

# VYR-32 DOPLNĚK 14 verze 1 POKYNY PRO SPRÁVNOU VÝROBNÍ PRAXI - VÝROBA LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ POCHÁZEJÍCÍCH Z LIDSKÉ KRVE NEBO PLAZMY

Tento pokyn je překladem The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4, EU Guidelines to Good Manufacturing Practice, Annex 14, Manufacture of Medicinal Products Derived from Human Blood or Plasma, ve znění platném k **30.11.2011**. Kde je to vhodné, byly doplněny odkazy na českou legislativu.

Tento pokyn nahrazuje pokyn VYR-32 Doplněk 14.

**Právní základ pro vydávání podrobných pokynů:** Článek 47 směrnice 2001/83/ES o kodexu společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků pro humánní použití a článek 51 směrnice 2001/82/ES o kodexu Společenství týkajícím se veterinárních léčivých přípravků. Tento dokument poskytuje návod pro výklad zásad a pokynů pro správnou výrobní praxi (SVP) pro léčivé přípravky podle směrnice 2003/94/ES pro léčivé přípravky pro humánní použití a směrnice 91/412/EHS pro veterinární použití.

**Stav dokumentu:** revize 1

**Důvody pro změny:** K revizi Doplněku došlo vzhledem k přijetí Směrnice 2002/98/ES a příslušných prováděcích předpisů, kterými byly stanoveny standardy jakosti a bezpečnosti pro odběr a vyšetření lidské krve a krevních složek pro veškerá použití, včetně výroby léčivých přípravků.

## Obsah

### Slovník

1. Rozsah
2. Zásady
3. Management jakosti
4. Sledovatelnost a poodběrová opatření
5. Prostory a zařízení
6. Výroba
7. Kontrola jakosti
8. Propouštění meziproductů a konečných přípravků
9. Uchovávání vzorků směsi plazmy
10. Likvidace odpadu

### Slovník

#### **Krev (Blood)**

Krev, jak je definována ve Směrnici 2002/98/ES (čl. 3a), znamená plnou krev odebranou jednomu dárci a zpracovanou buď pro transfuzi, nebo pro další výrobu.<sup>1</sup>

#### **Krevní složka (Blood component)**

Krevní složkou, jak je definována ve Směrnici 2002/98/ES (čl. 3b), se rozumí léčebná složka krve (červené krvinky, bílé krvinky, krevní destičky, plazma), která může být připravena různými metodami.<sup>2</sup>

#### **Transfuzní zařízení (Blood establishment)**

Transfuzním zařízením, jak je definováno ve Směrnici 2002/98/ES (čl. 3e), se rozumí jakékoliv zařízení nebo subjekt, které odpovídá za všechny aspekty odběru a vyšetření lidské krve nebo krevních složek, bez ohledu na jejich zamýšlený účel, a za jejich zpracování, skladování a distribuci, jsou-li určeny pro transfuzi. Tato definice se nevztahuje na nemocniční krevní banky, ovšem má se za to, že zahrnuje i aferetická centra.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Vyhláška č. 143/2008 Sb., o stanovení bližších požadavků pro zajištění jakosti a bezpečnosti lidské krve a jejích složek (vyhláška o lidské krvi), ve znění pozdějších předpisů (dále jen „vyhláška o lidské krvi“), § 2 písm. a): Krví a její složkou se pro účely této vyhlášky rozumí plná lidská krev a složka krve, zejména erytrocyty, trombocyty, granulocyty, plazma, získané od dárce a zpracované pro transfuzi nebo jako surovina pro další výrobu různými metodami, např. odstředění a filtrace.

<sup>2</sup> Vyhláška o lidské krvi, § 2 písm. a): Krví a její složkou se pro účely této vyhlášky rozumí plná lidská krev a složka krve, zejména erytrocyty, trombocyty, granulocyty, plazma, získané od dárce a zpracované pro transfuzi nebo jako surovina pro další výrobu různými metodami, např. odstředění a filtrace.

<sup>3</sup> Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů (dále jen „zákon o léčivech“), § 4 odst. 6: Zařízením transfuzní služby se rozumí zdravotnické zařízení, ve kterém se provádí odběr a vyšetření lidské krve nebo jejích složek, pokud jsou určeny pro transfuzi nebo zpracování za jakýmkoli účelem, a ve kterém se dále provádí

### **Přípravky z krve (Blood products)**

Přípravkem z krve, jak je definován ve Směrnici 2002/98/ES (čl. 3c), se rozumí jakýkoli léčivý přípravek pocházející z lidské krve nebo plazmy.

### **Frakcionace, frakcionační zařízení (Fractionation, fractionation plant)**

Frakcionace je výrobní proces probíhající ve frakcionačním zařízení, během něhož se různými fyzikálními a chemickými metodami, např. srážením, chromatografií, oddělují/čistí složky plazmy.

