

**VÝROBA LIEKOV POCHÁDZAJÚCICH Z ĽUDSKEJ KRVI ALEBO Z
ĽUDSKEJ PLAZMY****Aktuálna verzia****Zásady**

V súlade so smernicou 75/318/EHS¹ v prípade liekov biologického pôvodu pochádzajúcich z ľudskej krvi alebo plazmy vstupné materiály zahŕňajú zdroje surovín, ako sú bunky či tekutiny, vrátane krvi a plazmy. Lieky pochádzajúce z ľudskej krvi alebo plazmy majú určité špecifické vlastnosti dané biologickou povahou zdroja suroviny. Napr. pôvodcovia prenosných ochorení, najmä vírusy, môžu kontaminovať zdroj suroviny. Bezpečnosť týchto výrobkov závisí tak od kontroly zdrojov surovín a od ich pôvodu, ako aj od následných výrobných postupov, vrátane odstránenia vírusov a inaktivácie.

Všeobecné kapitoly „Pokynov pre správnu výrobnú prax“ sa vzťahujú i na lieky pochádzajúce z ľudskej krvi alebo plazmy, ak nie je inak uvedené. Na tieto výrobky sa môžu vzťahovať i niektoré iné Doplnky, napr. Výroba sterilných liekov, Použitie ionizujúceho žiarenia pri výrobe liekov, Výroba liekov biologického pôvodu a Systémy riadené počítačom.

Vzhľadom k tomu, že kvalitu hotových liekov ovplyvňujú všetky výrobné kroky, vrátane odberu krvi alebo plazmy, treba, aby sa všetky postupy uskutočňovali v súlade s príslušným systémom zabezpečovania kvality a súčasne platnou správnu výrobnou praxou.

V súlade so smernicou 89/381/EHS sa musia prijímať nevyhnutné opatrenia, ktoré zabraňujú prenos infekčných ochorení a musia sa uplatňovať požiadavky a štandardy monografií Európskeho liekopisu, ktoré sa vzťahujú na plazmu pre frakcionáciu a na lieky pochádzajúce z ľudskej krvi alebo plazmy. Tieto opatrenia taktiež zahŕňajú Odporúčania Rady 98/463/EC zo dňa 29. júna 1998 „O spôsobilosti darcov krvi a plazmy a skríningu darovanej krvi v Európskom spoločenstve“, odporúčanie Rady Európy (pozri „Pokyny pre prípravu, použitie a zabezpečenie kvality krvných zložiek“, Council of Europe Press) a Svetovej zdravotníckej organizácie (pozri správu Výboru expertov WHO pre biologickú štandardizáciu, WHO Technical Report Series 840, 1994).

¹Smernice Rady 75/318/EHS zo dňa 20. mája 1975 o zblížovaní právnych predpisov týkajúcich sa analytických, farmako-toxikologických a klinických štandardov a protokolov v oblasti skúšania liekov, naposledy pozmenená smernicou Rady 93/39/EHS.

Tento doplnok súvisí aj s pokynmi prijatými Výborom pre hromadne vyrábané lieky (CPMP), a to najmä s nasledujúcimi: „Pokyny pre lieky pochádzajúce z plazmy” (*Note for guidance on plasma-derived medicinal products, CPMP/BWP/269/95 rev.2*), „Validačná štúdia vírusov: návrh, príspevok a interpretácia štúdií validujúcich inaktiváciu a odstránenie vírusov” (*Virus validation studies: the design, contribution and interpretation of studies validating the inactivation and removal of viruses*, zverejnená vo zväzku 3A „Pravidiel pre lieky v Európskom spoločenstve“) a „Príspevok k časti II - štruktúra registračnej dokumentácie k žiadostiam o registráciu – kontrola východiskových surovín pre výrobu krvných derivátov“ (*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*).

Tieto dokumenty sa pravidelne revidujú a vždy sa treba riadiť ich poslednou revidovanou verziou.

Ustanovenia tohto doplnku sa vzťahujú na lieky pochádzajúce z ľudskej krvi a plazmy. Nevzťahujú sa na krvné zložky používané v transfúznom lekárstve, pretože tieto v súčasnosti nie sú zahrnuté do smerníc Európskeho spoločenstva. Mnohé z týchto ustanovení však môžu byť pre takéto zložky vhodné a oprávnené authority môžu požadovať ich splnenie.

