DZIENNIK USTAW
RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

Warszawa, dnia 21 sierpnia 2013 r.

Poz. 944

ROZPORZĄDZENIE
MINISTRA ZDROWIA[1)]

z dnia 10 lipca 2013 r.

zmieniające rozporządzenie w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania

Na podstawie art. 39 ust. 4 pkt 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.[2)]) zarządza się, co następuje:

§ 1. W rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 1 października 2008 r. w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (Dz. U. Nr 184, poz. 1143, z późn. zm.[3)]) wprowadza się następujące zmiany:

1) w § 2:

a) po pkt 8a dodaje się pkt 8b w brzmieniu:

„8b) Dokumentacja Główna Osocza – dokument wydzielony z dokumentacji dołączonej do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, zawierający wszystkie istotne, szczegółowe informacje służące do scharakteryzowania całego ludzkiego osocza używanego jako materiał wyjściowy lub surowiec do produkcji końcowych lub pośrednich frakcji, składników substancji pomocniczych oraz substancji czynnych wchodzących w skład osocza i wprowadzanych w procesie wytwarzania do produktów leczniczych lub wyrobów medycznych pochodzących z osocza;”,

b) po pkt 10 dodaje się pkt 10a w brzmieniu:

„10a) frakcjonowanie – proces wytwarzania w zakładzie frakcjonowania, podczas którego składniki osocza są rozdzielane lub oczyszczane za pomocą metod fizycznych i chemicznych, takich jak wytrącanie lub chromatografia;”,

c) pkt 28 otrzymuje brzmienie:

„28) krew – krew w rozumieniu ustawy z dnia 22 sierpnia 1997 r. o publicznej służbie krwi (Dz. U. Nr 106, poz. 681, z późn. zm.[4)]) pobraną od dawcy i przeznaczoną do przetoczenia lub transfuzji, oddzielenia jej składników lub dalszego przetworzenia;”,

d) po pkt 58 dodaje się pkt 58a w brzmieniu:

„58a) osocze do frakcjonowania – płynną część krwi pozostałą po oddzieleniu elementów komórkowych z krwi pobranej do pojemnika zawierającego antykoagulant lub po oddzieleniu metodą filtracji lub wirowania krwi z antykoagulantem w procesie aferezy, przeznaczoną do wytwarzania produktów krwiopochodnych,

---

1) Minister Zdrowia kieruje działem administracji rządowej – zdrowie, na podstawie § 1 ust. 2 rozporządzenia Prezesa Rady Ministrów z dnia 18 listopada 2011 r. w sprawie szczegółowego zakresu działania Ministra Zdrowia (Dz. U. Nr 248, poz. 1495 i Nr 284, poz. 1672).

2) Zmiany tekstu jednolitego wymienionej ustawy zostały ogłoszone w Dz. U. z 2008 r. Nr 227, poz. 1505 i Nr 234, poz. 1570, z 2009 r. Nr 18, poz. 97, Nr 31, poz. 206, Nr 92, poz. 753, Nr 95, poz. 788 i Nr 98, poz. 817, z 2010 r. Nr 78, poz. 513 i Nr 107, poz. 679, z 2011 r. Nr 63, poz. 322, Nr 82, poz. 451, Nr 106, poz. 622, Nr 112, poz. 654, Nr 113, poz. 657 i Nr 122, poz. 696 oraz z 2012 r. poz. 1342 i 1544.

3) Zmiany wymienionego rozporządzenia zostały ogłoszone w Dz. U. z 2009 r. Nr 135, poz. 1114, z 2011 r. Nr 19, poz. 99 oraz z 2012 r. poz. 380.

4) Zmiany wymienionej ustawy zostały ogłoszone w Dz. U. z 1998 r. Nr 117, poz. 756, z 2001 r. Nr 126, poz. 1382, z 2003 r. Nr 223, poz. 2215, z 2007 r. Nr 166, poz. 1172, z 2010 r. Nr 96, poz. 620, z 2011 r. Nr 112, poz. 654 oraz z 2012 r. poz. 742 i 908.

w szczególności albumin, czynników krzepnięcia oraz immunoglobulin pochodzenia ludzkiego opisanych w monografii Farmakopei Europejskiej „Osocze ludzkie do frakcjonowania”;”,

e) po pkt 71 dodaje się pkt 71a w brzmieniu:

