

## Aneks 14

### PROIZVODNJA LJEKOVA DOBIJENIH IZ KRVI ILI KRVNE PLAZME HUMANOG PORIJEKLA

#### Sadržaj

#### Rječnik

1. Područje primjene
2. Načela
3. Upravljanje kvalitetom
4. Sljedljivost i mjere koje se preduzimaju nakon prikupljanja
5. Prostor i oprema
6. Proizvodnja
7. Kontrola kvaliteta
8. Puštanje međuproizvoda i gotovog proizvoda
9. Čuvanje uzoraka pula plazme
10. Odlaganje otpada

#### Rječnik

##### **Glavna dokumentacija o plazmi (PMF)**

Glavna dokumentacija o plazmi (PMF), u skladu sa navedenim u Direktivi 2001/83/EC (Aneks I, dio III, br. 1.1.a) je zasebna dokumentacija, odvojena od dokumentacije za dozvolu za stavljanje lijeka u promet. Ona sadrži sve bitne, detaljne podatke o karakteristikama kompletne plazme humanog porijekla korišćene kao polazni materijal i/ili sirovina za proizvodnju podfrakcija ili međufrakcija, sastojaka pomoćnih i aktivnih supstanci, koji su sastavni dio lijekova ili medicinskih sredstava dobijenih iz krvi.

##### **Komponenta krvi**

Komponenta krvi, u skladu sa navedenim u Direktivi 2002/98/EC (Član 3b), je terapijska komponenta krvi (eritrociti, leukociti, trombociti i plazma) koja može da se pripremi različitim metodama.

##### **Krv**

Krv, u skladu sa navedenim u Direktivi 2002/98/EC (Član 3a), je puna krv prikupljena od davaoca i obrađena ili za transfuziju ili dalju proizvodnju.

##### **Kvalifikovano lice (QP)**

Kvalifikovano lice je lice u skladu sa navedenim u Direktivi 2001/83/EC (Član 48).

##### **Ljekovi dobijeni iz krvi ili plazme humanog porijekla**

Ljekovi dobijeni iz krvi ili plazme humanog porijekla, u skladu sa navedenim u Direktivi 2001/83/EC (član 1 broj 10), su lijekovi na bazi komponenata krvi koji se proizvode industrijskim postupkom u državnim ili privatnim ustanovama.

##### **Obrada**

U skladu sa terminologijom Direktive 2005/62/EC, "obrada znači bilo koji korak u pripremi komponente krvi koji se sprovodi između prikupljanja krvi i izdavanja komponente krvi", npr. razdvajanje i zamrzavanje komponenata krvi. Za potrebe ovog aneksa, obrada se dodatno

odnosi i na postupke koji se sprovode u ustanovi ovlaštenoj za prikupljanje krvi, a koji su specifični za plazmu za frakcionisanje.

### **Odgovorno lice (RP)**

*Odgovorno lice* je lice u skladu sa navedenim u Direktivi 2002/98/EC (Član 9).

### **Plazma za frakcionisanje**

Plazma za frakcionisanje, u monografiji Evropske farmakopeje navedena kao "Plazma humanog porijekla za frakcionisanje" (0853), je tečni dio krvi humanog porijekla koji ostaje nakon razdvajanja od ćelija krvi koja je prikupljena u epruvetu sa antikoagulansom ili koja je tokom afereze izdvojena kontinuiranom filtracijom ili centrifugiranjem krvi sa antikoagulansom; namijenjena za proizvodnju lijekova iz plazme, prije svega albumina, faktora koagulacije i imunoglobulina humanog porijekla.

### **Proizvodi iz krvi**

Proizvod iz krvi, u skladu sa navedenim u Direktivi 2002/98/EC (Član 3c), je terapijski proizvod dobijen iz krvi ili plazme humanog porijekla.

### **Smjernice dobre prakse**

Smjernice dobre prakse daju tumačenje standarda i specifikacija Evropske Zajednice koji su postavljeni u Aneksu Direktive 2005/62/EC<sup>1</sup> i koji se odnose na sistem kvaliteta u ustanovama ovlaštenim za prikupljanje krvi.

### **Ugovor o programu frakcionisanja sa trećim zemljama**

Ugovorno frakcionisanje na mjestu za frakcionisanje/kod proizvođača u zemljama EU/EEA, kada se kao polazni materijal koristi materijal iz trećih zemalja, a dobijeni proizvodi nijesu namijenjeni za promet u zemljama EU/EEA.

### **Ustanova ovlaštena za prikupljanje krvi (*blood establishment*)**

U skladu sa navedenim u Direktivi 2002/98/EC (Član 3e), bilo koja organizacija ili tijelo odgovorno za prikupljanje i testiranje krvi i komponenata krvi humanog porijekla, bez obzira na njihovu namjenu, kao i za obradu, skladištenje i distribuciju kada se koriste za transfuziju. Iako ova definicija ne obuhvata bolničke banke krvi, podrazumijeva se da obuhvata centre u kojima se izvodi afereza.