### **Pokyny pro správnou praxi (Good practice guidelines)**

Pokyny pro správnou praxi poskytují výklad standardů a specifikací Společenství, jež jsou definovány pro systémy jakosti v transfuzních zařízeních a stanoveny v příloze Směrnice 2005/62/ES.<sup>4</sup>

### **Léčivé přípravky pocházející z lidské krve nebo lidské plasmy (Medicinal products derived from human blood or human plasma)**

Léčivými přípravky pocházejícími z lidské krve nebo lidské plasmy, jež jsou definovány ve Směrnici 2001/83/ES (čl. 1 odst. 10), se rozumí léčivé přípravky založené na krevních složkách, průmyslově vyráběné veřejnými nebo soukromými zařízeními.<sup>5</sup>

### **Plazma pro frakcionaci (plasma for fractionation)**

Plazma pro frakcionaci je tekutá část lidské krve zbývající po oddělení buněčných elementů z krve odebrané do obalu s antikoagulačním roztokem nebo oddělená průběžnou filtrací nebo odstředováním nesrážlivé krve během plazmaferézy. Je určena k výrobě přípravků z plazmy, zejména albuminu, koagulačních faktorů a imunoglobulinů lidského původu, a specifikována v monografii Evropského lékopisu (Ph. Eur.) „Human plasma for fractionation“ (0853).

### **Základní dokument o plazmě (Plasma Master File – PMF)**

Základní dokument o plazmě, jak je uveden ve Směrnici 2001/83/ES (Příloha č. 1, Část III, čl. 1.1.a), je samostatný dokument oddělený od registrační dokumentace, který poskytuje veškeré podrobné informace o vlastnostech veškeré lidské plazmy použité jako výchozí materiál a/nebo surovina pro výrobu subfrakcí či mezioperačních frakcí, složek pomocných látek a účinné látky či účinných látek, které jsou součástí léčivých přípravků nebo zdravotnických prostředků.<sup>6</sup>

### **Zpracování (Processing)**

Podle terminologie Směrnice 2005/62/ES se „zpracováním rozumí jakýkoli krok v přípravě krevních složek, který je proveden mezi odběrem krve a výdejem krevní složky“, např. separace a zmrazení krevních složek. V tomto doplňku se navíc zpracování odkazuje na ty operace prováděné v transfuzním zařízení, které jsou konkrétně spojeny s plazmou určenou k frakcionaci.

### **Kvalifikovaná osoba (Qualified Person – QP)**

Kvalifikovanou osobou se rozumí osoba uvedená ve Směrnici 2001/83/ES (čl. 48).<sup>7</sup>

### **Odpovědná osoba (Responsible Person – RP)**

Odpovědnou osobou se rozumí osoba uvedená ve Směrnici 2002/98/ES (čl. 9).<sup>8</sup>

### **Program smluvní frakcionace se třetími zeměmi**

Jde o smluvní frakcionaci ve frakcionačním zařízení provozovatele/výrobce v EU/EHP, při níž se používají výchozí suroviny ze třetích zemí a vyrobené přípravky nejsou určeny pro trh EU/EHP.

## **1. Rozsah**

---

zpracování lidské krve nebo jejích složek za účelem získání transfuzních přípravků nebo surovin pro další výrobu léčivých přípravků, včetně kontroly a propouštění, dále jejich skladování a distribuce. Za zařízení transfuzní služby se nepovažuje krevní banka.

<sup>4</sup> V době vydání tohoto doplňku Evropská komise stále pokyny pro správnou praxi nepřijala.

<sup>5</sup> Zákon o léčivech, § 2 odst. 1 písm. l): krevní deriváty, kterými se rozumějí průmyslově vyráběné léčivé přípravky pocházející z lidské krve nebo lidské plazmy; krevní deriváty zahrnují zejména albumin, koagulační faktory a imunoglobuliny lidského původu.

<sup>6</sup> Vyhláška č. 228/2008 Sb., o registraci léčivých přípravků, ve znění pozdějších předpisů, příloha 1, část III, bod 1.1

<sup>7</sup> Zákon o léčivech, § 64 písm. a)

<sup>8</sup> Zákon o léčivech, §67 odst. 4 písm. a): Provozovatel zařízení transfuzní služby je povinen zajistit služby kvalifikované osoby transfuzní služby podle odstavců 6 a 7. Kvůli přehlednosti textu je v Doplňku 14 používán termín „odpovědná osoba“.