„71a) program kontraktowego frakcjonowania dla krajów trzecich – umowę dotyczącą frakcjonowania zawartą z przedsiębiorcą prowadzącym działalność w zakresie frakcjonowania lub wytwarzania na terenie państwa członkowskiego Unii Europejskiej lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, używającym materiałów wyjściowych pochodzących z krajów trzecich i wytwarzającym produkty lecznicze, które nie są przeznaczone na rynek Unii Europejskiej lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym;”,

f) po pkt 106 dodaje się pkt 106a i 106b w brzmieniu:

„106a) zakład krwiodawstwa – jednostki organizacyjne publicznej służby krwi, o których mowa w art. 4 ust. 3 pkt 2–4 ustawy z dnia 22 sierpnia 1997 r. o publicznej służbie krwi;

106b) zakład frakcjonowania – podmiot, posiadający zezwolenie na wytwarzanie produktów leczniczych, u którego następuje proces wytwarzania, podczas którego składniki osocza są rozdzielane lub oczyszczane za pomocą metod fizycznych i chemicznych, takich jak wytrącanie lub chromatografia;”;

2) w załączniku do rozporządzenia Aneks 14 otrzymuje brzmienie określone w załączniku do niniejszego rozporządzenia.

§ 2. Wytwórcy dostosują warunki wytwarzania produktów leczniczych do wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania określonych w rozporządzeniu, o którym mowa w § 1, w brzmieniu nadanym niniejszym rozporządzeniem, w terminie miesiąca od dnia wejścia w życie niniejszego rozporządzenia.

§ 3. Rozporządzenie wchodzi w życie po upływie 14 dni od dnia ogłoszenia.

Minister Zdrowia: *B.A. Arłukowicz*

Załącznik do rozporządzenia Ministra Zdrowia
z dnia 10 lipca 2013 r. (poz. 944)

ANEKS 14

WYTWARZANIE PRODUKTÓW LECZNICZYCH POCHODZĄCYCH Z KRWI LUB OSOCZA LUDZKIEGO

1. Cel

1.1. Wymagania zawarte w Aneksie są stosowane do produktów leczniczych wytwarzanych z ludzkiej krwi i osocza, frakcjonowanych na terenie Unii Europejskiej lub importowanych na jej teren. Aneks dotyczy również materiałów wyjściowych (np. osocza ludzkiego) do tych produktów. Zgodnie z warunkami ustanowionymi w dyrektywie Komisji 2003/63/WE z dnia 25 czerwca 2003 r. zmieniającej dyrektywę 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Dz. Urz. UE L 159 z 27.06.2003, str. 46; Dz. Urz. UE Polskie wydanie specjalne, rozdz. 13, t. 31, str. 253) wymagania dotyczą również stabilnych substancji pochodzących z ludzkiej krwi lub ludzkiego osocza (np. albuminy), będących integralną częścią wyrobów medycznych.

1.2. Aneks ten definiuje specyficzne wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania dla procesu przetwarzania, przechowywania i transportu osocza do frakcjonowania oraz procesu wytwarzania produktów leczniczych pochodzących z ludzkiej krwi i osocza.

Proces przetwarzania oznacza czynność technologiczną w preparatyce składników krwi, która była zastosowana od momentu pobrania krwi aż do czasu wydania składnika krwi, np. rozdzielenie i mrożenie składników krwi. W niniejszym Aneksie proces technologiczny jest uzupełniony o odpowiednie operacje wykonywane w zakładach krwiodawstwa właściwe w celu pozyskania osocza do frakcjonowania.

1.3. Wymagania zawarte w Aneksie odnoszą się również do specyficznych warunków, wtedy gdy materiał wyjściowy jest importowany z kraju trzeciego w związku z programem kontraktowego frakcjonowania dla krajów trzecich.

1.4. Aneks ten nie dotyczy składników krwi przeznaczonych do przetoczenia lub transfuzji.

2. Reguła

2.1. Należy zapewnić, aby wytwarzanie produktów leczniczych pochodzących z ludzkiej krwi lub osocza oraz ich substancji czynnych, które są używane jako materiały wyjściowe, było zgodne z zasadami i wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania. Wymagania określone w niniejszym Aneksie dotyczą również materiałów wyjściowych pochodzenia biologicznego, takich jak komórki lub płyny (włączając krew i osocze) pochodzenia ludzkiego (załącznik I, część I, pkt 3.2.1.1 lit. b dyrektywy 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Dz. Urz. UE L 311 z 28.11.2001, str. 67, z późn. zm.; Dz. Urz. UE Polskie wydanie specjalne, rozdz. 13, t. 27, str. 69), zwanej dalej „dyrektywą 2001/83/WE"). Ich specyficzne właściwości wynikają z biologicznej natury materiału źródłowego, np. przenoszenia biologicznych czynników zakaźnych, szczególnie wirusów, co może powodować kontaminację materiału źródłowego. Jakość i bezpieczeństwo tych produktów są zapewnione przede wszystkim przez kontrolę materiału źródłowego oraz jego pochodzenia, jak również późniejszych procedur wytwarzania, włączając badania czynników zakaźnych, usuwanie i inaktywację wirusów.