### **Frakcionisanje, ustanova/mjesto za frakcionisanje**

Frakcionisanje je proces proizvodnje u ustanovi/mjestu za frakcionisanje tokom koga se komponente plazme razdvajaju/prečišćavaju različitim fizičkim i hemijskim metodama kao što su precipitacija, hromatografija.

## **1. Područje primjene**

1.1 Odredbe ovog aneksa se primjenjuju na lijekove dobijene iz krvi ili plazme humanog porijekla, frakcionisane ili uvezene u zemlje EU/EEA. Aneks se primjenjuje i na polazni materijal (npr. plazma humanog porijekla) za proizvodnju ovih lijekova. U skladu sa uslovima postavljenim u Direktivi 2003/63/EC, zahtjevi se primjenjuju i na stabilne derivate krvi ili plazme humanog porijekla (npr. albumin) koji su ugrađeni u medicinska sredstva.

---

<sup>1</sup> U vrijeme usvajanja ovog aneksa objavljivanje smjernica GMP od Evropske komisije bilo je u proceduri

Ovaj aneks definiše specifične zahtjeve dobre proizvođačke prakse (*GMP*) za obradu, skladištenje i transport plazme humanog porijekla koja se koristi za frakcionisanje i proizvodnju lijekova iz krvi ili plazme humanog porijekla.

1.2 Ovaj aneks sadrži specifične odredbe koje se odnose na polazni materijal koji je uvezen iz trećih zemalja i na programe ugovornog frakcionisanja za potrebe treće zemlje.

1.3 Ovaj aneks se ne primjenjuje na komponente krvi koje se koriste za transfuziju.

## 2. Načela

2.1 Ljekovi dobijeni iz krvi ili plazme humanog porijekla (i njihove aktivne supstance koje se koriste kao polazni materijal) moraju da budu u skladu sa načelima i smjernicama dobre proizvođačke prakse (utvrđenim u Direktivi 2003/94/EC i *EU* Smjernicama o Dobraj proizvođačkoj praksi koje je objavila Evropska Komisija), kao i dozvolom za stavljanje lijeka u promet (Direktiva 2001/83/EC, čl. 46 i 51). Oni se smatraju biološkim lijekovima, a polazni materijal sadrži biološke supstance kao što su ćelije ili tečnosti (uključujući krv ili plazmu) humanog porijekla (Direktiva 2001/83/EC Aneks I dio 1, br. 3.2.1.1.b). Određene specifične osobine proizilaze iz biološke prirode izvornog materijala. Npr. agensi koji prenose bolesti, posebno virusi, mogu da kontaminiraju izvorni materijal. Stoga, kvalitet i bezbjednost ovih proizvoda zavise od kontrole izvornog materijala i njegovog porijekla, kao i od narednih proizvodnih postupaka uključujući testiranje markera infekcije, otklanjanje i inaktivaciju virusa.

2.2 Aktivne supstance koje se koriste kao polazni materijal za proizvodnju lijekova moraju da budu u skladu sa načelima i smjernicama dobre proizvođačke prakse (vidjeti tačku 2.1). Za prikupljanje i testiranje polaznog materijala dobijenog iz krvi i plazme humanog porijekla, primjenjuju se zahtjevi definisani u Direktivi 2002/98/EC. Prikupljanje i testiranje moraju da se sprovedu u skladu sa odgovarajućim sistemom kvaliteta za koji su standardi i specifikacije definisani u Aneksu Direktive 2005/62/EC i protumačeni u smjernicama dobre prakse iz člana 2(2) Direktive 2005/62/EC. Osim toga, zahtjevi Direktive 2005/61/EC se odnose na sljedljivost i na prijavljivanje ozbiljnih neželjenih reakcija i događaja od davaoca do primaoca. Dodatno treba da se razmotre i monografije Evropske farmakopeje (Direktiva 2001/83/EC, Aneks 1, dio III br. 1.1.b).

2.3 Polazni materijal za proizvodnju lijekova dobijenih iz krvi ili plazme humanog porijekla, koji je uvezen iz trećih zemalja i namijenjen za upotrebu ili distribuciju u zemljama EU/EEA, mora da zadovoljava standarde jednake standardima Zajednice i specifikacijama sistema kvaliteta koji se odnosi na ustanove ovlašćene za prikupljanje krvi kako je navedeno u Direktivi Komisije 2005/62/EC (Uvodna izjava 6; član 2(3)); zahtjeve u pogledu sljedljivosti i prijavljivanja ozbiljnih neželjenih reakcija i događaja kako je navedeno u Direktivi Komisije 2005/61/EC (Uvodna izjava 5; član 7); tehničke zahtjeve za krv i komponente krvi kako je navedeno u Direktivi Komisije 2004/33/EC (Uvodna izjava 4; član 2.3 Aneksa V).

