

REG-60 verze2 Požadavky na registraci léčivých přípravků, při jejichž výrobě byly použity látky pocházející z lidské krve či jejich složek

Tento pokyn nahrazuje REG-60 verze1 s platností od 26. 6. 2026.

Pokyn je vydáván na základě a v souladu s ustanovením zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů, vyhlášky č. 228/2008 Sb., o registraci léčivých přípravků, ve znění pozdějších předpisů a vyhlášky 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.

Pokyn je právně závazný.

Pro registrace hromadně vyráběných léčivých přípravků, při jejichž výrobě byly použity látky pocházející z lidské krve či jejích složek, platí ustanovení zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „zákon“), ustanovení vyhlášky č. 228/2008 Sb., o registraci léčivých přípravků, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „vyhláška“), upřesněná pokyny Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL, dále jen „Ústav“) platnými obecně pro registraci léčivých přípravků, a ustanovení vyhlášky 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.

Tento pokyn se zaměřuje pouze na požadavky specifické pro výše uvedenou skupinu léčivých přípravků, které nejsou v obecně platných pokynech Ústavu dostatečně podrobně popsány. V příloze je uveden výčet pokynů a upozornění Evropské lékové agentury (EMA, dále jen „Agentura“) závazných i pro léčivé přípravky pocházející z lidské krve či jejích složek registrované v České republice. Aktuální přehled lze nalézt na stránkách <http://www.ema.europa.eu>.

Požadavky tohoto pokynu jsou uplatňovány u všech žádostí o registraci léčivého přípravku. Pro držitele rozhodnutí o registraci v ČR vyplývá z obecných požadavků na zohledňování dostupných vědeckých poznatků a z povinnosti omezit na nejnižší možnou míru nepříznivé důsledky působení léčiv na člověka nezbytnost zajistit zabezpečení všech svých léčivých přípravků vzhledem k nebezpečí přenosu cizích agens pocházejících z lidské krve nebo jejích složek. Příslušné údaje potřebné pro doložení bezpečnosti je nutné uvést v dokumentaci předložené v rámci registračního řízení. Vzhledem k rychle se vyvíjející situaci, novým poznatkům a skutečnostem týkajícím se problematiky zajištění kvality a bezpečnosti přípravků lidského a/nebo živočišného původu je třeba uplatňovat požadavky tohoto pokynu (včetně všech pokynů a předpisů, na které je odkazováno) nejen u nových žádostí o registraci léčivého přípravku, ale i u všech již registrovaných léčivých přípravků (pravidelná aktualizace odpovídajících dokumentů, požadavky na každoroční aktualizace „Plasma Master File“). Tyto požadavky se vztahují na všechny suroviny pocházející z lidské krve a jejích složek použité při výrobě jakéhokoliv léčivého přípravku (tedy i na všechny pomocné látky, např. albumin použitý jako stabilizátor vakcín, antitrombin použitý v koncentrátu faktoru IX nebo látky pocházející z lidské krve a jejích složek použité při výrobě radiofarmak atd.). Tímto pokynem nejsou ovlivněny požadavky pokynu REG-59, v jeho platné verzi, „*Požadavky na registraci přípravků v souvislosti s rizikem přenosu původců zviřecích spongiformních encefalopatií*“. V případě, že při výrobě léčivého přípravku byly použity jak látky z orgánů a tkání přežvýkavců, tak látky pocházející z lidské krve či jejích složek, vztahují se na něj ustanovení obou pokynů.

Specifické požadavky v případě registrace léčivých přípravků, při jejichž výrobě byly použity látky pocházející z lidské krve či jejích složek, jsou následující:

Modul 1

- Administrativní informace

Vyplní se oddíly 2.6.2 a 2.6.3 žádosti o registraci léčivého přípravku (eAF, „electronic application

form“, v jeho aktualizované verzi) včetně předložení odpovídajících dokumentů.

- Souhrn údajů o přípravku v českém jazyce (Summary of Product Characteristics, SPC/SmPC). Požaduje se uvedení údajů v SPC v souladu s odpovídajícími pokyny (viz příloha).

Modul 3 - CHEMICKÉ, FARMACEUTICKÉ A BIOLOGICKÉ INFORMACE O PŘÍPRAVCÍCH OBSAHUJÍCÍCH CHEMICKÉ A/NEBO BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY

V této části se uplatňují požadavky dokumentů uvedených v příloze. Tyto požadavky se vztahují na všechny suroviny pocházející z lidské krve a jejich složek použité při výrobě jakéhokoliv léčivého přípravku (tedy i na všechny pomocné látky, např. albumin použitý jako stabilizátor vakcín, antitrombin použitý v koncentrátu faktoru IX nebo látky pocházející z lidské krve a jejich složek použité při výrobě radiofarmak atd.).