1.1. Ustanovení tohoto doplňku platí pro léčivé přípravky pocházející z lidské krve nebo z lidské plazmy, jež byla frakcionována v EU/EHP nebo do EU/EHP dovezena. Doplněk se také vztahuje na výchozí surovinu (např. lidskou plazmu) pro výrobu těchto přípravků. Za podmínek stanovených ve Směrnici 2003/63/ES se dané požadavky vztahují také na stabilní deriváty lidské krve nebo lidské plazmy (např. albumin), které jsou součástí zdravotnických prostředků.

1.2. Tento doplněk definuje konkrétní požadavky správné výrobní praxe (SVP) pro zpracování, skladování a převoz lidské plazmy užitý pro frakcionaci a pro výrobu léčivých přípravků pocházejících z lidské krve nebo lidské plazmy.

1.3. Tento doplněk stanovuje konkrétní úpravu případů, kdy se výchozí surovina dováží ze třetích zemí, a konkrétní úpravu programů smluvní frakcionace pro třetí země.

1.4. Tento doplněk se nevztahuje na krevní složky určené k transfuzi.

## **2. Zásady**

2.1. Léčivé přípravky pocházející z lidské krve nebo z lidské plazmy (a jejich léčivé látky, které se užívají jako výchozí suroviny) musejí splňovat zásady a pokyny správné výrobní praxe (jež jsou stanoveny ve Směrnici Komise 2003/94/EU a v Pokynech EU pro SVP zveřejněných Evropskou komisí) a dále podmínky příslušné registrace (Směrnice 2001/83/ES, čl. 46, 51). Považují se za biologické léčivé přípravky a mezi výchozí suroviny patří i biologické látky, např. lidské buňky nebo tekutiny (včetně krve nebo plazmy) (Směrnice 2001/83/ES, příloha 1, Část I, čl. 3.2.1.1.b). Některé zvláštní vlastnosti vyplývají z biologické povahy výchozí suroviny. Výchozí surovina může být například kontaminována patogeny, zejména viry. Jakost a bezpečnost těchto přípravků se tudíž zakládá na kontrole výchozích surovin a jejich původu a dále na následných výrobních postupech, včetně vyšetření infekčních markerů, odstraňování virů a jejich inaktivaci.

2.2. Léčivé látky užívané jako výchozí suroviny pro léčivé přípravky musí v zásadě splňovat zásady a pokyny správné výrobní praxe (viz odst. 2.1.). U výchozích surovin pocházejících z lidské krve a lidské plazmy se musí splnit požadavky kladené na odběr a vyšetření ve Směrnici 2002/98/ES. Odběr a vyšetření musí být provedeno v souladu s příslušným systémem jakosti, jehož standardy a specifikace jsou definovány v příloze Směrnice 2005/62/ES a vyloženy v Pokynech pro správnou praxi, na něž se odkazuje v článku 2 odst. 2 Směrnice 2005/62/ES. Dále platí požadavky Směrnice 2005/61/ES o sledovatelnosti a o oznamování závažných nežádoucích reakcí a závažných nežádoucích událostí od dárce až po příjemce. Dále se musí postupovat podle monografií Evropského lékopisu (Směrnice 2001/83/ES, příloha č. 1, Část III, odst. 1.1.b).

2.3. Výchozí suroviny pro výrobu léčivých přípravků pocházejících z lidské krve nebo lidské plazmy, které byly dovezeny ze třetích zemí a které jsou určeny k použití nebo distribuci v EU/EHP, musí splňovat standardy, jež jsou rovnocenné standardům a specifikacím Společenství vztahujícím se k systému jakosti pro transfuzní zařízení podle Směrnice Komise 2005/62/ES (preambule 9, čl. 2 odst. 3), k požadavkům na sledovatelnost a oznamování závažných nežádoucích reakcí a závažných nežádoucích událostí podle Směrnice Komise 2005/61/ES (preambule 5, čl. 7) a technickým požadavkům na krev a krevní složky podle Směrnice Komise 2004/33/ES (preambule 4, bod 2.3 přílohy V).

2.4. V případě programů smluvní frakcionace se třetími zeměmi musí výchozí suroviny dovezené ze třetích zemí splňovat kvalitativní a bezpečnostní požadavky stanovené ve Směrnici 2002/98/ES a v příloze V Směrnice 2004/33/ES. Činnosti prováděné v rámci EU/EHP musí v plném rozsahu splňovat SVP. V úvahu se mají vzít standardy a specifikace Společenství vztahující se k systému jakosti pro transfuzní zařízení podle Směrnice Komise 2005/62/ES, požadavky na sledovatelnost a oznamování závažných nežádoucích reakcí a závažných nežádoucích událostí podle Směrnice Komise 2005/61/ES, jakož i příslušné pokyny a doporučení WHO, jež jsou uvedeny v doplňku.