2.2. Substancje czynne używane jako materiały wyjściowe do wytwarzania produktów leczniczych muszą być zgodne z regułą i wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania. Dla materiałów wyjściowych pochodzących z ludzkiej krwi i osocza muszą być przestrzegane wymagania dotyczące pobierania i badania, określone w dyrektywie 2002/98/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 27 stycznia 2003 r. ustanawiającej normy jakości i bezpiecznego pobierania, badania, preparatyki, przechowywania, wydawania krwi ludzkiej i składników krwi oraz zmieniającej dyrektywę 2001/83/WE (Dz. Urz. UE L 33 z 08.02.2003, str. 30, z późn. zm.; Dz. Urz. UE Polskie wydanie specjalne, rozdz. 15, t. 7, str. 346), zwanej dalej „dyrektywą 2002/98/WE". Pobieranie i badanie należy wykonywać zgodnie z zatwierdzonym systemem jakości, dla którego normy i specyfikacje zostały zdefiniowane w załączniku do dyrektywy Komisji 2005/62/WE z dnia 30 września 2005 r. wykonującej dyrektywę 2002/98/WE Parlamentu Europejskiego i Rady w zakresie norm i specyfikacji wspólnotowych odnoszących się do systemu jakości obowiązującego w placówkach służby krwi (Dz. Urz. UE L 256 z 01.10.2005, str. 41), zwanej dalej „dyrektywą 2005/62/WE", oraz zawarte w wymaganiach Dobrej Praktyki, o których mowa w art. 2 ust. 2 dyrektywy 2005/62/WE. Ponadto mają zastosowanie regulacje dyrektywy Komisji 2005/61/WE z dnia 30 września 2005 r. wykonującej dyrektywę 2002/98/WE Parlamentu Europejskiego i Rady w zakresie wymogów dotyczących śledzenia losów krwi oraz powiadamiania o poważnych, niepożądanych reakcjach i zdarzeniach (Dz. Urz. UE L 256 z 01.10.2005, str. 32), zwanej dalej „dyrektywą 2005/61/WE", dotyczące identyfikowalności oraz powiadamiania o poważnych, niepożądanych reakcjach oraz poważnych, niepożądanych zdarzeniach odnoszących się zarówno do dawcy, jak i do biorcy. W uzupełnieniu stosuje się również monografie Farmakopei Europejskiej (dyrektywa 2001/83/WE, załącznik I część III pkt 1.1 lit. b).

2.3. Materiały wyjściowe do wytwarzania produktów leczniczych pochodzących z ludzkiej krwi lub osocza importowane z krajów trzecich i przeznaczone do użycia lub dystrybucji na terenie Unii Europejskiej lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym muszą spełniać równoważne ze wspólnotowymi normy i specyfikacje, odnoszące się do systemu jakości dla zakładów krwiodawstwa określone w pkt 6 preambuły i art. 2 ust. 3 dyrektywy 2005/62/WE, wymagania dotyczące identyfikowalności oraz powiadomień o poważnych niepożądanych reakcjach oraz o poważnych niepożądanych zdarzeniach określonych w pkt 5 preambuły i art. 7 dyrektywy 2005/61/WE, oraz muszą spełniać wymagania dotyczące krwi i składników krwi określone w pkt 4 preambuły i w załączniku V w pkt 2.3 dyrektywy Komisji 2004/33/WE z dnia 22 marca 2004 r. wykonującej dyrektywę 2002/98/WE Parlamentu Europejskiego i Rady w zakresie niektórych wymagań technicznych dotyczących krwi i składników krwi (Dz. Urz. UE L 91 z 30.03.2004, str. 25, z późn. zm.; Dz. Urz. UE Polskie wydanie specjalne, rozdz. 15, t. 8, str. 272), zwanej dalej „dyrektywą 2004/33/WE".