- Výrobní postup

Uvádí se podrobný popis výroby, validace výrobního procesu a výrobní diagram, zahrnující také všechny dílčí etapy výroby zařazené do výrobního postupu za účelem inaktivace nebo odstranění virů sledovaných pro riziko přenosu infekce od dárce krve nebo její složky na příjemce léčivého přípravku (více viz virologická dokumentace).

- Kontrola výchozích surovin

Specifické požadavky na léčivé přípravky pocházející z plasmy: U přípravků pocházejících z lidské krve nebo plasmy mohou být odchýlně od ustanovení modulu 3 požadavky na dokumentaci k výchozím materiálům získaným z lidské krve nebo plasmu uvedené v „Kontrola výchozích materiálů a surovin“ nahrazeny Základním dokumentem o plasmě („Plasma Master File“, PMF). PMF může mít vystaven Agenturou certifikát podle této části (platné pokyny viz příloha). Pokud je zdrojem léčivé/pomocné látky pocházející z lidské krve nebo jejich složek výchozí materiál jiný než lidská plasma, platí pro tyto výchozí materiály pocházející z jiných složek lidské krve (např. leukocyty, erytrocyty) stejné požadavky. Odpovídající dokumentace k výchozím surovinám "Základní dokument o ... (název výchozího materiálu)" týkající se jakéhokoli výchozího materiálu pocházejícího z lidské krve či jejich složek by měl obsahovat stejné údaje jako Základní dokument o plasmě (PMF).

- Základním dokumentem o plasmě (dále jen „PMF“) se rozumí samostatný dokument oddělený od registrační dokumentace, který poskytuje veškeré podrobné informace o vlastnostech veškeré lidské plasmu použité jako výchozí materiál anebo surovina pro výrobu subfrakcí nebo mezioperačních frakcí, složek pomocných látek a léčivé látky nebo léčivých látek, které jsou součástí léčivých přípravků nebo zdravotnických prostředků.
- Každé zařízení pro frakcionaci/zpracování lidské plasmu připraví a udržuje aktualizovaný soubor příslušných podrobných informací uvedených v PMF.
- PMF předloží žadatel o registraci nebo držitel rozhodnutí o registraci Agentuře nebo Ústavu. Není-li žadatel o registraci nebo držitel rozhodnutí o registraci totožný s držitelem PMF, zajistí, aby mu byl PMF zpřístupněn za účelem předložení Ústavu/Agentuře. V případech, kdy je požádáno o certifikaci PMF Agenturou, Ústav vyčká s rozhodnutím o žádosti, až Agentura vydá certifikát.
- Každá registrační dokumentace obsahující složku pocházející z lidské plasmu se musí odkázat na PMF odpovídající plasmě použité jako výchozí materiál nebo surovina.

PMF musí obsahovat informace o plasmě použité jako výchozí materiál nebo surovina, zejména (více viz pokyny uvedené v příloze):

1. Původ plasmu

- Informace o střediscích nebo zařízeních, v nichž se provádí odběr krve/plasmu, včetně inspekci a schválení a epidemiologických údajů o infekcích přenosných krví.
- Informace o střediscích nebo zařízeních, v nichž se provádí zkoušení odběrů a směsí plasmu, včetně informací o inspekci a schválení.
- Kritéria pro výběr a vyloučení dárců krve/plasmu.
- Zavedený systém, který umožňuje sledovat cestu každého odběru od zařízení pro odběr krve/plasmu

až ke konečným přípravkům a naopak.

2. Jakost a bezpečnost plasmy

- Soulad s monografiemi Evropského lékopisu.
- Zkoušení odběrů krve/plasmy a směsí na přítomnost infekčních agens, včetně informací o zkušebních metodách, a v případě směsí plasmy údaje o validaci použitých zkoušek.
- Technické charakteristiky vaků pro odběr krve a plasmy, včetně informací o použitých antikoagulačních roztocích.
- Podmínky skladování a přepravy plasmy.
- Postupy pro karanténní sklad a/nebo dobu karantény.
- Charakterizace směsí plasmy.

3. Systém zavedený mezi výrobcem přípravku pocházejícího z plasmy anebo jednotkou, která zpracovává nebo frakcionuje plasmu, na jedné straně a středisky nebo zařízeními, které odebírají a zkoušejí krev/plasmu, na druhé straně, definující podmínky jejich spolupráce a schválené specifikace.