2.4 U slučaju programa ugovornog frakcionisanja sa trećim zemljama, polazni materijal uvezen iz trećih zemalja mora da ispunjava zahtjeve kvaliteta i bezbjednosti kako je utvrđeno u Direktivi 2002/98/EC i Aneksu B Direktive 2004/33/EC. Aktivnosti sprovedene u zemljama *EU/EEA* moraju u potpunosti da budu u skladu sa smjernicama dobre proizvođačke prakse. Potrebno je razmotriti standarde i specifikacije Zajednice koji se odnose na sistem kvaliteta u

ustanovama koje prikupljaju krv i koji su navedeni u Direktivi Komisije 2005/62/EC; zahtjeve u pogledu sljedljivosti i prijavljivanja ozbiljnih neželjenih reakcija i događaja koji su navedeni u Direktivi Komisije 2005/61/EC; smjernice i preporuke SZO navedene u dodatku ovog aneksa.

2.5 Za sve korake koji slijede nakon prikupljanja i testiranja (npr. obrada, uključujući razdvajanje, zamrzavanje, skladištenje i transport do proizvođača) primjenjuju se zahtjevi Direktive 2001/83/EC i, prema tome, moraju da se sprovode u skladu sa načelima i smjernicama dobre proizvođačke prakse. Po pravilu, ove aktivnosti se sprovode pod odgovornošću Kvalifikovanog lica (*QP*) nosioca dozvole za proizvodnju lijekova. Kada se specifični proizvodni postupci u vezi sa frakcionisanjem plazme obavljaju u ustanovama ovlaštenim za prikupljanje krvi, specifično imenovanje Kvalifikovanog lica (*QP*) međutim, ne može da bude proporcionalno s obzirom na prisustvo i odgovornost Odgovornog lica (*RP*). Da bi se riješila ova konkretna situacija i kako bi se na odgovarajući način obezbijedila zakonska odgovornost Kvalifikovanog lica, između mjesta za frakcionisanje/proizvođača i ustanove ovlaštene za prikupljanje krvi treba da bude zaključen ugovor u skladu sa Poglavljem 7 Smjernica dobre proizvođačke prakse, kojim su definisane odgovarajuće odgovornosti i detaljni zahtjevi kako bi se obezbijedila usaglašenost. Odgovorno lice (*RP*) u ustanovi ovlaštenoj za prikupljanje krvi i Kvalifikovano lice (*QP*) mjesta za frakcionisanje/proizvođača (vidi 3.5) treba da budu uključeni u sačinjavanje ovog ugovora. Kvalifikovano lice (*QP*) treba da obezbijedi vršenje provjera (*audit*) kako bi se potvrdilo da ustanova ovlaštena za prikupljanje krvi postupa u skladu sa ugovorom.

2.6 Specifični zahtjevi za dokumentaciju i druge postupke koji se odnose na polazni materijal za lijekove dobijene iz plazme su definisani u Glavnoj dokumentaciji o plazmi (*PMF*).

### **3. Upravljanje kvalitetom**

3.1 Upravljanje kvalitetom treba da pokriva sve faze od selekcije dobrovoljnih davalaca do isporuke gotovog proizvoda. Za sve faze prikupljanja i testiranja krvi i plazme humanog porijekla koja se koristi za proizvodnju lijekova upućuje se na Direktivu 2005/61/EC o sljedljivosti, uključujući i isporuku plazme u ustanovu/mjesto za frakcionisanje, kao i na Direktivu 2005/62/EC.

3.2 Krv ili plazmu koji se koriste kao izvorni/polazni materijal za proizvodnju lijekova moraju da prikupljaju ustanove ovlaštene za prikupljanje krvi i moraju da se testiraju u laboratorijama koje primjenjuju sistem kvaliteta u skladu sa Direktivom 2005/62/EC, koje imaju dozvolu izdatu od strane nadležnih organa i koje podliježu redovnom inspekcijskom nadzoru kako je navedeno u Direktivi 2002/98/EC. U skladu sa navedenim u Direktivi 2001/83/EC, proizvođač treba da obavesti nadležno tijelo *EU* o programu ugovornog frakcionisanja sa trećim zemljama.

