

**VÝROBA LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ POCHÁZEJÍCÍCH Z LIDSKÉ KRVÉ
NEBO LIDSKÉ PLAZMY**

VYDÁNÍ PROSINEC 2003

Platnost od 1.1.2004

Považujeme za nezbytné zdůraznit, že dokumenty citované v tomto pokynu, zejména Doporučení Rady 98/463/ES z 29. června 1998 o způsobilosti dárců krve a plazmy a screeningu darované krve v Evropském společenství (*Council Recommendation on the suitability of blood and plasma donors and the screening of donated blood in the European Community*) a doporučení Rady Evropy „Pokyny pro přípravu, použití a zabezpečení jakosti krevních složek“ (*Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components, Council of Europe Press*) jsou citovány ve smlouvách o dodávkách plazmy pro frakcionaci pro zpracovatele v zemích Evropské unie a že zařízení transfúzní služby se při dodávkách plazmy pro zpracovatele v zemích EU zavazují postupovat v souladu s těmito dokumenty.

Zásady

V souladu se směrnicí 75/318/EHS¹ v případě léčivých přípravků biologického původu pocházejících z lidské krve nebo plazmy zahrnují výchozí suroviny zdroje surovin, jako jsou buňky či tekutiny včetně krve a plazmy². Léčivé přípravky pocházející z lidské krve nebo plazmy mají určité specifické vlastnosti dané biologickou povahou zdroje suroviny. Např. původci přenosných onemocnění, zvláště viry, mohou kontaminovat zdroj suroviny. Bezpečnost těchto přípravků tedy závisí na kontrole zdrojů surovin a jejich původu stejně jako na následných výrobních postupech, včetně odstranění virů a inaktivace.

Obecné kapitoly „Pokynů pro správnou výrobní praxi“ se vztahují i na léčivé přípravky pocházející z lidské krve nebo plazmy, pokud není uvedeno jinak. Na tyto přípravky se mohou vztahovat i některé Doplnky, např. Výroba sterilních léčivých přípravků, Použití ionizujícího záření při výrobě léčivých přípravků, Výroba léčivých přípravků biologického původu a Systémy řízené počítačem.

Vzhledem k tomu, že jakost konečných přípravků je ovlivněna všemi výrobními kroky, včetně odběru krve nebo plazmy, je třeba, aby veškeré postupy byly prováděny v souladu s příslušným systémem zabezpečování jakosti a současně platnou správnou výrobní praxí.

Vzhledem ke směrnici 89/381/EHS musí být přijímána nezbytná opatření zamezující přenosu infekčních nemocí³ a uplatňovány požadavky a standardy monografií Evropského lékopisu³ vztahující se na plazmu pro frakcionaci a na léčivé přípravky pocházející z lidské krve nebo plazmy. Tato opatření také zahrnují Doporučení Rady 98/463/EC ze dne 29. června 1998 „O způsobilosti dárců krve a plazmy a screeningu darované krve v Evropském společenství“⁴, doporučení Rady Evropy (viz „Pokyny pro přípravu, použití a zabezpečení jakosti krevních složek“, Council of Europe Press) a Světové zdravotnické organizace (viz zpráva Výboru expertů WHO pro biologickou standardizaci, WHO Technical Report Series 840, 1994).

Tento doplněk souvisí také s pokyny přijatými Výborem pro hromadně vyráběné léčivé přípravky (CPMP), a to zejména s následujícími: „Pokyn pro léčivé přípravky pocházející z plazmy“ (*Note for guidance on plasma-derived medicinal products, CPMP/BWP/269/95 rev.2*⁵), „Validační studie virů: návrh, příspěvek a interpretace studií validujících inaktivaci a odstranění virů“ (*Virus validation studies: the design, contribution and*

¹ Směrnice Rady 75/318/EHS ze dne 20. května 1975 o sbližování právních předpisů týkajících se analytických, farmakologicko-toxikologických a klinických standardů a protokolů v oblasti zkoušení léčivých přípravků (Úř. Věst. č. L 147, 9.6.1975, s. 1) naposledy pozměněná směrnicí Rady 93/39/EHS (Úř. Věst. č. L 214, 24.8.1993, s. 22).

² Pozn. SÚKL: Stejně požadavky jsou uvedeny ve vyhlášce č. 473/2000 Sb., kterou se stanoví podrobnosti o registraci, jejích změnách, prodloužení, určování způsobu výdeje léčivého přípravku, o způsobu oznamování a vyhodnocování nežádoucích účinků léčivého přípravku a způsob a rozsah oznámení o použití neregistrovaného léčivého přípravku, ve znění vyhlášky č.302/2003 Sb.