2.4. W przypadku programu kontraktowego frakcjonowania dla krajów trzecich materiały wyjściowe importowane z tych krajów muszą spełniać wymagania jakości i bezpieczeństwa określone w dyrektywie 2002/98/WE oraz w załączniku V dyrektywy 2004/33/WE. Działania prowadzone na terenie państwa członkowskiego Unii Europejskiej lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym muszą być całkowicie zgodne z regułami i wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania. Należy uwzględnić europejskie normy i specyfikacje odnoszące się do systemu jakości dla zakładów krwiodawstwa ustanowionego w dyrektywie 2005/62/WE, wymagania identyfikowalności oraz powiadamiania o poważnych niepożądanych reakcjach oraz o poważnych niepożądanych zdarzeniach określonych w załącznikach do dyrektywy 2005/61/WE oraz wytyczne i rekomendacje Światowej Organizacji Zdrowia.

2.5. Dla wszystkich późniejszych etapów po pobraniu i badaniu (np. procesu przetwarzania, włączając rozdzielanie, zamrażania, przechowywania i transportu do wytwórcy) stosuje się wymagania dyrektywy 2001/83/WE, a zatem muszą one być zgodne z regułami i wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania. Zwykle działania te powinny być prowadzone w ramach odpowiedzialności Osoby Wykwalifikowanej zgodnie z zezwoleniem na wytwarzanie. Jeżeli specyficzne etapy procesu przetwarzania dotyczące osocza do frakcjonowania odbywają się w zakładzie krwiodawstwa, wówczas należy zapewnić obecność Osoby Wykwalifikowanej. W tej sytuacji, po upewnieniu się, że zakres odpowiedzialności Osoby Wykwalifikowanej jest zgodny z ustawą z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne, zakład frakcjonowania lub wytwórca powinien podpisać umowę, zgodną z rozdziałem 7 załącznika do rozporządzenia, z zakładem krwiodawstwa. W umowie tej należy zdefiniować poszczególne zakresy odpowiedzialności stron oraz szczegółowe wymagania zapewniające zgodność z przepisami prawa. Osoba Wykwalifikowana zakładu krwiodawstwa oraz Osoba Wykwalifikowana zakładu frakcjonowania lub miejsca wytwarzania powinny uczestniczyć w określaniu warunków umowy. Osoba Wykwalifikowana zakładu frakcjonowania lub miejsca wytwarzania powinna zapewnić wykonywanie audytu potwierdzającego, że zakład krwiodawstwa przestrzega warunków umowy.

2.6. Specyficzne wymagania dla dokumentacji oraz inne ustalenia dotyczące materiałów wyjściowych do produktów leczniczych pochodzących z osocza są zdefiniowane w Dokumentacji Głównej Osocza.

3. Zarządzanie jakością

3.1. Zarządzanie jakością powinno regulować wszystkie etapy od kwalifikacji dawców do momentu dostawy produktu końcowego. Wymagania dotyczące identyfikowalności są określone w dyrektywie 2005/61/WE oraz w dyrektywie 2005/62/WE dla wszystkich etapów związanych z pobraniem i badaniem ludzkiej krwi oraz ludzkiego osocza używanego do wytwarzania produktów leczniczych.

3.2. Krew i osocze używane jako materiał źródłowy do wytwarzania produktów leczniczych muszą być pobierane przez zakłady krwiodawstwa i badane w laboratoriach, które stosują system jakości zgodny z dyrektywą 2005/62/WE, są autoryzowane przez właściwy organ oraz są poddawane regularnym inspekcjom zgodnie z dyrektywą 2002/98/WE. Program kontraktowego frakcjonowania osocza z kraju trzeciego powinien zostać zgłoszony do właściwego organu państwa członkowskiego Unii Europejskiej zgodnie z dyrektywą 2001/83/WE.

3.3. Jeżeli osocze jest importowane z krajów trzecich, to powinno być nabyte tylko od zatwierdzonego dostawcy. Informacja o dostawcy powinna być umieszczona w specyfikacjach materiałów wyjściowych zakładu frakcjonowania lub wytwórcy. Dostawca powinien być zaakceptowany przez właściwy organ państwa członkowskiego Unii Europejskiej lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym oraz przez Osobę Wykwalifikowaną zakładu frakcjonowania na terenie państwa członkowskiego Unii Europejskiej lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym.