4. Dále musí PMF obsahovat seznam přípravků, pro které je dané PMF aplikovatelné, ať jsou registrované nebo jsou v registračním řízení, včetně hodnocených přípravků.

Hodnocení a certifikace:

- U dosud neregistrovaných přípravků předloží žadatel o registraci Ústavu úplnou dokumentaci s příloženým odděleným PMF, pokud již tento dokument nebyl dříve Ústavem hodnocen.
- PMF je předmětem vědeckého a technického hodnocení, které provede Ústav nebo Agentura.
- Pokud držitel PMF žádá o certifikaci PMF Agenturu, je výsledkem pozitivního hodnocení agentury certifikát shody PMF s právními předpisy Evropské unie (EU), ke kterému je přiložena zpráva o hodnocení. Vydaný certifikát je použitelný v celé EU.
- PMF musí být vždy po roce aktualizován a v případě, že je PMF certifikován, tak musí být každoročně zažádáno o recertifikaci.
- Změny následně provedené v PMF musí být hodnoceny podle podmínek a postupem stanoveným příslušným předpisem EU o posuzování změn registrace.
- Při hodnocení přípravku Ústav přihlédne k certifikátu PMF, obnovenému certifikátu PMF nebo změně PMF pro daný přípravek nebo dané přípravky.
- V případech, kdy se PMF týká pouze přípravků pocházejících z krve nebo plasmy, jejichž registrace je omezena na Českou republiku, vědecké a technické hodnocení daného PMF provede Ústav.

Ve většině případů, kterých se týká tento pokyn, je tatáž plasma výchozí surovinou pro výrobu různých lékových forem různých přípravků. Ústav za těchto podmínek netrvá na opakovaném předkládání rozsáhlé dokumentace pro stejnou surovinu. Žadatel může předložit PMF jako samostatnou část registrační dokumentace společnou pro všechny přípravky, které vycházejí ze stejné suroviny. Podmínkou tohoto zjednodušení je:

- zajistit jednoznačné přiřazení PMF k registrační dokumentaci přípravku, jehož výchozí surovinu údaje PMF popisují (uvádět jednoznačný odkaz na příslušný PMF, pokud již byl pro stejné údaje předložen),
- předkládat jednou ročně aktualizovaný PMF (kompletní PMF se zvýrazněnými všemi změnami, ke kterým došlo v průběhu posledního roku) nebo prohlášení potvrzující, že nedošlo ke změnám. V případě certifikovaného PMF se aktualizace PMF provádí v souladu s pokynem na „Second Step“ pro PMF.
- Předložení aktualizovaného PMF nenahrazuje provádění změn v registraci.

U pomocných látek pocházejících z krve nebo jejích složek (nejčastěji albumin) by měla být zajištěna

synchronizace doby použitelnosti s dobou použitelnosti konečného léčivého přípravku (pro další upřesnění doporučujeme prostudovat požadavky odst. 10.3 dokumentu EMA/CHMP/BWP/706271/2010, neboť souvisí i s poskytováním informací o případných dodatečně zjištěných údajích o riziku použití odběru).

- Hodnocení bezpečnosti z hlediska cizích agens, virových i nevirových

Se zřetelem k cizím agens se předloží informace hodnotící riziko potenciální kontaminace cizími agens, ať nevirovými nebo virovými, jak stanovují příslušné pokyny, stejně jako příslušné obecné monografie a obecné kapitoly Evropského lékopisu. Pokud je přítomnost potenciálně patogenních cizích agens nevyhnutelná, lze příslušný materiál použít jen tehdy, když další zpracování zajistí jejich odstranění a/nebo inaktivaci, což musí být doloženo validací v oddíle věnovaném hodnocení virové bezpečnosti. U přípravků pocházejících z lidské krve nebo plasmy musí být v souladu s ustanoveními vyhlášky č. 228/2008 popsán a doložen původ a kritéria a postupy pro odběr, přepravu a skladování výchozího materiálu.

Uvádí se podrobné informace o (více viz pokyny uvedené v příloze):

- metodách inaktivace/odstranění cizích agens, virových i nevirových, jejich zařazení ve výrobním postupu, včetně označení kroků prováděných za podmínek “zóny bez virů” (vyloučení kontaminace viry),
- validaci inaktivace/odstranění cizích agens, virových i nevirových, přesný popis provedení, datum a pracoviště, na kterém byla validace provedena, výběr modelových virů (alespoň 4 virů, např. modely reprezentující HIV 1, HAV, HCV, lipidického DNA viru, nelipidického viru, parvoviru B19) i nevirových agens, výsledky měření, kinetika, výpočty a závěrečné hodnocení výsledku validace; modelové validační studie musí odpovídat výrobním podmínkám (je třeba uvést přípustné rozpětí všech parametrů určujících průběh inaktivace/odstranění cizích agens, virových i nevirových, a robustnost postupu); validace musí být provedena pro každý typ přípravku zvlášť a pro jednotlivé stupně inaktivace/odstranění cizích agens, virových i nevirových, zvlášť.