³ Pozn. SÚKL: Český překlad je vydán v rámci Českého lékopisu, vydání 2002.

⁴ Úř. Věst. č. L 203, 21.7.1998, s. 14.

⁵ Pozn. SÚKL: V době vydání tohoto pokynu SÚKL je platná 3. revize CPMP/BWP/269/95 rev.3 z 25.1.2001.

interpretation of studies validating the inactivation and removal of viruses, zveřejněná ve svazku 3A „Pravidel pro léčivé přípravky v Evropském společenství“) a „Příspěvek k části II struktury registrační dokumentace k žádostem o registraci – kontrola výchozích surovin pro výrobu krevních derivátů“ (*Contribution to part II of the structure of the dossier for applications for marketing authorisation – control of starting materials for the production of blood derivatives*, III/5272/94).

Tyto dokumenty jsou pravidelně revidovány a vždy je třeba se řídit jejich poslední revidovanou verzí⁶.

Ustanovení tohoto doplňku se vztahují na léčivé přípravky pocházející z lidské krve a plazmy. Nevztahují se na krevní složky používané v transfuzním lékařství, protože ty v současnosti nejsou zahrnuty do směrnic Evropského společenství. Mnohá z těchto ustanovení však mohou být pro takové složky vhodná a oprávněné authority mohou požadovat jejich splnění.

Slovník

Krev:	Plná krev odebraná jednomu dárci a zpracovaná buď pro transfuzi nebo pro další výrobu
Krevní složky:	Léčivé složky krve (erytrocyty, leukocyty, plazma, trombocyty), které mohou být získány odstředěním, filtrací a zmrazením za použití obvyklých metodik zařízení transfuzní služby
Léčivý přípravek pocházející z krve nebo plazmy:	Stejný význam jako je uveden ve směrnici 89/381/EHS ⁷

Management jakosti

1. Zabezpečování jakosti má zahrnovat všechny fáze vedoucí ke konečnému přípravku, počínaje odběrem (včetně výběru dárce, odběrových souprav, antikoagulačních roztoků a testovacích souprav) až po skladování, dopravu, zpracování, kontrolu jakosti a dodání konečného přípravku, to vše v souladu s dokumenty uvedenými v odstavci Zásady na začátku tohoto Doplňku.
2. Krev nebo plazma používaná jako zdroj suroviny pro výrobu léčivých přípravků má být odebírána v zařízeních a testována v laboratořích, které podléhají kontrole a které byly schváleny oprávněnou autoritou.
3. Postupy pro stanovení způsobilosti jedinců darovat krev a plazmu pro použití jako zdroj suroviny pro výrobu léčivých přípravků a výsledky testování jejich odběrů mají být dokumentovány zařízením provádějícím odběr a mají být k dispozici výrobcí léčivého přípravku.
4. Sledování jakosti léčivých přípravků pocházejících z lidské krve nebo plazmy se má provádět takovým způsobem, aby bylo možno zjistit jakékoliv odchylky od specifikací jakosti.
5. Léčivé přípravky pocházející z lidské krve nebo plazmy, které byly nepoužité vráceny, se běžně nemají znovu vydávat; (viz též bod 5.65 obecných „Pokynů pro správnou výrobní praxi“).

Prostory a zařízení

6. Prostory používané pro odběr krve nebo plazmy mají mít vhodnou velikost, konstrukci a umístění tak, aby umožňovaly řádný provoz, čištění a údržbu. Odběr, zpracování a testování krve a plazmy se nemají provádět na stejném místě. Mají být k dispozici vhodné prostory pro rozhovory s dárci, aby tyto rozhovory probíhaly v soukromí.
7. Zařízení pro výrobu, odběr a testování má být navrženo, kvalifikováno a udržováno tak, aby vyhovovalo svému účelu a nepředstavovalo žádné riziko. Pravidelná údržba a kalibrace se mají provádět a dokumentovat podle zavedených postupů.

⁶ Pozn. SÚKL: Informace o nových dokumentech vydaných Evropskou lékovou agenturou (EMA) jsou pravidelně zveřejňovány ve Věstníku SÚKL a dokumenty je možné si vyžádat v knihovně SÚKL. Dalším zdrojem nových evropských dokumentů jsou domovské stránky EMA (<http://www.ema.eu.int/index/indexh1.htm>) a Evropské komise-jednotky pro farmaceutika (<http://pharmacos.eudra.org/>).