3.4. Kwalifikacja dostawcy, włączając audyty, powinna być wykonywana przez zakład frakcjonowania lub wytwórcę produktu końcowego zgodnie z pisemnymi procedurami. Ponowna kwalifikacja dostawców powinna być wykonywana w regularnych odstępach czasu na podstawie oceny ryzyka.

3.5. Zakład frakcjonowania lub wytwórca produktu końcowego powinni zawrzeć pisemną umowę z dostawcą – zakładem krwiodawstwa. Umowa obejmuje przynajmniej następujące zagadnienia:

1) zakres obowiązków oraz zdefiniowany zakres odpowiedzialności;

2) kryteria systemu jakości oraz wymagania dotyczące dokumentacji;

3) kryteria kwalifikacji oraz badania dawców;

4) wymagania konieczne do rozdzielania krwi na składniki krwi lub osocze;

5) warunki do zamrażania osocza;

6) przechowywanie i transport osocza;

7) identyfikowalność oraz postępowanie po donacji lub pobraniu (włączając zdarzenia niepożądane).

Wyniki badań dla wszystkich dostarczonych donacji z zakładu krwiodawstwa powinny być dostępne dla zakładu frakcjonowania lub wytwórcy produktu leczniczego. Ponadto każdy zakontraktowany etap frakcjonowania powinien być zdefiniowany w pisemnej umowie.

3.6. Powinien być ustanowiony formalny system kontroli zmian w celu planowania, oceny oraz dokumentowania wszystkich zmian, które mogą wpływać na jakość, bezpieczeństwo lub identyfikowalność produktu. Należy określić potencjalny wpływ proponowanej zmiany. Powinna być ustanowiona potrzeba dodatkowych badań i walidacji, szczególnie etapów inaktywacji oraz usuwania wirusów.

3.7. Powinna być opracowana właściwa strategia bezpieczeństwa w celu minimalizowania ryzyka pochodzącego od znanych oraz nowo pojawiających się czynników zakaźnych. Strategia ta powinna obejmować ocenę ryzyka w zakresie:

1) określenia czasu karencji osocza w mroźniach (okres wewnętrznej kwarantanny) przed rozpoczęciem procesu wytwarzania, dotyczy to np. możliwości usunięcia donacji w ramach procedury „look back”[1)];

2) rozpatrywania wszystkich aspektów redukcji wirusów lub badania czynników zakaźnych lub substytutów;

3) rozpatrywania możliwości redukcji wirusów, wielkości puli oraz innych istotnych aspektów procesu wytwarzania.

4. Identyfikowalność i postępowanie po pobraniu

4.1. Powinien istnieć system umożliwiający identyfikację każdej donacji od dawcy i donacji z danego zakładu krwiodawstwa przekazanej do puli osocza w serii wytworzonego produktu leczniczego i odwrotnie.

4.2. Powinna zostać określona odpowiedzialność za identyfikowalność produktu. Odpowiedzialność za identyfikowalność produktu na drodze od zakładu krwiodawstwa do zakładu frakcjonowania spoczywa na Osobie Wykwalifikowanej w zakładzie krwiodawstwa.

Odpowiedzialność za identyfikowalność produktu na drodze od zakładu frakcjonowania do wytwórcy produktu leczniczego i każdego dodatkowego miejsca wytwarzania, bez względu na to, czy jest to wytwórca produktu leczniczego czy wyrobu medycznego, spoczywa na Osobie Wykwalifikowanej.

4.3. Dane niezbędne do pełnej identyfikowalności muszą być przechowywane przez 30 lat od ich powstania.

4.4. Umowy, o których mowa w pkt 3.5, między zakładem krwiodawstwa a zakładem frakcjonowania lub wytwórcą powinny gwarantować, że identyfikowalność i postępowanie po pobraniu pozwolą na pełną kontrolę drogi każdej donacji osocza przekazanej do wszystkich wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie produktu końcowego.

[1)] Jeżeli po pobraniu jednostki osocza od dawcy wielokrotnego okazało się, że dawca jest dawcą wysokiego ryzyka, np. z powodu dodatniego wyniku badania, wówczas powinna ona zostać wykluczona z procesu technologicznego.