Použité pojmy

Krv:	Plná krv odobratá jednému darcovi a spracovaná buď pre transfúziu alebo pre ďalšiu výrobu
Krvné zložky:	Liečivé zložky krvi (erytrocyty, leukocyty, plazma, trombocyty), ktoré sa môžu získať odstredením, filtráciou a zmrazením pri použití obvyklých metodík použitých v zariadeniach transfúznej služby
Liek pochádzajúci z krvi alebo plazmy:	Rovnaký význam ako je uvedený v smernici 89/381/EHS

Manažment kvality

1. Zabezpečovanie kvality má zahŕňať všetky fázy, ktoré vedú ku konečnému lieku, počínajúc odberom (vrátane výberu darcu, odberových súprav, antikoagulačných roztokov a testovacích súprav) až po skladovanie, dopravu, spracúvanie, kontrolu kvality a dodanie hotového výrobku, v úplnom súlade s dokumentmi uvedenými v odstavci Zásady na začiatku tohto Doplnku.
2. Krv alebo plazma používaná ako zdroj suroviny na výrobu liekov sa má odoberať v zariadeniach a testovať v laboratóriách, ktoré podliehajú kontrole a ktoré boli schválené oprávnenou autoritou.
3. Postupy na stanovenie spôsobilosti jedincov darovať krv a plazmu pre použitie ako zdroj suroviny na výrobu liekov a výsledky testovania ich odberov sa majú dokumentovať zariadením na odber a majú byť k dispozícii výrobcovi lieku.
4. Sledovanie kvality liekov pochádzajúcich z ľudskej krvi alebo plazmy sa má robiť tak, aby bolo možné zistiť akékoľvek odchýlky od špecifikácií kvality.
5. Lieky pochádzajúce z ľudskej krvi alebo plazmy, ktoré sa ako nepoužité vrátili, sa bežne nemajú znovu vydávať; (pozri taktiež bod 5.65 všeobecných „Pokynov pre správnu výrobnú prax“).

Priestory a zariadenia

6. Priestory používané na odber krvi alebo plazmy majú mať vhodnú veľkosť, konštrukciu a umiestnenie tak, aby umožňovali normálnu prevádzku, čistenie a údržbu. Odber, spracovanie a testovanie krvi a plazmy sa nemá robiť v tom istom priestore. Majú byť k dispozícii vhodné priestory pre rozhovory s darcami, aby sa tieto rozhovory uskutočňovali v súkromí.
7. Zariadenie pre výrobu, odber a testovanie sa má navrhnúť, kvalifikovať a udržiavať tak, aby vyhovovalo svojmu účelu a nepredstavovalo žiadne riziko. Pravidelná údržba a kalibrácia sa má robiť a dokumentovať podľa zavedených postupov.

8. Pri výrobe liekov odvodených z plazmy sa používajú postupy inaktívacie alebo odstránenia vírusov a treba prijímať také opatrenia, ktoré zabránia vzájomnej kontaminácii upravených a neupravených produktov; pre upravené produkty sa majú používať vyhradené a oddelené priestory a zariadenia.

Odber krvi a plazmy

9. Požaduje sa štandardná zmluva medzi výrobcom lieku, ktorý pochádza z ľudskej krvi alebo plazmy a zariadením na odber krvi alebo plazmy, či organizáciou, ktorá je zodpovedná za odber. Pokyny pre obsah štandardnej zmluvy sú v dokumente: „Príspevok k časti II - štruktúra registračnej dokumentácie k žiadostiam o registráciu – kontrola východiskových surovín na výrobu krvných derivátov“ (III/5272/94).

10. Každý darca musí byť pozitívne identifikovaný pri prijatí a znovu pred venopunkciou; pozri aj Odporúčanie Rady 98/463/ES z 29. júna 1998 o spôsobilosti darcov krvi a plazmy a skríningu darovanej krvi v Európskom spoločenstve.