Upozornění na novou legislativu – příprava subjektů

Ke dni 7. srpna 2027 vejde v platnost nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) 2024/1938 ze dne 13. června 2024 o standardech kvality a bezpečnosti pro látky lidského původu určené k použití u člověka tzv. SoHO. Tím dojde také k nahrazení směrnic 2002/98/ES a 2004/23/ES. Národní legislativa, tj. zákon/vyhláška o látkách lidského původu, bude aktualizována tak, aby implementovala odpovídající ustanovení z nového Nařízení (2024/1938). **Další informace viz [Informace k novému nařízení o látkách lidského původu \(SoHO\) – SÚKL](#).**

Seznam dokumentů

Níže jsou uvedeny evropské dokumenty, které stanoví specifické požadavky na registraci léčivých přípravků, při jejichž výrobě byly použity látky pocházející z lidské krve či jejich složek. Aktuální pokyny a požadavky viz <http://www.ema.europa.eu> a [Informace k novému nařízení o látkách lidského původu \(SoHO\) – SÚKL](#) (<https://sukl.gov.cz/soho/informace-k-novemu-narizeni-o-latkach-lidskeho-puvodu-soho/>).

Název pokynu Evropské lékové agentury (více viz http://www.ema.europa.eu)	Označení pokynu
Guideline on Plasma-Derived Medicinal Products	EMA/CHMP/BWP/706271/2010
Guideline on the scientific Data Requirements for a Plasma Master File (PMF) revision 1	EMA/CHMP/BWP/3794/03 Rev.1
Annexes to Guideline on the Scientific Data Requirements for a Plasma Master File (PMF) revision 1	EMA/CHMP/BWP/3794/03 Rev.1 Annexes

Název pokynu Evropské lékové agentury (více viz http://www.ema.europa.eu)	Označení pokynu
Concept paper on the revision of the Guideline on the Scientific Data Requirements for a Plasma Master File (PMF) Revision 1 and Annexes (draft)	EMA/CHMP/BWP/91140/2025
Plasma Master File (PMF) requirements. Questions and Answers for PMF Holders	EMA/CHMP/BWP/153612/2025. Rev 1
Procedural Announcement: Temporary derogations to certain eligibility criteria for whole blood and blood components donors in the context of a risk of shortage caused by the Influenza A(H1N1) pandemic	EMA/715726/2009
Guideline on Epidemiological Data on Blood Transmissible Infections – revision 1	EMA/CHMP/BWP/548524/2008 rev 1
Appendices to Guideline on epidemiological data on blood transmissible infections	EMA/735037/2015 Rev.1
Guideline on validation of Immunoassay for the Detection of Antibody to Human Immunodeficiency Virus (anti-HIV) in Plasma Pools	EMEA/CHMP/BWP/298388/05
Guideline on validation of Immunoassay for the Detection of Hepatitis B Virus Surface Antigen (HBsAg) in Plasma Pools	EMEA/CHMP/BWP/298390/2005
Guideline on requirements for Plasma Master File (PMF) Certification	CPMP/BWP/4663/03
CHMP position statement on quality and safety assessment for the Plasma Master File (PMF) certification with regard to donor deferral criteria for sexual risk behaviour	EMA/CHMP/BWP/76987/2021
Guideline on the Investigation of Manufacturing Processes for Plasma-Derived Medicinal Products with Regard to variant Creutzfeldt-Jakob disease (VCJD) risk	CPMP/BWP/CPMP/5136/03
REPORT OF PMF EPIDEMIOLOGY WORKSHOP with INDUSTRY	EMEA/CHMP/BWP/233408/2009
CHMP Reflection Paper on Creutzfeldt-Jacob Disease and Plasma-Derived and Urine-Derived Medicinal Products	EMA/CHMP/BWP/303353/2010 Rev 3
CPMP Position Statement on West-Nile Virus and Plasma-Derived Medicinal Products	EMEA/CPMP/BWP/3752/03/adopted
CPMP Position Statement on Non-Remunerated And Remunerated Donors: Safety And Supply of Plasma-Derived Medicinal Products	EMEA/CPMP/BWP/1818/02/final
Position Paper on Plasma-Derived Medicinal Products: Alt Testing (Corrigendum, Sept. 1999)	CPMP/BWP/385/99
Reflection paper on viral safety of plasma-derived medicinal products with respect to Hepatitis E virus	EMA/CHMP/BWP/723009/2014
Guideline on the replacement of rabbit pyrogen testing by an alternative test for plasma derived medicinal products	EMEA/CHMP/BWP/452081/2007
Guideline on the Warning on transmissible agents in summary of product characteristics (SmPCs) and package leaflets for plasma derived medicinal products	EMA/CHMP/ BWP/360642/2010
Points to consider for assessors. New factor VIII and factor IX products: potency determination for labelling and assays for testing post-infusion samples	EMA/CHMP/BPWP/231587/2015
Note for guidance on Virus Validation Studies: The Design, Contribution and Interpretation of Studies validating the Inactivation and Removal of Viruses	CPMP/BWP/268/95
Workshop report: Characterisation of new clotting factor concentrates (FVIII, FIX) with respect to potency assays used for labelling and testing of post infusion samples	EMA/135928/2014
EMEA Workshop on the Plasma Master File	EMEA/CPMP/BWP/1737/02
Guideline on quality, non-clinical and clinical requirements for investigational advanced therapy medicinal products in clinical trials	EMA/CAT/22473/2025
Guideline on the quality, non-clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products	EMA/CAT/80183/2014