3.3 Ako se plazma uvozi iz trećih zemalja, onda treba da se nabavlja od odobrenih dobavljača (npr. ustanove ovlaštene za prikupljanje krvi, uključujući eksterna skladišta). Oni treba da budu navedeni u specifikaciji polaznog materijala koja je ustanovljena na mjestu za frakcionisanje/kod proizvođača, da budu prihvaćeni od strane nadležnih organa zemalja *EU/EEA* (npr. na osnovu sprovedenih inspekcija), kao i od strane Kvalifikovanog lica (*QP*) mjesta za frakcionisanje u zemljama *EU/EEA*. Izdavanje sertifikata i odobravanje plazme (plazme za frakcionisanje) kao polaznog materijala, objašnjeni su u odjeljku 6.8.

3.4 Kvalifikacija dobavljača, uključujući provjere (*audit*), sprovodi se od strane mjesta za frakcionisanje/proizvođača prema pisanim procedurama. Rekvalifikacija treba da se sprovodi u redovnim intervalima uzimajući u obzir pristup zasnovan na riziku.

3.5 Između mjesta za frakcionisanje/proizvođača gotovog proizvoda i ustanove koja je ovlašćena za prikupljanje krvi, treba da bude zaključen pisani ugovor koji sadrži najmanje sljedeće ključne elemente:

- definiciju dužnosti i odgovornosti,
- zahtjeve koji se odnose na sistem kvaliteta i dokumentaciju,
- kriterijume za odabir dobrovoljnih davalaca i testiranje,
- zahtjeve za separaciju krvi na komponente krvi/plazmu,
- zamrzavanje plazme,
- čuvanje i transport plazme,
- sljedljivost i prikupljanje informacija (uključujući neželjene događaje).

Rezultati testova svih jedinica plazme iz ustanove koja je ovlašćena za prikupljanje krvi treba da budu dostupni mjestu za frakcionisanje/proizvođaču lijeka. Takođe, bilo koji korak frakcionisanja koji je povjeren treba da bude definisan u pisanom ugovoru.

3.6 Za planiranje, procjenu i dokumentovanje svih izmjena koje mogu da utiču na kvalitet i bezbjednost proizvoda ili na sljedljivost, treba da se uspostavi zvaničan sistem kontrole izmjena. Potencijalni uticaj predloženih izmjena treba da se procijenjuje. Potrebno je da se odredi dodatno testiranje i validacija, a posebno inaktivacija i uklanjanje virusa.

3.7 Potrebno je da postoji adekvatna strategija o bezbjednosti sa ciljem da se minimizira rizik od infektivnih agenasa i novijih infektivnih agenasa. Strategija treba da sadrži procjenu rizika koja:

- definiše vrijeme zadržavanja u karantinu (interno vrijeme karantina) prije obrade plazme npr. za uklanjanja sljedljivih (look back) jedinica<sup>2</sup>,
- uzima u obzir sve aspekte redukcije virusa i/ili testiranja na infektivne agense ili surogate,
- uzima u obzir mogućnost redukcije virusa, veličinu pula i druge važne aspekte procesa proizvodnje.

#### **4. Sljedljivost i mjere koje se preduzimaju nakon prikupljanja**

4.1 Mora da se uspostavi sistem koji obezbjeđuje sljedljivost svake donacije, od davalaca donacije preko ustanove koja je ovlašćena za prikupljanje krvi do serije gotovog proizvoda i obrnuto.

4.2 Treba da se definišu odgovornosti za sljedljivost proizvoda (ne smije da bude praznina):

- od davalaca donacije u ustanovi koja je ovlašćena za prikupljanje krvi do ustanove/mjesta za frakcionisanje (ovo je odgovornost Odgovornog lica - RP u ustanovi koja prikuplja krv),

---

<sup>2</sup> Jedinice plazme, koje su donirali davaoci donacija tokom određenog vremena (kako je definisano na nacionalnoj/EU osnovi) prije nego što je pronađeno da je donacija od visoko rizičnog davaoca donacije, trebalo bi isključiti iz obrade, npr. zbog pozitivnog rezultata testa

- od ustanove/mjesta za frakcionisanje do proizvođača lijeka i bilo kog drugog objekta, proizvođača lijeka ili medicinskog sredstva (ovo je odgovornost kvalifikovanog lica - QP).

4.3 Podaci potrebni za potpunu sljedljivost moraju da se čuvaju najmanje 30 godina prema članu 4. Direktive 2005/61/EC i članu 14. Direktive 2002/98/EC<sup>3</sup>.

4.4 Ugovori (pomenuti u tački 3.5) između ustanova koje su ovlašćene za prikupljanje krvi (uključujući i laboratorije koje vrše testiranje) i ustanove/mjesta za frakcionisanje/proizvođača treba da osiguraju da sljedljivost i mjere koje se preduzimaju nakon prikupljanja, pokrivaju čitav lanac od prikupljanja plazme do svih proizvođača koji su odgovorni za puštanje u promet gotovog proizvoda.