11. Postup použitý na dezinfekciu pokožky darcu sa má jasne stanoviť a má sa preukázať jeho účinnosť. Dodržiavanie tohto postupu treba naďalej zabezpečiť.

12. Štítky s číslami odberu sa musia opakovane nezávisle kontrolovať, aby sa zabezpečilo, že označenia na vakoch krvnej súpravy, skúmavkách so vzorkami a v záznamoch o odbere sú totožné.

13. Súpravy na odber krvi a pre aferézy sa majú pred použitím odberu krvi alebo plazmy skontrolovať, či nedošlo k ich poškodeniu alebo kontaminácii. Má sa zaznamenať číslo šarže súprav na odber krvi a pre aferézu, aby sa zabezpečila ich spätná sledovateľnosť.

Spätná sledovateľnosť a poodberové opatrenia

14. Musí sa zaviesť systém, ktorý pri plnom zachovaní dôvernosti umožní sledovať cestu každého odberu, a to ako smerom od darcu, tak i naopak, od konečného lieku, vrátane zákazníka (nemocnica alebo iný zdravotnícky odborník). Zvyčajne za identifikáciu príjemcu zodpovedá zákazník.

15. Poodberové opatrenia: má sa vytvoriť štandardný operačný postup popisujúci systém vzájomnej výmeny informácií medzi zariadením na odber krvi/plazmy a zariadením na výrobu/frakcionáciu, aby sa tieto zariadenia mohli navzájom informovať, ak po odbere dôjde k nasledujúcej situácii:

- zistí sa, že darca nesplnil dôležité zdravotné kritériá pre darcu,
- zistí sa pozitivita na niektorý z vírusových ukazovateľov u darcu, u ktorého sa predtým našli negatívne ukazovatele vírusových ochorení,
- zistí sa, že testovanie ukazovateľov vírusových ochorení sa neuskutočnilo podľa schválených postupov,
- u darcu sa rozvinulo infekčné ochorenie spôsobené pôvodcom potenciálne prenosným výrobkami, ktoré pochádzajú z plazmy (HBV, HCV, HAV a ostatnými non-A, non-B, non-C vírusmi hepatitíd, HIV 1 a 2 ako aj inými pôvodcami infekčných ochorení v svetle súčasných poznatkov),
- u darcu sa rozvinula Creutzfeldt-Jakobova choroba (CJD alebo vCJD),
- u príjemcu krvi alebo krvnej zložky sa rozvinula posttransfúzna/infúzna infekcia, ktorá by mohla súvisieť s darcom, alebo sa môže spätne k darcovi sledovať.

Postupy, ktoré treba dodržiavať v prípade výskytu ktorejkoľvek z horeuvedených situácií, treba popísať v štandardnom operačnom postupe. Spätne vyhľadávanie (*look-back*) má zahŕňať spätne sledovanie predchádzajúcich odberov za obdobie aspoň 6 mesiacov pred posledným negatívnym odberom. V prípade výskytu ktorejkoľvek z horeuvedených situácií treba vždy znovu posúdiť dokumentáciu šarže. Stiahnutie danej šarže sa má starostlivo zvážiť s ohľadom na také kritériá, ako je daný pôvodca infekčného ochorenia, veľkosť zmesi odberov (*pool*), časové obdobie medzi odberom a sérokonverziou, povaha prípravku a spôsob jeho výroby. Ak existujú údaje, že odber zaradený do zmesovej plazmy byl infikovaný vírusom HIV alebo hepatitídou A, B alebo C, treba prípad oznámiť príslušnej oprávnenej autorite (autoritám), ktorá zodpovedá za registráciu lieku a oznámiť stanovisko firmy pre ďalšie pokračovanie výroby z danej zmesi, alebo možnosť stiahnutia výrobku (výrobkov). Podrobnejšie pokyny sú uvedené v súčasne platnej verzii dokumentu CPMP „Pokyn pre lieky pochádzajúce z plazmy“.

