

REG-60 verze 1 Požadavky na registraci léčivých přípravků, při jejichž výrobě byly použity látky pocházející z lidské krve či jejich složek

Tento pokyn nahrazuje REG-60 s platností od 23.1.2009.

Pro registrace hromadně vyráběných léčivých přípravků, při jejichž výrobě byly použity látky pocházející z lidské krve či jejich 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 (dále jen vyhláška), upřesněná pokyny SÚKL 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 jejich složek, ve znění pozdějších předpisů.

Tento pokyn se zaměřuje pouze na požadavky specifické pro výše uvedenou skupinu léčivých přípravků, které nejsou v obecně platných pokynech SÚKL dostatečně podrobně popsány, a aktualizuje pokyn SÚKL REG-60. V příloze je uveden výčet pokynů a upozornění Evropské lékové agentury (EMA) závazných i pro léčivé přípravky pocházející z lidské krve či jejich složek registrované v České republice. Aktuální přehled lze nalézt na stránkách <http://www.emea.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 jejich 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 skutečným problémům 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 jejich složek použité při výrobě léčivého přípravku (tedy i na 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). Tímto pokynem nejsou ovlivněny požadavky pokynu REG-59, v jeho platné verzi, „*Požadavky na registraci přípravků v souvislosti s rizikem přenosu původců zvířecích 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 jejich 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 jejich složek, jsou následující:

Modul 1

- **Administrativní informace**
Vyplní se oddíly 2.6.2 a 2.6.3 žádosti o registraci léčivého přípravku (REG-70, v jeho aktualizované verzi) včetně předložení odpovídajících dokumentů.
- **Souhrn údajů o přípravku v českém jazyce (Summary of Product Characteristics, SPC)**
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 léčivého přípravku (tedy i na pomocné látky, např. albumin použitý jako stabilizátor vakcín).

- **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 odchylně od ustanovení modulu 3 požadavky na dokumentaci k výchozím materiálům získaným z lidské krve nebo plasmy uvedené v „Kontrola výchozích materiálů a surovin“ nahrazeny základním dokumentem o plasmě („Plasma Master File“, PMF). PMF může mít vystaven Evropskou lékovou 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 jejích 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 plasmy 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 plasmy připraví a udržuje aktualizovaný soubor příslušných podrobných informací uvedených v PMF.
- PMF předloží žadatel o registraci nebo držitel rozhodnutí o registraci Evropské lékové agentury (EMA, dále jen agentura) nebo Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv (dále jen Ústav). 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 zažádáno o certifikaci PMF agenturou, Ústav vyčká s rozhodnutím o žádosti, až agentura vydá certifikát.
- Každá registrační dokumentace obsahující složku pocházející z lidské plasmy 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 plasmy

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

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 Společenství, ke kterému je přiložena zpráva o hodnocení. Vydaný certifikát je použitelný v celém Společenství.
- 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 Společenství 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 (obvykle albumin) by měla být zajištěna synchronizace doby použitelnosti s dobou použitelnosti konečného léčivého přípravku (pro další upřesnění doporučujeme prostudovat požadavky odst. 3.2.5. dokumentu CPMP/BWP/269/95, rev.3, 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 6 virů, např. HIV 1, HAV, model HCV, model lipidického DNA viru, model nelipidického viru, model 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.

Příloha - Seznam dokumentů

Jsou uvedeny evropské dokumenty, které stanoví specifické požadavky na registraci léčivých přípravků, při jejichž výrobě byly použity látky pocházející z lidské krve či jejích složek. V případě změn a doplňků je třeba dokument nahradit aktualizovanou verzí.