2.5. Pro všechny následné kroky po odběru a vyšetření (např. zpracování (včetně separace), zmrazování, skladování a přeprava k výrobci) platí požadavky Směrnice 2001/83/ES, a tyto kroky tudíž musí splňovat zásady a pokyny správné výrobní praxe. Běžně se tyto činnosti provádějí na odpovědnost kvalifikované osoby subjektu s povolením k výrobě. Pokud se však konkrétní kroky zpracování plazmy určené k frakcionaci provádějí v transfuzním zařízení, jmenování kvalifikované osoby nemusí být vzhledem k přítomnosti a odpovědnosti odpovědné osoby přiměřené. K řešení této konkrétní situace a k zajištění toho, že právní odpovědnosti kvalifikované osoby jsou řádně stanoveny, má frakcionační zařízení/výrobce uzavřít s transfuzním zařízením smlouvu v souladu s kapitolou 7 Pokynů SVP, jež bude definovat rozdělení odpovědnosti a stanoví podrobné požadavky s cílem zajistit jejich dodržování. Odpovědná osoba transfuzního zařízení a kvalifikovaná osoba frakcionačního zařízení/výrobce (viz odst. 3.5) se mají do přípravy této smlouvy zapojit. Kvalifikovaná osoba má zajistit, aby byly provedeny audity, které potvrdí, že

transfuzní zařízení plní ustanovení smlouvy.

2.6. Konkrétní požadavky na dokumentaci a další opatření ohledně výchozích surovin pro léčivé přípravky pocházející z lidské plazmy jsou definovány v Základním dokumentu o plazmě.

### 3. Management jakosti

3.1. Management jakosti se má uplatňovat ve všech fázích od výběru dárců až po dodání hotového přípravku. Úprava sledovatelnosti až po dodání plazmy do frakcionačního zařízení včetně je obsažena ve Směrnici 2005/61/ES a úprava všech fází odběru a vyšetření lidské krve a lidské plazmy určené k výrobě léčivých přípravků je obsažena ve Směrnici 2005/62/ES.

3.2. Krev nebo plazma použité jako výchozí surovina pro výrobu léčivých přípravků musí být odebírány transfuzním zařízením a být testovány v laboratořích, které uplatňují systémy jakosti v souladu se směrnicí 2005/62/ES, jsou povoleny příslušným národním orgánem a jsou předmětem pravidelné kontroly ve smyslu směrnice 2002/98/ES. Výrobce je povinen nahlásit programy smluvní frakcionace se třetími zeměmi příslušnému orgánu EU v souladu s ustanoveními Směrnice 2001/83/ES.

3.3. Dováží-li se plazma ze třetích zemí, má být nakupována výhradně od schválených dodavatelů (např. transfuzních zařízení, včetně externích skladů). Dodavatelé mají být jmenováni ve specifikacích pro výchozí suroviny, jež jsou stanoveny frakcionačním zařízením/výrobce, a mají být schváleni (akceptováni) příslušným orgánem EU/EHP (např. na základě kontroly) a kvalifikovanou osobou frakcionačního zařízení v EU/EHP. Certifikace a propuštění plazmy (plazmy pro frakcionaci) jako výchozí suroviny jsou uvedeny v odst. 6.8.

3.4. Kvalifikaci dodavatele, včetně jeho auditů, má provádět frakcionační zařízení/výrobce konečného přípravku v souladu s písemně stanovenými postupy. Kvalifikace dodavatele se má s ohledem na související rizika opakovat v pravidelných intervalech.

3.5. Frakcionační zařízení/výrobce konečného přípravku má s dodavateli - transfuzními zařízeními uzavřít písemné smlouvy. Ty mají upravovat přinejmenším následující záležitosti:

- stanovení povinností a odpovědností stran
- systém jakosti a požadavky kladené na dokumentaci
- kritéria pro výběr dárců a jejich testování
- požadavky na separaci krve na krevní složky/plazmu
- zmrazování plazmy
- skladování a přeprava plazmy
- sledovatelnost a informace o událostech po darování / odběru (včetně nežádoucích událostí).

Výsledky povinných vyšetření všech jednotek dodaných transfuzním zařízením mají být dostupné frakcionačnímu zařízení/výrobci léčivého přípravku. Veškeré kroky v procesu frakcionace, jež byly zadány subdodavateli, mají být navíc definovány v písemné smlouvě.

3.6. Má být zaveden formální systém řízení změn, jehož cílem má být plánování, hodnocení a dokumentování všech změn, které mohou ovlivnit jakost nebo bezpečnost přípravků, či jejich sledovatelnost. Má se vždy zvážit potenciální dopad všech navržených změn. Má se určit potřeba dodatečného šetření a validace, zejména v souvislosti s odstraněním a inaktivací virů.