Výroba a kontrola kvality

16. Predtým, ako je akýkoľvek z odberov krvi a plazmy alebo akýkoľvek z nich pochádzajúci výrobok prepustený na priamu liečbu a/alebo na frakcionáciu, treba ho otestovať s použitím validovaných testovacích metód, ktoré majú vhodnú citlivosť a sú špecifické pre ukazovatele špecifických pôvodcov prenášajúcich ochorenie:

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

Ak sa opakovane nájde reaktívny výsledok niektorého z týchto testov, je odber neprijateľný. (Ďalšie skúšky môžu byť súčasťou národných požiadaviek).

17. Predpísané teploty uchovávania krvi, plazmy a medziproduktov majú sa pri skladovaní a doprave zo zariadení, ktoré zabezpečujú odber k výrobcovi alebo medzi rôznymi miestami výroby, kontrolovať a validovať. To isté platí pri dodávke týchto výrobkov.

18. Prvú homogénnu zmes plazmy (napr. po separácii kryoprecipitátu) treba testovať pri použití validovaných testovacích metód s vhodnou citlivosťou a špecifickosťou a musí byť zistené, že je nereaktívna na nasledujúce špecifické ukazovatele pôvodcov prenášajúcich ochorenie:

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

Konfirmované pozitívne zmesi sa musia vyradiť.

19. Prepúšťať sa majú iba tie šarže, ktoré pochádzajú zo zmesi plazmy testovaných ako nereaktívne na HCV RNA technológiou amplifikácie nukleovej kyseliny (NAT), pri použití validovanej testovacej metódy s vhodnou citlivosťou a špecifickosťou.

20. Požiadavky na testovanie vírusov alebo iných pôvodcov infekcií sa majú zvažovať s ohľadom na aktuálne poznatky o pôvodcoch infekcií a dostupnosť vhodných testovacích metód.

21. Označenie na jednotlivých jednotkách baleniach plazmy skladovanej na zmiešanie (*pooling*) a na frakcionáciu, musí vyhovovať ustanoveniam monografie Európskeho liekopisu

„Ľudská plazma pre frakcionáciu“ a musí sa na nich uviesť aspoň identifikačné číslo odberu, názov a adresa odberového zariadenia alebo odkaz na zariadenie transfúznej služby, ktorá je zodpovedná za výrobu, číslo šarže odberovej súpravy, teplota skladovania, celkový objem alebo hmotnosť plazmy, typ použitého antikoagulantu a dátum odberu a/alebo oddelenia plazmy.

22. Za účelom minimalizácie mikrobiologickej kontaminácie plazmy pre frakcionáciu alebo kontamináciu cudzorodnými látkami sa má rozmrazovanie a zmiešanie robiť minimálne v čistom priestore triedy D vo vhodnom odevu a okrem toho sa majú použiť rúška a rukavice. Postupy používané na otváranie vakov, zmiešanie a rozmrazovanie sa majú pravidelne monitorovať, napr. skúškou na mikrobiologickú záťaž (*bioburden*). Požiadavky na čistý priestor pre akékoľvek ďalšie otvorené manipulácie majú zodpovedať požiadavkám Doplnku 1 „Pokynov pre správnu výrobnú prax“.

23. Majú sa zaviesť postupy pre jasné rozlíšenie prípravkov alebo medziproduktov, u ktorých sa uskutočnil proces odstránenia alebo inaktivácie vírusov, od tých, u ktorých sa neuskutočnil.

24. Validácia metód používaných na odstránenie alebo inaktiváciu vírusov sa nemá uskutočňovať u výrobcu, aby sa rutinná výroba nevystavovala riziku kontaminácie vírusmi používanými na validáciu.

Uchovávanie vzoriek

25. Ak je to možné, vzorky jednotlivých odberov sa majú skladovať tak, aby sa uľahčilo akýkoľvek nevyhnutný postup previerky v rámci spätného vyhľadania (*look-back*). To je bežná zodpovednosť zariadenia, ktoré uskutočňuje odbery. Vzorky každej zmesi plazmy sa majú skladovať pri vhodných podmienkach aspoň počas jedného roka po dátume ukončenia použiteľnosti hotového výrobku s najdlhšou dobou použiteľnosti.

Odstránenie vyradenej krvi, plazmy či medziproduktov

26. Má sa vytvoriť štandardný operačný postup na bezpečné a účinné odstránenie krvi, plazmy či medziproduktov.