Název pokynu Evropské lékové agentury (více viz http://www.emea.europa.eu)	Označení pokynu
Plasma-Derived Medicinal Products	CPMP/BWP/269/95 Rev. 3
Scientific Data Requirements for Plasma Master File (PMF)	CHMP/BWP/3794/03 Rev.1
Annexes to Guideline on the Scientific Data Requirements for Plasma Master File (PMF)	CHMP/BWP/3794/03 Rev.1 Annexes
Guideline on Epidemiological Data on Blood Transmissible Infections	EMEA/CPMP/BWP/125/04
Validation of Immunoassay for the Detection of Antibody to Human Immunodeficiency Virus (anti-HIV) in Plasma Pools	EMEA/CHMP/BWP/298388/05
Validation of Immunoassay for the Detection of Hepatitis B Virus Surface Antigen (Hbsag) in Plasma Pools	EMEA/CHMP/BWP/298390/05
Requirements for Plasma Master File (PMF) Certification	CPMP/BWP/4663/03
Assessing the Risk for Virus Transmission - New Chapter 6 of the Note for Guidance on Plasma-Derived Medicinal Products	CPMP/BWP/5180/03
Investigation of Manufacturing Processes for Plasma-Derived Medicinal Products with Regard to VCJD risk	CPMP/BWP/5136/03
CHMP Position Statement on Creutzfeldt-Jacob Disease and Plasma-Derived and Urine-Derived Medicinal Products	CPMP/BWP/2879/02 Rev. 1
CPMP Position Statement on West-Nile Virus and Plasma-Derived Medicinal Products	CPMP/BWP/3752/03
CPMP Position Statement on Non-Remunerated And Remunerated Donors: Safety And Supply of Plasma-Derived Medicinal Products	EMEA/CPMP/BWP/1818/02
Position Paper on Plasma-Derived Medicinal Products: Alt Testing	CPMP/BWP/385/99

(Corrigendum, Sept. 1999)	
Warning on transmissible agents in summary of product characteristics (SPCs) and package leaflets for plasma derived medicinal products	CPMP/BPWP/BWP/561/03
Virus Validation Studies: The Design, Contribution and Interpretation of Studies validating the Inactivation and Removal of Viruses	CPMP/BWP/268/95 3AB8A
Investigation of Manufacturing Processes for Plasma-Derived Medicinal Products with Regard to VCJD Risk	CPMP/BWP/5136/03
Guideline on Plasma Master File (PMF) and Vaccine Antigen Master File (VAMF) "Second Step"	
EMA Workshop on the Plasma Master File	EMA/CPMP/BWP/1737/02
Core SPC for Hepatitis B for Intramuscular Use	CPMP/BPWG/4222/02
Core SPC for Hepatitis B for Intravenous Use	CPMP/BPWG/4027/02
Core SPC for Human Anti-D Immunoglobulin for Intravenous Use	CHMP/BPWP/319619/2005
Core SPC for Human Anti-D Immunoglobulin for Intramuscular Use	CPMP/BPWG/574/99 Rev. 1
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
Core SPC for Human Albumin Solution	CPMP/BPWG/2231/99 Rev. 2
Core SPC for Human Prothrombin Complex Products	CPMP/BPWG/3735/02
Core SPC for Human Plasma Coagulation Factor VII Products	CPMP/BPWG/2048/01
Core SPC for Plasma derived Fibrin Sealant/Haemostatic Products	CPMP/BPWG/153/00
Core SPC for Human Normal Immunoglobulin (IVIg) for Intravenous administration	CPMP/BPWG/859/95 Rev. 2
Warning on Transmissible Agents in SPCs and Package Leaflets for Plasma-derived Medicinal Products	CPMP/BPWG/BWP/561/03
Core SPC for Human Plasma derived Antithrombin	CPMP/BPWG/3226/99
Core SPC for Human Normal Immunoglobulin for Subcutaneous and Intramuscular use	CPMP/BPWG/282/00
Core SPC for Human Plasma Derived and Recombinant Coagulation Factor VIII Products	CPMP/BPWG/1619/99
Core SPC for Human Plasma Derived and Recombinant Coagulation Factor IX Products	CPMP/BPWG/1625/99

Další závazné dokumenty:

Evropský lékopis, aktuální vydání.	
Direktivy Evropské komise:	2003/63/EC 2001/83/EC 2002/98/EC 2004/33/EC 2005/61/EC 2005/62/EC 2002/364/EC 1085/2003
Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů (zákon o léčivech)	
Vyhláška č. 228/2008 Sb. o registraci léčivých přípravků	
Vyhláška č. 143/2008 Sb. o stanovení bližších požadavků pro zajištění jakosti a bezpečnosti lidské krve a jejích složek, ve znění pozdějších předpisů.	
Pokyny SÚKL platné obecně pro registraci léčivých přípravků (více viz http://www.sukl.cz)	