3.7. Má se stanovit přiměřená bezpečnostní strategie s cílem minimalizovat riziko vyplývající z infekčních agens a vznikajících infekčních agens. Tato strategie má zahrnovat posouzení rizik, aby:

- byla definována doba skladování (doba interní karantény), která předchází zpracování plazmy, tj. odstranění jednotek od dárců, u nichž byly dodatečně zjištěny reaktivní výsledky vyšetření (look-back)<sup>9</sup>
- byly zváženy veškeré aspekty snížení hladiny virů a/nebo testování přítomnosti infekčních agens či jejich zástupných látek.
- byly zváženy možnosti snížení přítomnosti virů, velikost směsi plazmy a další příslušné aspekty výrobních procesů.

### 4. Sledovatelnost a poodběrová opatření

4.1. Musí být zaveden systém, který umožní sledování cesty každého odběru směrem od dárce a odběru

<sup>9</sup> Jednotky plazmy darované dárci během definovaného období (stanoveného na úrovni států / EU), než se zjistí, že by ze zpracování měla být vyňata plazma od vysoce rizikového dárce, např. v důsledku pozitivního výsledku testu.

přes transfuzní zařízení až po šarži léčivých přípravků a opačně.

4.2. Má se definovat odpovědnost za sledovatelnost přípravku (nemělo by dojít k žádným mezerám):

- od dárce a odběru v transfuzním zařízení po frakcionační zařízení (jde o odpovědnost RP v transfuzním zařízení)

- od frakcionačního zařízení po výrobce léčivého přípravku a jakékoli sekundární zařízení, ať jde o výrobce léčivého přípravku nebo zdravotnického prostředku (jde o odpovědnost QP).

4.3. Podle ustanovení čl. 4 Směrnice 2005/61/ES a ustanovení čl. 14 Směrnice 2002/98/ES musí být údaje nezbytné pro úplnou sledovatelnost uchovávány přinejmenším po dobu 30 let.<sup>10</sup>

4.4. Smlouvy (uvedené v odst. 3.5) mezi transfuzními zařízeními (včetně testovacích laboratoří) a frakcionačním zařízením/výrobce mají zajistit, že opatření za účelem sledovatelnosti a poodběrová opatření pokrývají celý řetězec od odběru plazmy až po všechny výrobce odpovědné za propuštění konečných přípravků.

4.5. Transfuzní zařízení má frakcionačnímu zařízení/výrobci oznámit jakoukoli událost, jež může mít vliv na jakost nebo bezpečnost přípravku, včetně událostí, jež jsou vyjmenovány v části A Přílohy II a v části A Přílohy III Směrnice 2005/61/ES, a další relevantní informace, které se zjistí po přijetí dárce nebo po propuštění plazmy, např. look-back<sup>11</sup> (poodběrové informace). Nachází-li se frakcionační zařízení/výrobce ve třetí zemi, informace má být odeslána výrobci, jenž je odpovědný za propuštění jakéhokoli přípravku vyrobeného z příslušné plazmy na území EU/EHP. Je-li to pro jakost nebo bezpečnost konečného přípravku relevantní, v obou případech se taková informace má doručit příslušnému úřadu,<sup>12</sup> jenž je za dané frakcionační zařízení/výrobce odpovědný.

4.6. Oznamovací postup stanovený v odst. 4.5 platí i v případě, že kontrola provedená příslušným orgánem v transfuzním zařízení povede k odebrání stávajícího povolení k výrobě/certifikátu/oprávnění.

4.7. Řízení poodběrových informací má být popsáno ve standardních operačních postupech a má zahrnovat povinnosti a postupy oznamování příslušným orgánům. Poodběrová opatření mají být přístupná dle ustanovení „Note for Guidance on Plasma Derived Medicinal Products“, v platném znění přijatém Výborem pro humánní léčivé přípravky (CHMP) a zveřejněném Evropskou lékovou agenturou (EMA).<sup>13</sup>

## 5. Prostory a vybavení

5.1. Aby se minimalizovalo riziko mikrobiologické kontaminace nebo vnesení cizího materiálu do směsi plazmy, rozmrazování a smísení jednotek plazmy se má provádět v prostorech, které splňují přinejmenším požadavky třídy D, jež jsou definovány v Doplňku 1 Pokynů SVP. Má se nosit vhodný oděv, včetně roušek a rukavic. Veškeré další otevřené manipulace během výrobního procesu mají být prováděny za podmínek, jež splňují příslušné požadavky Doplňku 1 Pokynů SVP.

5.2. Monitoring prostředí má být prováděn pravidelně, a to zejména během „otevírání“ nádob s plazmou a během následných procesů rozmrazování a mísení v souladu s Doplňkem 1 Pokynů SVP. Mají být stanovena kritéria přijatelnosti.

5.3. Při výrobě léčivých výrobků pocházejících z lidské plazmy se použijí příslušné postupy k odstranění nebo inaktivaci virů a mají se přijmout kroky, které zabrání vzájemné kontaminaci upravených a neupravených přípravků. Jednotlivé výrobní kroky, které následují po virové inaktivaci, se mají provádět ve vyhrazených a oddělených prostorech.