⁷ Pozn. SÚKL: Definice převzatá zákonem o léčivech č. 79/1997 Sb., ve znění pozdějších předpisů - § 2 odst. 13.

8. Při výrobě léčivých přípravků odvozených z plazmy jsou používány postupy inaktivace nebo odstranění virů a je třeba přijímat taková opatření, která zabrání vzájemné kontaminaci upravených a neupravených produktů; pro upravené produkty mají být používány vyhrazené a oddělené prostory a zařízení.

Odběr krve a plazmy

9. Je vyžadována standardní smlouva mezi výrobcem léčivého přípravku pocházejícího z lidské krve nebo plazmy a zařízením provádějícím odběr krve nebo plazmy či organizací odpovědnou za odběr. Pokyn pro obsah standardní smlouvy poskytuje „Příspěvek k části II struktury registrační dokumentace k žádostem o registraci – kontrola výchozích surovin pro výrobu krevních derivátů“ (III/5272/94).
10. Každý dárce musí být pozitivně identifikován při příjmu a znovu před venepunkcí; viz též Doporučení Rady 98/463/ES z 29. června 1998 o způsobilosti dárců krve a plazmy a screeningu darované krve v Evropském společenství⁶.
11. Postup použitý pro dezinfekci dárčovy kůže má být jasně stanoven a má být prokázána jeho účinnost. Dodržování tohoto postupu je třeba nadále zajistit.
12. Štítky s čísly odběru musí být opakovaně nezávisle kontrolovány, aby bylo zajištěno, že štítky na vacích krevní soupravy, zkumavkách se vzorky a v záznamech o odběru jsou totožné.
13. Soupravy pro odběr krve a pro aferézy mají být před použitím k odběru krve nebo plazmy zkontrolovány, jestli nedošlo k jejich poškození či kontaminaci. Zaznamenává se číslo šarže souprav pro odběr krve a pro aferézu, aby byla zajištěna dohledatelnost.

Dohledatelnost a poodběrová opatření

14. Musí být zaveden systém, který za plného zachování důvěrnosti umožní sledování cesty každého odběru, a to jak směrem od dárce i opačně od konečného léčivého přípravku, včetně zákazníka (nemocnice nebo jiný zdravotnický odborník). Obvykle je odpovědností tohoto zákazníka, aby identifikoval příjemce.
15. Poodběrová opatření: má být vytvořen standardní operační postup popisující systém vzájemné výměny informací mezi zařízením provádějícím odběr krve/plazmy a zařízením pro výrobu/frakcionaci, aby se tato zařízení mohla navzájem informovat, pokud po odběru dojde k následující situaci:
- zjistit se, že dárce nesplnil důležitá zdravotní kritéria pro dárce,
 - následný odběr dárce, u něhož byly dříve nalezeny negativní ukazatele virových onemocnění, je shledán pozitivní v některém z těchto ukazatelů,
 - zjistit se, že testování ukazatelů virových onemocnění nebylo provedeno podle schválených postupů,
 - u dárce se rozvinulo infekční onemocnění způsobené původcem potenciálně přenosným přípravky pocházejícími z plazmy (HBV, HCV, HAV a ostatní non-A, non-B, non-C viry hepatitid, HIV 1 a 2 a ostatní původci infekčních onemocnění podle současných znalostí),
 - u dárce se rozvinula Creutzfeldt-Jakobova choroba (CJD nebo vCJD),
 - u příjemce krve nebo krevní složky se rozvinula potransfuzní/infuzní infekce, která by mohla souviset s dárce nebo může být k němu zpět sledována.

Postupy, které je třeba dodržet v případě výskytu kterékoliv z výše uvedených situací, je třeba popsat ve standardním operačním postupu. Dohledávání (*look-back*) má zahrnovat zpětné sledování předchozích odběrů za období alespoň šesti měsíců před posledním negativním odběrem. V případě výskytu kterékoliv z výše uvedených situací je třeba vždy znovu posoudit dokumentaci šarže. Potřeba stažení dané šarže se má pečlivě zvážit s ohledem na taková kritéria, jako je daný původce infekčního onemocnění, velikost směsi odběrů (*pool*), časové období mezi odběrem a sérokonverzí, povaha přípravku a způsob jeho výroby. Pokud existují údaje, že odběr zařazený do směsné plazmy byl infikován virem HIV nebo hepatitidou A, B či C, je třeba případ oznámit příslušné oprávněné autoritě (autoritám) odpovědné za registraci léčivého přípravku⁸ a sdělit stanovisko firmy k dalšímu pokračování výroby z dané směsi či k možnosti stažení přípravku (přípravků). Podrobnější pokyny jsou uvedeny v současně platné verzi dokumentu CPMP „Pokyn pro léčivé přípravky pocházející z plazmy“.