Název pokynu Evropské lékové agentury (více viz http://www.ema.europa.eu)	Označení pokynu
Guideline on the core SPC for human plasma derived Hepatitis-B immunoglobulin for Intramuscular Use	CPMP/BPWG/4222/02
Guideline on the Core SPC for human plasma derived Hepatitis-B immunoglobulin for Intravenous Use	CPMP/BPWG/4027/02
Guideline on the core SmPC for Human Anti-D Immunoglobulin for Intravenous Use	EMA/CHMP/BPWP/319619/2005 Rev. 2
Guideline on the core SmPC for Human Anti-D Immunoglobulin for Intramuscular Use	EMA/CHMP/BPWP/29205/2005 Rev. 2
Guideline on the core SPC for Human Plasma Derived von Willebrand Factor	CPMP/BPWG/278/02
Core SPC for Human Varicella Immunoglobulin for Intramuscular Use	CPMP/BPWG/3726/02
Core SPC for Human Rabies Immunoglobulin for Intramuscular Use	CPMP/BPWG/3728/02
Core SPC for Human Tetanus Immunoglobulin for Intramuscular Use	CPMP/BPWG/3730/02
Core SPC for Human Tick-Borne Encephalitis Immunoglobulin for Intramuscular Use	CPMP/BPWG/3732/02
Guideline on core summary for product characteristics for Human Albumin Solution – Revision 3	EMA/CHMP/BPWP/494462/2011
Core SPC for Human Prothrombin Complex Products	CPMP/BPWG/3735/02
Guideline on core SmPC for Plasma-derived Fibrin Sealant / Haemostatic Products	EMA/CHMP/BPWP/598816/2010 Rev. 1
Guideline on core SmPC for Human Normal Immunoglobulin for Intravenous administration (IVIg) – Rev. 6	EMA/CHMP/BPWP/94038/2007 Rev. 6 Corr.
Guideline on the Core SPC for Human Plasma derived Antithrombin	CPMP/BPWG/3226/99
Guideline on core SmPC for Human Normal Immunoglobulin for Subcutaneous and Intramuscular administration	EMA/CHMP/BPWP/143744/2011 Rev. 1
Guideline on core SmPC for Human Plasma Derived and Recombinant Coagulation Factor VIII Products – Revision 3	EMA/CHMP//BPWP/1619/1999
Guideline on core SmPC for Human Plasma Derived and Recombinant Coagulation Factor IX Products – revision 3	EMA/CHMP/BPWP/277622/2024 rev. 3
Guideline on core summary of product characteristics (SmPC)for human fibrinogen products	EMA/CHMP/BPWP/691754/2013 Rev 1

Další závazné dokumenty:	
Evropský lékopis, aktuální vydání European Pharmacopoeia Online , https://pheur-online.edqm.eu/home/	
Direktivy Evropské komise	2003/63/EC 2001/83/EC 2002/98/EC 2004/33/EC 2005/61/EC 2005/62/EC 2002/364/EC
Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů	
Vyhláška č. 228/2008 Sb., o registraci léčivých přípravků, ve znění pozdějších předpisů	
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	
Pokyny SÚKL platné obecně pro registraci léčivých přípravků (více viz http://sukl.gov.cz/o-nas/pokyny-a-formulare/)	