4.5 Ustanove ovlašćene za prikupljanje krvi treba da obavijeste ustanovu/mjesto za frakcionisanje/proizvođača o svakom događaju koji može da utiče na kvalitet i bezbjednost proizvoda, uključujući događaje navedene u Aneksu II dijelu A i Aneksu III dijelu A Direktive 2005/61/EC, kao i o drugim važnim informacijama dobijenim nakon prihvatanja davalaca donacije i odobravanja plazme, npr. sljedljivih (*look back*) informacija<sup>4</sup> (informacije nakon prikupljanja). Ako se ustanova/mjesto za frakcionisanje nalazi u trećoj zemlji, informacija treba da se proslijedi proizvođaču koji je odgovoran za puštanje u zemlje EU/EEA bilo kog proizvoda koji je proizveden iz plazme na koju se ove informacije odnose. U oba slučaja, ukoliko je važno za kvalitet ili bezbjednost gotovog proizvoda, ova informacija treba da se proslijedi nadležnom organu<sup>5</sup> odgovornom za ustanovu/mjesto za frakcionisanje /proizvođača.

4.6 Procedura za obavještanje opisana u tački 4.5 se, takođe, primjenjuje kada nadležna inspekcija naloži povlačenje bilo koje važeće dozvole /odobrenja izdatog ustanovi ovlašćenoj za prikupljanje krvi.

4.7 Upravljanje prikupljenim informacijama treba da se opiše u okviru standardnih operativnih procedura uzimajući u obzir obaveze i procedure za informisanje nadležnih organa. Mjere koje se preduzimaju nakon prikupljanja informacija treba da budu dostupne kako je definisano u važećoj verziji "Napomena za smjernice za lijekove dobijene iz plazme" (*Note for Guidance on Plasma Derived Medicinal Products*) koju je usvojio Komitet za lijekove za humanu upotrebu (CHMP) i objavila Evropske Agencije za lijekove (EMA)<sup>6</sup>.

## 5. Prostor i oprema

5.1 Kako bi se minimizirala mikrobiološka kontaminacija ili unošenje stranog materijala u pul plazme, otapanje ili puliranje jedinica plazme treba da se sprovodi u prostoru koji odgovara zahtjevima najmanje klase D čistoće kako je definisano u Aneksu 1 Smjernica dobre proizvođačke prakse. Neophodno je da se nosi odgovarajuća odjeća uključujući maske za lice i rukavice. Ostali postupci tokom procesa proizvodnje treba da budu u skladu sa zahtjevima Aneksa 1 Smjernica dobre proizvođačke prakse.

---

<sup>3</sup> Obje direktive su povezane sa članom 109 Direktive 2001/83/EC definisanjem previla specifičnih za lijekove dobijene iz krvi ili krvne plazme humanog porijekla

<sup>4</sup> Informacije koje se pojavljuju ako se za donaciju, koja je prethodno bila negativna za virusne markere, naknadno utvrdi da je pozitivna za bilo koji virusni marker ili bilo koji faktor rizika koji ukazuje na virusnu infekciju

<sup>5</sup> Kao što je navedeno u Direktivi 2001/83/EC

<sup>6</sup> Važeća verzija na dan objavljivanja: CPMP/BWP/269/95

U skladu sa Aneksom 1 Smjernica dobre proizvođačke prakse, monitoring ambijentalnih uslova treba da se vrši redovno, posebno tokom "otvaranja" kontejnera sa plazmom i tokom uzastopnih procesa otapanja i puliranja. Granice prihvatljivosti treba da se odrede.

5.2 U proizvodnji lijekova dobijenih iz plazme, treba da se sprovedu postupci inaktivacije i uklanjanja virusa i da se preduzmu koraci u cilju sprečavanja unakrsne kontaminacije tretiranog sa netretiranim proizvodom. Nakon inaktivacije virusa, za proizvodnju treba da se koriste odgovarajuće namjenske i odvojene prostorije i oprema.

5.3 Da bi se izbjeglo izlaganje rutinske proizvodnje riziku od kontaminacije virusima koji se koriste tokom validacionih studija, validacija metoda za redukciju virusa ne smije da se sprovodi u proizvodnim pogonima. Validacija treba da se sprovodi prema važećoj verziji "Smjernice za studije validacije virusa: dizajn, prilog i interpretacija studija o validaciji inaktivacije i uklanjanja virusa" (*Note for Guidance on Virus Validation Studies: The Design, Contribution and Interpretation of Studies validating the Inactivation and Removal of Viruses*), koju je usvojio Komitet za lijekove za humanu upotrebu (CHMP) i objavila Evropske Agencije za lijekove (EMA)<sup>7</sup>.