Výroba a kontrola jakosti

⁸ Pozn. SÚKL: V České republice je oprávněnou autoritou Státní ústav pro kontrolu léčiv.

16. Před tím, než je kterýkoliv z odběrů krve a plazmy nebo kterýkoliv z nich pocházející přípravek propuštěn k výdeji a/nebo pro frakcionaci, je třeba je testovat za použití validovaných testovacích metod vhodné citlivosti a specifičnosti na následující ukazatele specifických původců přenášejících onemocnění:

- HBsAg;
- protilátky proti HIV 1 a HIV 2;
- protilátky proti HCV.

Pokud je nalezen opakovaně reaktivní výsledek některého z těchto testů, je odběr nepřijatelný. (Další zkoušky mohou být součástí národních požadavků).

17. Předepsané teploty uchovávání krve, plazmy a meziproduktů mají být při skladování a dopravě ze zařízení zajišťujících odběr k výrobcům nebo mezi různými místy výroby kontrolovány a validovány. Totéž platí při dodávce těchto produktů.
18. První homogenní směs plazmy (např. po separaci kryoprecipitátu) je třeba testovat za použití validovaných testovacích metod vhodné citlivosti a specifičnosti a má být shledána nereaktivní na následující specifické ukazatele původců přenášejících onemocnění:
- HBsAg;
 - protilátky proti HIV 1 a HIV 2;
 - protilátky proti HCV.

Konfirmované pozitivní směsi musí být vyřazeny.

19. Propuštěny mají být pouze šarže pocházející ze směsí plazmy testovaných na HCV RNA technologií amplifikace nukleové kyseliny (NAT), za použití validované testovací metody vhodné citlivosti a specifičnosti, u nichž byl výsledek nereaktivní.
20. Požadavky na testování virů nebo jiných původců infekcí mají být zvažovány na základě aktuálních znalostí o původcích infekcí a dostupnosti vhodných testovacích metod.
21. Štítky na jednotlivých jednotkách balení plazmy skladované pro smísení (*pooling*) a pro frakcionaci musí vyhovovat ustanovením monografie Evropského lékopisu „Lidská plazma pro frakcionaci“³ a musí na nich být uvedeno alespoň identifikační číslo odběru, název a adresa odběrového zařízení nebo odkaz na zařízení transfuzní služby odpovědné za výrobu, číslo šarže odběrové soupravy, teplota skladování, celkový objem nebo hmotnost plazmy, typ použitého antikoagulantu a datum odběru a/nebo oddělení plazmy.
22. Za účelem minimalizace mikrobiologické kontaminace plazmy pro frakcionaci nebo kontaminace cizorodými látkami se má rozmrazování a smísení provádět alespoň v čistém prostoru třídy D ve vhodném oděvu a navíc se mají použít roušky a rukavice. Postupy používané pro otvírání vaků, smísení a rozmrazování mají být pravidelně monitorovány, např. zkouškou na mikrobiologickou zátěž (*bioburden*). Požadavky na čistý prostor pro veškeré další otevřené manipulace mají odpovídat požadavkům Doplnku 1 „Pokynů pro správnou výrobní praxi“.
23. Mají být zavedeny postupy pro jasné odlišení přípravků či meziproduktů, u kterých proběhl proces odstranění nebo inaktivace virů, od těch, u nichž neproběhl.
24. Validace metod používaných pro odstranění nebo inaktivaci virů se nemá provádět ve výrobním zařízení, aby nebyla rutinní výroba vystavena žádnému riziku kontaminace viry používanými pro validaci.

Uchovávání vzorků

25. Pokud je to možné, vzorky jednotlivých odběrů mají být skladovány tak, aby byl usnadněn jakýkoliv nezbytný postup prověření v rámci zpětného dohledání (*look-back*). To je běžně odpovědnost zařízení provádějícího odběry. Vzorky každé směsi plazmy mají být skladovány za vhodných podmínek alespoň po dobu jednoho roku po datu ukončení použitelnosti konečného přípravku s nejdelší dobou použitelnosti.

Odstranění vyřazené krve, plazmy či meziproduktů

26. Má být vytvořen standardní operační postup pro bezpečné a účinné odstranění krve, plazmy či meziproduktů.