, z důvodu případné nutnosti bezprostřední aplikace buněk a tudíž nemožnosti včasného provedení některé ze zkoušek dostupnou metodou, aniž by došlo časovou prodlevou k negativnímu ovlivnění vlastností buněk.

Stabilita – Kde je to relevantní, měl být zaveden program průběžného monitoringu stability produktu.

Uchovávání vzorků – kde je relevantní, je výrobce povinen uchovávat retenční a referenční vzorky a to v souladu s Doplňkem 19 Pokynů pro SVP a Pokynem ÚSKVBL/INS/VYR-05/2006 Bližší pokyn k uchovávání retenčních vzorků veterinárních léčivých přípravků u výrobců v ČR. Pokud to neumožňuje povaha přípravku či vyrobené množství je třeba tuto skutečnost náležitým způsobem písemně odůvodnit.

8. DISTRIBUCE A STAŽENÍ

Autologní kmenové buňky se vyrábějí a dodávají ošetřujícímu veterinárnímu lékaři na základě jím vystaveného předpisu.

Definují se kritické podmínky přepravy, aby byly zachovány požadované vlastnosti tkání a buněk.

Výrobce zavede účinný systém pro zajištění neprodlené informovanosti odběratele a ÚSKVBL v případě zjištění závady v jakosti přípravku.

Zavede se dokumentovaný systém pro evidování a posuzování stížností a reklamací týkajících se jakosti přípravku.

9. FARMAKOVIGILANCE

Výrobce je povinen hlásit ÚSKVBL nejpozději do 30 dnů od obdržení informace podezření na závadu v jakosti nebo podezření z výskytu nežádoucích účinků spojených s použitím jím vyrobeného přípravku.

10. POSTUP POVOLOVÁNÍ ČINNOSTI A JEJICH ZMĚN

Výrobce musí být držitelem Povolení k výrobě veterinárních léčivých přípravků, které zahrnuje výrobu přípravků pro buněčnou terapii (kategorie 1.3.1.3., 1.3.1.6, 1.1.1.4). V §62-66 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech jsou definovány podmínky výroby léčivých přípravků, povolování výroby léčivých přípravků, povinnosti výrobce léčivých přípravků, odborné předpoklady kvalifikované osoby výrobce léčivých přípravků, povinnosti kvalifikované osoby výrobce léčivých přípravků. Pro výrobu autologních kmenových buněk platí ustanovení §62-66 pro výrobu léčivých přípravků obdobně.

Žádost o vydání Povolení k výrobě veterinárních léčiv se podává na ÚSKVBL ve formě vyplněného formuláře „Žádost o 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. Při splnění všech požadavků je vydáno Povolení k výrobě veterinárních léčivých přípravků (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.

Jakékoli změny oproti podmínkám Povolení k výrobě veterinárních léčivých přípravků je třeba předem oznámit ÚSKVBL formou žádosti o změnu povolení k výrobě veterinárních léčivých přípravků.

Současně s doložením žádosti o povolení k výrobě je vhodné dodat také:

- zprávu o vývoji tkáňového a buněčného přípravku a odůvodnění použitých postupů, materiálů a parametrů – případný odkaz na dostupnou literaturu nebo obdobný přípravek.