## 6. Proizvodnja

### Polazni materijal

6.1 Polazni materijal treba da ispunjava zahtjeve relevantnih monografija Evropske farmakopeje i uslove utvrđene u dokumentaciji dozvole za stavljanje lijeka u promet, kao i u Glavnoj dokumentaciji o plazmi. Ovi zahtjevi treba da se definišu u pisanim ugovorima (vidjeti tačku 3.5) zaključenim između ustanove koja je ovlašćena za prikupljanje krvi i ustanove/mjesta za frakcionisanje/ proizvođača i da se kontrolišu u okviru sistema kvaliteta.

6.2 Polazni materijal za program za frakcionisanje koji je ugovoren sa trećim zemljama treba da ispunjava zahtjeve navedene u tački 2.4.

6.3 U zavisnosti od načina prikupljanja (prikupljanje pune krvi ili automatizovana afereza), mogu da se primjenjuju različiti procesni koraci. Svi procesni koraci (npr. centrifugiranje i/ili odvajanje, uzorkovanje, obilježavanje, zamrzavanje) treba da se definišu u pisanim procedurama.

6.4 Moraju da se izbjegnu bilo kakve zamjene jedinica i uzoraka plazme, posebno tokom obilježavanja, kao i bilo kakva kontaminacija, npr. prilikom oštećenja epruvete/zatvaranja kontejnera.

6.5 Zamrzavanje je kritičan korak za očuvanje (*recovery*) proteina plazme koji su nestabilni, npr. faktori koagulacije. Stoga, zamrzavanje treba da se izvrši primjenom validirane metode što prije nakon prikupljanja (pogledati monografiju Evropske farmakopeje broj 0853 "Ljudska plazma za frakcionisanje" i kada je značajno monografiju broj 1646 "Ljudska plazma pulirana i tretirana postupkom inaktivacije virusa").

---

<sup>7</sup> Važeća verzija na dan objavljivanja: CHMP/BWP/268/95

6.6 Skladištenje i transport krvi ili plazme u bilo kojoj fazi distributivnog lanca do ustanove/mjesta za frakcionisanje treba da se definiše i evidentira. Ustanova/mjesto za frakcionisanje treba da bude obavještena o bilo kakvom odstupanju od definisane temperature. Treba da se koriste kvalifikovana oprema i validirane procedure.

### **Izdavanje sertifikata/odobranje za upotrebu plazme kao polaznog materijala za frakcionisanje**

6.7 Plazma za frakcionisanje se odobrava za upotrebu, npr. iz statusa karantina, isključivo primjenom sistema i procedura koji obezbjeđuju kvalitet neophodan za proizvodnju gotovog proizvoda. Plazma može da se distribuira do ustanove/mjesta za frakcionisanje plazme/proizvođača isključivo nakon odobrenja od strane Odgovornog lica - *RP* (ili, u slučaju prikupljanja krvi/plazme u trećim zemljama, od strane lica sa ekvivalentnim odgovornostima i kvalifikacijama), kojim se potvrđuje da plazma za frakcionisanje odgovara zahtjevima i specifikacijama koje su definisane u potpisanim ugovorima, kao i da su preduzeti svi koraci u skladu sa Dobrom praksom i Smjernicama dobre proizvođačke prakse.

6.8 Nakon prijema u ustanovu/mjesto za frakcionisanje, Kvalifikovano lice (*QP*) je odgovorno za odobravanje jedinica plazme za frakcionisanje. Kvalifikovano lice (*QP*) treba da potvrdi da plazma ispunjava sve zahtjeve relevantnih monografija i uslove postavljene u dokumentaciji dozvole za stavljanje lijeka u promet, kao i u Glavnoj dokumentaciji o plazmi i da, u slučaju da se plazma koristi za programe frakcionisanja koji su ugovoreni sa trećim zemljama, odgovara zahtjevima navedenim u tački 2.4

### **Obrada plazme za frakcionisanje**

6.9 Koraci tokom procesa frakcionisanja razlikuju se u zavisnosti od proizvoda i proizvođača i obično uključuju nekoliko procedura za frakcionisanje/prečišćavanje od kojih neke mogu da doprinesu inaktivaciji i/ili uklanjanju potencijalne kontaminacije.

6.10 Zahtjevi za procese puliranja, uzorkovanja pula, frakcionisanja/prečišćavanja i inaktivaciju/uklanjanje virusa treba da budu definisani i u potpunosti ispunjeni.

6.11 Metode koje se koriste za proces inaktivacije virusa treba da se primjenjuju uz strogo pridržavanje validiranih procedura i u skladu sa metodama koje su korišćene u studijama validacije virusa. Treba detaljno da se istraže greške u procedurama inaktivacije virusa. Kako svako odstupanje može da dovede u pitanje bezbjednost finalnog proizvoda, pridržavanje validiranih procesa proizvodnje je posebno važno u procedurama za redukciju virusa. Treba da postoje procedure koje razmatraju ovaj rizik.