5.4. Aby se předešlo možnosti kontaminace běžné výroby viry užívanými během validačních studií, validace metod užívaných pro redukci virů nemá probíhat ve výrobních zařízeních. Validace se má provádět v souladu s dokumentem „Note for Guidance on Virus Validation Studies: The Design, Contribution and Interpretation of Studies validating the Inactivation and Removal of Viruses“, v platném znění přijatém Výborem pro humánní léčivé přípravky (CHMP) a zveřejněném Evropskou lékovou agenturou.<sup>14</sup>

<sup>10</sup> Obě směrnice jsou spojeny s ustanovením článku 109 Směrnice 2001/83/ES, jelikož definují konkrétní pravidla pro léčivé přípravky pocházející z lidské krve nebo z lidské plazmy.

<sup>11</sup> Informace, která vyjde najevo, pokud následný odběr od dárce, u něhož byly výsledky vyšetření markerů přítomnosti virů negativní, vykazuje pozitivní výsledek u markerů přítomnosti virů nebo u jiného rizikového faktoru, z něhož může vyplývat nebezpečí virové infekce

<sup>12</sup> podle ustanovení Směrnice 2001/83/ES

<sup>13</sup> Poslední verze ke dni zveřejnění: CPMP/BWP/269/95

<sup>14</sup> Poslední verze ke dni zveřejnění: CPMP/BWP/268/95

## 6. Výroba

### Výchozí surovina

6.1. Výchozí suroviny mají splňovat požadavky všech příslušných monografií Evropského lékopisu a podmínky stanovené v příslušné registrační dokumentaci, včetně základního dokumentu o plazmě. Tyto požadavky mají být stanoveny v písemné smlouvě (viz odst. 3.5) mezi transfuzním zařízením a frakcionačním zařízením/výrobcem a jejich plnění se má sledovat prostřednictvím systému jakosti.

6.2. Výchozí suroviny pro programy smluvní frakcionace se třetími zeměmi mají splňovat požadavky stanovené v odst. 2.4.

6.3. V závislosti na druhu odběru (tj. zda jde o odběr plné krve nebo o automatizovanou aferézu) se mohou vyžadovat různé operace zpracování. Veškeré operace zpracování (např. centrifugace a/nebo separace, odběr vzorků, označování, zmrazování) mají být definovány v písemných postupech.

6.4. Musí se předejít veškerým záměnám jednotek a vzorků, zejména během označování, a dále veškeré kontaminaci, např. při řezání segmentů hadiček/uzavírání vaků.

6.5. Kritickým krokem pro izolaci bílkovin, které jsou v plazmě nestabilní, např. koagulačních faktorů, je zmrazení. Zmrazení se má tudíž provést co nejrychleji po odběru (viz Evropský lékopis, monografie č. 0853 „*Human Plasma for Fractionation*“, příp. monografie č. 1646 „*Human Plasma pooled and treated for virus inactivation*“), a to na základě validované metody.

6.6. Má se definovat a zaznamenávat skladování a přeprava krve a plazmy, ke kterým dochází v jakékoli fázi přepravního řetězce do frakcionačního zařízení. Frakcionačnímu zařízení se má oznámit jakákoli odchylka od definované teploty. Má se používat vhodné vybavení a validované postupy.

### Certifikace/propouštění plazmy pro frakcionaci jakožto suroviny

6.7. Plazma pro frakcionaci má být propuštěna, např. z karantény, pouze prostřednictvím systémů a postupů, které zajistí dosažení jakosti, jež je nezbytná pro výrobu konečného přípravku. Plazma pro frakcionaci se má distribuovat do zařízení pro frakcionaci plazmy/výrobcí pouze poté, co odpovědná osoba (nebo v případě odběru krve/plazmy ve třetích zemích osoba s odpovídajícími povinnostmi a kvalifikací) zdokumentuje, že plazma pro frakcionaci splňuje požadavky a specifikace, jež byly definovány v příslušných písemných smlouvách, a že veškeré kroky byly provedeny v souladu se správnou praxí, resp. Pokyny SVP.

6.8. Po dodání do frakcionačního zařízení mají být jednotky plazmy propuštěny k frakcionaci v rámci odpovědnosti kvalifikované osoby. Kvalifikovaná osoba má potvrdit, že plazma splňuje veškeré požadavky všech příslušných monografií a podmínky stanovené v příslušné registrační dokumentaci, včetně Základního dokumentu o plazmě, nebo že v případě plazmy určené k využití v rámci programů smluvní frakcionace se třetími zeměmi plazma splňuje požadavky stanovené v odst. 2.4.