4.5. Zakłady krwiodawstwa powinny powiadamiać zakład frakcjonowania lub wytwórcę o każdym zdarzeniu, które może mieć wpływ na jakość lub bezpieczeństwo produktu, włączając zdarzenia wymienione w załączniku II części A oraz załączniku III części A dyrektywy 2005/61/WE, oraz o innych istotnych informacjach uzyskanych po kwalifikacji dawcy i donacji lub po zwolnieniu osocza, tzn. informacje w ramach procedury „look back”[2)] (informacje po pobraniu). Gdy miejsce frakcjonowania lub wytwarzania jest zlokalizowane w kraju trzecim, informacje te powinny być wysłane do wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii, na terenie państwa członkowskiego Unii Europejskiej lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, każdego produktu wytworzonego z rozpatrywanego osocza. W obu przypadkach, jeżeli jest to istotne dla jakości lub bezpieczeństwa produktu końcowego, informacja ta powinna zostać wysłana do właściwego organu dla miejsca frakcjonowania lub wytwarzania.

4.6. Procedura zgłoszenia opisana w pkt 4.5 obowiązuje również wtedy, gdy inspekcja właściwego organu w zakładach krwiodawstwa prowadzi do cofnięcia istniejącego zezwolenia, certyfikatu lub akredytacji.

4.7. Zarządzanie informacjami po pobraniu powinno być opisane w standardowych procedurach operacyjnych, z uwzględnieniem obowiązku i sposobu informowania właściwego organu. Tryb postępowania po pobraniu powinien być zgodny z aktualną wersją wytycznych dotyczących wytwarzania produktów osoczopochodnych (Note for Guidance on Plasma Derived Medicinal Products) zatwierdzoną przez Komitet do spraw Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) i opublikowanych przez Europejską Agencję Leków.

5. Pomieszczenia i wyposażenie

5.1. W celu ograniczenia do minimum możliwości zanieczyszczenia mikrobiologicznego lub wprowadzenia obcego materiału do puli osocza rozmrażanie i zlewanie jednostek osocza powinno być wykonywane w obszarach o klasie czystości odpowiadającej co najmniej klasie D zdefiniowanej w Aneksie 1 załącznika do rozporządzenia. Pracownicy powinni nosić odpowiednią odzież ochronną, w tym maski i rękawice. Wszystkie czynności, podczas których produkt ma kontakt ze środowiskiem zewnętrznym, należy przeprowadzać w warunkach spełniających odpowiednie wymagania określone w Aneksie 1 załącznika do rozporządzenia.

5.2. Monitoring środowiska, zwłaszcza podczas otwierania pojemników z osoczem i podczas przeprowadzania kolejnych procesów rozmrażania i zlewania, powinien być przeprowadzany regularnie, zgodnie z Aneksem 1 załącznika do rozporządzenia. Należy określić limity akceptacji.

5.3. Podczas wytwarzania produktów leczniczych pochodzących z osocza stosowane są odpowiednie procedury inaktywacji lub usuwania wirusów. Należy podjąć kroki, które umożliwią zapobieganie zakażeniom krzyżowym produktów już inaktywowanych przez produkty jeszcze niepoddane zabiegowi inaktywacji. Do etapów dalszego wytwarzania po przeprowadzeniu inaktywacji wirusów powinny być stosowane dedykowane i odrębne pomieszczenia oraz wyposażenie.

5.4. Aby uniknąć narażenia rutynowej produkcji na ryzyko zanieczyszczenia wirusami stosowanymi podczas badań walidacyjnych, walidacja metod usuwania wirusów nie powinna być prowadzona w obszarach i urządzeniach produkcyjnych. Walidacja powinna być przeprowadzana zgodnie z aktualną wersją „Wytycznych w sprawie badań walidacyjnych wirusów: projekt, udział i interpretacja badań walidacyjnych inaktywacji i usuwania wirusów” przyjętych przez Komitet do spraw Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP), opublikowaną przez Europejską Agencję Leków.

6. Produkcja

Materiał wyjściowy

6.1. Materiał wyjściowy powinien spełniać wymagania właściwych monografii Farmakopei Europejskiej na warunkach określonych w odpowiedniej dokumentacji dołączonej do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, w tym w Dokumentacji Głównej Osocza. Wymagania te powinny być określone w pisemnej umowie, o której mowa w pkt 3.5, i powinny być kontrolowane w ramach systemu jakości.

6.2. Materiał wyjściowy dla kontraktowego frakcjonowania dla krajów trzecich powinien odpowiadać wymaganiom określonym w pkt 2.4.