6.12 Bilo kakva prerada i dorada može da se vrši samo nakon primjene upravljanja rizikom kvaliteta i primjene procesnih koraka koji su definisani u odgovarajućoj dozvoli za stavljanje lijeka u promet.

6.13 Treba da postoji sistem za jasno odvajanje/razlikovanje proizvoda ili međuproizvoda koji su bili podvrgnuti procesu redukcije virusa od onih koji nijesu.

6.14. U zavisnosti od ishoda cjelokupnog procesa upravljanja rizikom (uzimajući u obzir moguće razlike u epidemiologiji), proizvodnja u kampanjama koja podrazumijeva jasno



razdvajanje i primjenu definisanih validiranih procedura čišćenja, može da se prihvati kada se plazma/intermedijeri različitog porijekla obrađuju na istom mjestu. Zahtjev za takvim mjerama treba da bude zasnovan na preporukama Smjernica o epidemiološkim podacima o infekcijama koje se prenose putem krvi (transmisivnim/prenosivim infekcijama). Kroz proces upravljanja rizikom treba da se razmotri da li je neophodno da se koristi namjenska oprema u slučaju programa frakcionisanja koji su ugovoreni sa trećim zemljama.

6.15 Rok upotrebe međuproizvoda koji su namijenjeni skladištenju, treba da se odredi na osnovu podataka o stabilnosti.

6.16 Skladištenje i transport međuproizvoda i gotovog lijeka u bilo kojoj fazi lanca distribucije treba da se odrede i evidentiraju. Treba da se koristi kvalifikovana oprema i validirane procedure.

## **7. Kontrola kvaliteta**

7.1 Zahtjevi koji se odnose na testiranje na prisustvo virusa ili drugih infektivnih agenasa treba da se posmatraju u svijetlu saznanja o novonastalim infektivnim agensima i dostupnosti odgovarajućih, validiranih test metoda.

7.2 Prvi homogeni plazma pul (npr. nakon izdvajanja krioprecipitata iz pula plazme) treba da se testira validiranim test metodama odgovarajuće osjetljivosti i specifičnosti, u skladu sa relevantnim monografijama Evropske farmakopeje (npr. broj 0853).

## **8. Odobranje međuproizvoda i gotovog proizvoda**

8.1 U promet smiju da se puste samo serije dobijene iz pula plazme koji je testiran i koji je negativan na markere virusa/antitela, za koje je utvrđeno da su usaglašene sa odobrenom specifikacijom (npr. Glavna dokumentacija o plazmi) i relevantnim monografijama Evropske farmakopeje, uključujući bilo koji specifičan virus (*cut-off limits*).

8.2 Odobranje međuproizvoda namijenjenih za dalju internu (*in-house*) obradu ili isporuku na različita mjesta, kao i puštanje u promet gotovog proizvoda treba da odobri Kvalifikovano lice (*QP*) u skladu sa odobrenom dozvolom za stavljanje lijeka u promet.

8.3 Puštanje u promet međuproizvoda i gotovih proizvoda koji su predmet programa ugovaranja frakcionisanja sa trećim zemljama treba da odobri Kvalifikovano lice (*QP*) na osnovu standarda dogovorenih sa davaocem ugovora i u skladu sa *EU* Smjericama dobre proizvođačke prakse. S obzirom da ovi proizvodi nijesu namijenjeni za evropsko tržište, usklađenost sa relevantnim monografijama Evropske farmakopeje nije primjenljiva.

## **9. Čuvanje uzoraka pula plazme**

Jedan pul plazme može da se koristiti za proizvodnju više od jedne serije i/ili proizvoda. Uzorci iz svakog pula plazme i njihova dokumentacija treba da se čuvaju najmanje godinu dana nakon isteka roka upotrebe gotovog proizvoda sa najdužim rokom trajanja.

## 10. Odlaganje otpada

Treba da postoje pisane procedure za bezbjedno i dokumentovano skladištenje i odlaganje otpada, predmeta za jednokratnu upotrebu i odbačenih predmeta (npr. kontaminiranih jedinica plazme, jedinica plazme od inficiranih davalaca, krvi, plazme, međuproizvoda ili gotovih proizvoda isteklog roka).