### Zpracování plazmy pro frakcionaci

6.9. Kroky, které se provádějí v rámci procesu frakcionace, se liší v závislosti na přípravku a na výrobcí a obvykle zahrnují různé frakcionační/čistící postupy, z nichž některé mohou přispívat k inaktivaci a/nebo k odstranění možné kontaminace.

6.10. Požadavky kladené na procesy směšování, vzorkování směsi a frakcionaci/purifikaci a inaktivaci/odstraňování virů mají být definovány a přísně dodržovány.

6.11. Metody, které se užívají v rámci procesu virové inaktivace, se mají uplatňovat v přísném souladu s validovanými postupy a s metodami použitými ve studiích virové validace. Nedostatky a chyby v postupech virové inaktivace se mají podrobně vyšetřit. Dodržování validovaného výrobního postupu je zejména důležité v souvislosti s postupy redukce virů, jelikož jakákoli odchylka by mohla mít u konečného přípravku za následek bezpečnostní riziko. Mají být stanoveny postupy, které toto riziko zohlední.

6.12. Jakékoli opětovné zpracování nebo přepracování se může provést pouze po zhodnocení rizika z hlediska jakosti a na základě procesních kroků, jež jsou stanoveny v příslušné registraci.

6.13. Má se stanovit systém pro jasné oddělení/rozlišení přípravků a meziproductů, u nichž proběhl proces

redukce virů, a přípravků a meziproduktů, u nichž tento proces neproběhl.

6.14. Pokud se ve stejném zařízení zpracovává plazma/meziprodukty různého původu, má se v závislosti na výsledku důsledného procesu řízení rizik (s ohledem na možné rozdíly v epidemiologii) zavést výroba v kampaních, včetně jasně oddělení a definovaných validovaných čistících procesů. Požadavek na zavedení těchto opatření má vycházet z doporučení uvedených v „Guideline on Epidemiological Data on Blood Transmissible Infection“.<sup>15</sup> Proces řízení rizik má zvážit, zda je v případě programů smluvní frakcionace se třetími zeměmi zapotřebí použít vyhrazené zařízení.

6.15. U meziproduktů určených k uskladnění se má na základě údajů o stabilitě stanovit jejich použitelnost.

6.16. Má se stanovit a zaznamenávat uskladnění a přeprava konečných léčivých přípravků a jejich meziproduktů v každé fázi přepravního řetězce. Má se používat kvalifikované zařízení a validované postupy.

## **7. Kontrola jakosti**

7.1. Požadavky na vyšetření přítomnosti virů a dalších infekčních agens se mají zvážit s ohledem na aktualizovaný stav znalostí o infekčních agens a o dostupnosti vhodných a validovaných metod vyšetření.

7.2. První homogenní směs plazmy (např. po separaci kryoprecipitátů) se má vyšetřit pomocí validovaných metod o vhodné citlivosti a specifitě v souladu s příslušnými monografiemi Evropského lékopisu (např. č. 0853).

## **8. Propouštění meziproduktů a konečných přípravků**

8.1. Mají být propuštěny pouze šarže ze směsí plazmy, jež byly vyšetřeny s negativním výsledkem na virové markery/protilátky a jež jsou dle výsledku vyšetření v souladu s příslušnými monografiemi Evropského lékopisu, včetně cut-off limitů pro jednotlivé viry, a v souladu se schválenými specifikacemi (např. Základní dokument o plazmě).

8.2. Propuštění meziproduktů určených k dalšímu internímu zpracování nebo k přepravě na jiné pracoviště a propuštění konečných přípravků má být provedeno kvalifikovanou osobou a v souladu se schválenou registrací.

8.3. Propuštění meziproduktů a konečných přípravků používaných v programech smluvní frakcionace se třetími zeměmi má být provedeno kvalifikovanou osobou na základě standardů dohodnutých se zadavatelem smlouvy a v souladu se standardy EU SVP. Jelikož tyto přípravky nejsou určeny pro evropský trh, na jejich výdej se nemusí vztahovat monografie Evropského lékopisu.

## **9. Uchovávání vzorků směsi plazmy**

Jednu směs plazmy lze použít k výrobě více než jedné šarže a/nebo přípravku. Retenční vzorky a odpovídající záznamy pro každou směs se mají uchovat alespoň po dobu jednoho roku od data expirace konečného léčivého výrobku s nejdelší životností, který byl z dané směsi vyroben.

## **10. Likvidace odpadů**

Mají se přijmout písemné postupy pro bezpečné a dokumentované ukládání a likvidaci odpadů, jednorázových a zamítnutých položek (např. kontaminovaných jednotek, jednotek od infikovaných dárců, krve, plazmy, meziproduktů nebo konečných přípravků po uplynutí životnosti).