6.3. W zależności od rodzaju pobierania (pobieranie krwi pełnej lub afereza automatyczna) mogą być prowadzone różne etapy przetwarzania. Wszystkie etapy przetwarzania (np. wirowanie lub oddzielanie, pobieranie próbek, etykietowanie, zamrażanie) powinny być określone w pisemnych procedurach.

---

2) Informacje te ukazują się, jeżeli donacja od dawcy ma wynik dodatni, a dla wcześniej pobranej donacji otrzymano wynik ujemny dla markerów wirusowych, lub pojawiły się u tego dawcy jakieś inne czynniki ryzyka, które mogą powodować zakażenie wirusowe.

6.4. Należy unikać przypadkowej zamiany donacji i próbek, zwłaszcza podczas etykietowania, jak również zanieczyszczenia, szczególnie podczas dzielenia drenu na odcinki lub zamykania pojemników.

6.5. Zamrażanie to krytyczny etap, dzięki któremu w późniejszej fazie możliwe jest odzyskiwanie białek labilnych w osoczu, np. czynników krzepnięcia. Zamrażanie powinno być przeprowadzone jak najszybciej po pobraniu z zastosowaniem zwalidowanych metod (monografia Farmakopei Europejskiej nr 0853 „Osocze ludzkie do frakcjonowania" i monografia nr 1646 „Osocze ludzkie zlewane i poddane inaktywacji wirusów").

6.6. Przechowywanie i transport krwi lub osocza na każdym etapie dostaw do zakładu frakcjonowania powinno być ściśle określone i rejestrowane. Wszelkie odchylenia od ustalonej temperatury należy zgłosić do zakładu frakcjonowania. Należy stosować kwalifikowane urządzenia i zwalidowane procedury.

Certyfikacja/zwolnienie osocza do frakcjonowania jako materiału wyjściowego

6.7. Osocze do frakcjonowania powinno być zwolnione, tzn. przesunięte ze statusu kwarantanny, zgodnie z systemem i procedurami zapewniającymi odpowiednią jego jakość, niezbędną do wytworzenia produktu końcowego. Przekazanie osocza do zakładu frakcjonowania lub wytwórcy produktów leczniczych jest możliwe jedynie po udokumentowaniu przez Osobę Wykwalifikowaną (lub w przypadku poboru krwi lub osocza w krajach trzecich – przez osobę posiadającą równoważny zakres odpowiedzialności i kwalifikacji), że osocze do frakcjonowania jest zgodne z wymaganiami i specyfikacjami określonymi we właściwych pisemnych umowach, a wszystkie czynności wytwórcze zostały przeprowadzone zgodnie z odpowiednimi wytycznymi oraz wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania.

6.8. Po dostarczeniu do zakładu frakcjonowania jednostki osocza powinny zostać zwolnione do frakcjonowania przez Osobę Wykwalifikowaną. Osoba Wykwalifikowana powinna potwierdzić, że osocze jest zgodne z wymaganiami wszystkich właściwych monografii oraz z warunkami określonymi w dokumentacji pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, w tym w Dokumentacji Głównej Osocza, lub, w przypadku osocza używanego w kontraktowym frakcjonowaniu dla krajów trzecich, z wymaganiami określonymi w pkt 2.4.

Przetwarzanie osocza do frakcjonowania

6.9. Etapy wytwarzania stosowane w procesie frakcjonowania różnią się w zależności od produktu i wytwórcy. Zazwyczaj obejmują kilka procedur frakcjonowania i oczyszczania. Niektóre z nich mogą przyczynić się do inaktywacji lub usuwania potencjalnych zanieczyszczeń.

6.10. Wymagania dotyczące procesów zlewania, pobierania próbek z puli, frakcjonowania, oczyszczania i inaktywacji lub usuwania wirusów powinny być zdefiniowane i przestrzegane.

6.11. W metodach zastosowanych w procesie inaktywacji lub usuwania wirusów należy przestrzegać zwalidowanych procedur i postępować zgodnie z metodami stosowanymi w badaniach walidacyjnych wirusów. W przypadku odchyleń w procedurach inaktywacji lub usuwania wirusów należy przeprowadzić szczegółowe wyjaśnienia. Przestrzeganie zwalidowanych procesów produkcji jest szczególnie ważne w procedurach usuwania wirusów, gdyż każde odstępstwo może spowodować zagrożenie dla bezpieczeństwa produktu końcowego. Należy wdrożyć procedury uwzględniające zagrożenie bezpieczeństwa produktu końcowego.