### Dodatak

A) Države članice treba da implemetiraju sljedeće Direktive i smjernice:

1. za prikupljanje i testiranje krvi i komponenta krvi:

Direktiva/Smjernice	Naslov	Područje primjene
Direktiva 2002/98/EC Evropskog Parlamenta i Savjeta	Utvrđivanje standarda kvaliteta i bezbjednosti za prikupljanje, testiranje, obradu, skladištenje i distribuciju krvi i komponenta krvi humanog porijekla, izmijenjena i dopunjena Direktiva 2001/83/EC.	član 2. definiše standarde kvaliteta i bezbjednosti za prikupljanje i testiranje krvi ili plazme humanog porijekla, bez obzira na njihovu namjenu, kao i za njihovu obradu, skladištenje i distribuciju kada su namijenjeni za transfuziju
Direktiva Komisije 2004/33/EC	Implementacija Direktive 2002/98/EC Evropskog Parlamenta i Savjeta, u pogledu određenih tehničkih zahtjeva za krv i komponente krvi	Definiše zahtjeve o informisanju potencijalnih davalaca krvi i o informacijama koje se zahtijevaju od davalaca krvi (dio A i B, Aneks II), podobnost davalaca krvi (Aneks III), uslove za skladištenje, transport i distribuciju krvi i komponenta krvi (Aneks IV), kao i zahtjeve u pogledu kvaliteta i bezbjednosti krvi i komponenta krvi (Aneks V).
Direktiva Komisije 2005/61/EC	Implementacija Direktive 2002/98 Evropskog Parlamenta i Savjeta u pogledu zahtjeva sljedljivosti i prijavljivanja ozbiljnih neželjenih reakcija i događaja.	Definiše zahtjeve sljedljivosti za ustanove koje su ovlašćene za prikupljanje krvi, za davaoce krvi, krv i komponente krvi, kao i finalno odredište svake jedinice, bez obzira na njihovu namjenu. Takođe, definiše i zahtjeve za prijavljivanje ozbiljnih neželjenih reakcija i događaja.
Direktiva Komisije 2005/62/EC	Implementacija Direktive 2002/98/EC Evropskog Parlamenta i Savjeta u vezi sa standardima i specifikacijama Zajednice koji se odnose na sistem kvaliteta ustanova ovlašćenih za prikupljanje krvi	Definiše implementaciju standarda sistema kvaliteta i specifikacija, kako je navedeno u članu 47 Direktive 2001/83/EC.

2. za prikupljanje i dostavljanje podataka/informacija o plazmi za frakcionisanje:

Direktiva/Smjernice	Naslov	Područje primjene
Direktiva 2001/83/EC Evropskog Parlamenta i Savjeta	O kodeksu Zajednice ( <i>Community Code</i> ) o lijekovima za humanu upotrebu	član 2. Ljekovi za humanu upotrebu namijenjeni za stavljanje u promet u državama članicama, koji su proizvedeni industrijski ili postupkom koji uključuje industrijski proces i koji obuhvataju lijekove dobijene iz krvi ili plazme humanog porijekla
Direktiva Komisije 2003/63/EC	Izmjenjena i dopunjena Direktiva 2001/83/EC Evropskog Parlamenta i Savjeta o kodeksu Zajednice o lijekovima za humanu upotrebu; Izmijenjen i dopunjen Aneks o dokumentaciji za lijek	
Direk Direktiva Komisije 2003/94/EC	Utvrđivanje načela i smjernica dobre proizvođačke prakse u proizvodnji lijekova za humanu upotrebu i lijekova koji su namijenjeni za kliničko ispitivanje	član 1. Načela i smjernice dobre proizvođačke prakse u proizvodnji lijekova za humanu upotrebu i lijekova koji su namijenjeni za kliničko ispitivanje
EU smjernice dobre proizvođačke prakse	Tumačenje načela i smjernica dobre proizvođačke prakse	
EMA/CHMP/BWP/3794/03 Rev.1, 15. Nov. 2006	Smjernica o zahtjevima za naučne podatke za Glavnu dokumentaciju o plazmi Revizija 1	
EMA/CHMP/BWP/548524/2008 EMA	Smjernica o epidemiološkim podacima o infektivnim bolestima koje se prenose putem krvi	

B) Ostali značajni dokumenti:

Direktiva/Smjernice	Naslov	Područje primjene
Preporuka br. R (95) 15 (Savjet Evrope)	Vodič za pripremu, upotrebu i obezbjeđenje kvaliteta komponenata krvi	
WHO Preporuke za proizvodnju, kontrolu i regulativu plazme humanog porijekla za	WHO Preporuke za proizvodnju, kontrolu i regulativu plazme humanog porijekla za frakcionisanje	Vodič za proizvodnju, kontrolu i regulativu plazme humanog porijekla za frakcionisanje

frakcionisanje. Aneks 4 u: WHO Stručni odbor za biološku standardizaciju 56. izvještaj. Ženeva, Svjetska zdravstvena organizacija 2007) (WHO Tehnički izvještaj Series, Br. 941)		
WHO smjernice dobre proizvođačke prakse za ustanove koje prikupljaju krv		

Treba se pozvati na najnovije revizije ovih dokumenata radi primjene važećih smjernica.