---

<sup>15</sup> EMEA/CPMP/BWP/125/04

## Doplňěk

A) Členské státy mají přijmout následující směrnice a pokyny:

1. upravující odběr a vyšetření krve a krevních složek:

| Směrnice/pokyn                                   | Název                                                                                                                                                                          | Rozsah                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2002/98/ES | kterou se stanoví standardy jakosti a bezpečnosti pro odběr, vyšetření, zpracování, skladování a distribuci lidské krve a krevních složek a kterou se mění směrnice 2001/83/ES | Čl. 2 Definuje kvalitativní a bezpečnostní standardy pro odběr a vyšetření lidské krve a krevních složek, bez ohledu na jejich zamýšlený účel, a pro jejich zpracování, skladování a distribuci, jsou-li určeny pro transfuzi.                                                                     |
| Směrnice Komise 2004/33/ES                       | kterou se provádí Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2002/98/ES, pokud jde o některé technické požadavky na krev a krevní složky                                            | Definuje poskytování informací potenciálním dárčům a informace požadované od dárců (část A a B přílohy II), způsobilost dárců (příloha III), podmínky skladování, přepravy a distribuce krve a krevních složek (příloha IV) a požadavky na jakost a bezpečnost krve a krevních složek (příloha V). |
| Směrnice Komise 2005/61/ES                       | kterou se provádí směrnice Evropského parlamentu a Rady 2002/98/ES, pokud jde o požadavky na sledovatelnost a oznamování závažných nežádoucích reakcí a událostí               | Definuje požadavky sledovatelnosti pro transfuzní zařízení, dárce, krev a krevní složky a pro konečné určení každé jednotky, bez ohledu na její zamýšlený účel. Dále definuje požadavky na oznamování závažných nežádoucích událostí a reakcí.                                                     |
| Směrnice Komise 2005/62/ES                       | kterou se provádí směrnice Evropského parlamentu a Rady 2002/98/ES, pokud jde o standardy a specifikace Společenství vztahující se k systému jakosti pro transfuzní zařízení   | Definuje zavedení standardů a specifikací systému jakosti dle ustanovení čl. 47 Směrnice 2001/83/ES.                                                                                                                                                                                               |

2. upravující sběr a regulační předkládání údajů/informací o plazmě pro frakcionaci:

| Směrnice/pokyn                                   | Název                                                                                                                           | Rozsah                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES | o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků                                                                 | Článek 2 Humánní léčivé přípravky určené k uvedení na trh v členských státech, jež jsou vyráběny průmyslově nebo metodou, která zahrnuje průmyslový proces, což zahrnuje léčivé přípravky pocházející z lidské krve nebo z lidské plazmy. |
| Směrnice Komise 2003/63/ES                       | kterou se mění směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků | Doplňuje přílohu týkající se dokumentace léčivých přípravků                                                                                                                                                                               |
| Směrnice Komise 2003/94/ES                       | kterou se stanoví zásady a pokyny pro správnou výrobní praxi pro humánní léčivé přípravky a hodnocené humánní léčivé přípravky  | Článek 1 Zásady a pokyny pro správnou výrobní praxi, pokud jde o humánní léčivé přípravky a o hodnocené humánní léčivé přípravky.                                                                                                         |
| Pokyny EU pro správnou výrobní praxi             |                                                                                                                                 | Výklad zásad a pokynů SVP                                                                                                                                                                                                                 |



|                                         |                                                                                           |  |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| EMA/CHMP/BWP /3794/03 Rev.1, 15.11.2006 | Pokyny týkající se požadavků na vědecká data pro základní dokument o plazmě (PMF), rev. 1 |  |
| EMA/CHMP/BWP /548524/2008 Pokyn EMA     | Pokyny upravující epidemiologické údaje o infekcích přenositelných krví                   |  |

B) Další relevantní dokumenty:

| <b>Dokument</b>                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>Název</b>                                                                           | <b>Rozsah</b>                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| Doporučení č. R (95) 15 (Rada Evropy)                                                                                                                                                                                                                           | Pokyny na přípravu, užívání a zajištění jakosti krevních složek.                       |                                                                                    |
| Doporučení WHO ohledně výroby, kontroly a regulace lidské plazmy určené k frakcionaci. Příloha 4. V: Expertní komise WHO pro biologickou standardizaci. Padesátá šestá zpráva. Ženeva, Světová zdravotnická organizace, 2007 (Technické zprávy WHO ser. č. 941) | Doporučení WHO ohledně výroby, kontroly a regulace lidské plazmy určené k frakcionaci. | Pokyny týkající se výroby, kontroly a regulace lidské plazmy určené k frakcionaci. |
| Pokyny WHO pro správnou výrobní praxi transfuzních zařízení                                                                                                                                                                                                     |                                                                                        |                                                                                    |