6.12. Wszelkie procesy przetwarzania lub przerabiania mogą być wykonywane tylko po przeprowadzeniu działań w zakresie zarządzania ryzykiem jakości i przy zastosowaniu etapów procesu zdefiniowanych w stosownej dokumentacji dołączonej do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

6.13. Należy stosować metody pozwalające na jednoznaczne odróżnienie produktów lub produktów pośrednich, które zostały poddane procesowi inaktywacji lub usunięcia wirusów, od tych, które temu procesowi nie podlegały.

6.14. Możliwość prowadzenia kampanijnego wytwarzania osocza lub produktów pośrednich różnego pochodzenia w tym samym obszarze wytwarzania przy wyraźnym wydzieleniu oraz przy zdefiniowanych i zwalidowanych procedurach czyszczenia zależy od wyniku szczegółowego procesu zarządzania ryzykiem (uwzględniającego możliwe różnice epidemiologiczne). Wymagania dla takich działań powinny być oparte na Wytycznych w Zakresie Danych Epidemiologicznych Zakażeń Przenoszonych Przez Krew[3)]. W przypadku programu frakcjonowania kontraktowego dla krajów trzecich podczas procesu zarządzania ryzykiem należy rozważyć konieczność zastosowania dedykowanego wyposażenia.

6.15. Dla produktów pośrednich przeznaczonych do przechowywania termin ważności należy określić na podstawie badań stabilności.

---

3) EMEA/CPMP/BWP/125/04.

6.16. Przechowywanie i transport produktów pośrednich i końcowych produktów leczniczych na każdym etapie powinno być zdefiniowane i rejestrowane. Należy stosować kwalifikowane urządzenia i zwalidowane procedury.

7. Kontrola jakości

7.1. Wymagania dotyczące badań w kierunku wirusów i innych czynników zakaźnych muszą być odpowiednio dobrane, z uwzględnieniem najnowszej wiedzy o czynnikach zakaźnych i dostępności odpowiednich, zwalidowanych metod badawczych.

7.2. Pierwsza homogenna pula osocza (np. po oddzielaniu krioprecypitatu ze zlewanego osocza) powinna być zbadana za pomocą zwalidowanych metod badawczych o odpowiedniej czułości i specyficzności, zgodnie z odpowiednimi monografiami Farmakopei Europejskiej.

8. Zwalnianie produktów pośrednich i końcowych

8.1. Zwolnione mogą być jedynie serie pochodzące z puli osocza zbadanego, w których nie stwierdzono markerów wirusowych lub przeciwciał, zgodnie z odpowiednimi monografiami Farmakopei Europejskiej. Dotyczy to również zgodności z dopuszczalnymi limitami, w tym „punktem odcięcia" określonym dla danego wirusa zgodnie z zatwierdzonymi specyfikacjami (np. Dokumentacja Główna Osocza).

8.2. Zwolnienie produktu pośredniego, przeznaczonego do dalszego przetwarzania w danej wytwórni lub przeznaczonego do wysyłki do innego miejsca wytwarzania, i zwolnienie produktów końcowych powinno być wykonane przez Osobę Wykwalifikowaną zgodnie z zatwierdzonym pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu.

8.3. Zwolnienie produktów pośrednich i produktów końcowych w ramach kontraktowego frakcjonowania osocza z krajami trzecimi powinno być prowadzone przez Osobę Wykwalifikowaną na podstawie uzgodnionych ze zleceniodawcą standardów i na podstawie zgodności z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania. Zgodność z odpowiednimi monografiami Farmakopei Europejskiej może nie mieć zastosowania w przypadku, gdy produkty są przeznaczone do stosowania poza terenem państwa członkowskiego Unii Europejskiej lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym.

9. Przechowywanie prób z puli osocza

Jedna pula osocza może być użyta do wytworzenia więcej niż jednej serii lub więcej niż jednego produktu. Próby archiwalne i stosowne zapisy dotyczące każdej puli należy przechowywać przez co najmniej rok po upływie terminu ważności końcowego produktu leczniczego o najdłuższym terminie ważności uzyskanego z danej puli.

10. Utylizacja odpadów

Należy opracować pisemne procedury dotyczące bezpiecznego i udokumentowanego przechowywania i utylizacji odpadów, sprzętu jednorazowego użytku i odrzuconych produktów (np. zdyskwalifikowanych donacji, donacji od zakażonych dawców, przeterminowanych: krwi, osocza, produktów pośrednich lub produktów końcowych).