# Vodič za pripremu, korištenje i osiguranje kvalitete krvnih pripravaka

##### Prilog Prijedlogu br. R (95) 15

**SMJERNICE DOBRE PRAKSE**

**za standarde i specifikacije namijenjene implementaciji sustava kvalitete u krvnim ustanovama**

**Uvodne napomene**

Smjernice dobre prakse rezultat su *ad hoc* suradnje između Europskog ravnateljstva za kakvoću lijekova i zdravstvenu skrb Vijeća Europe (EDQM/CoE) i Europske komisije.

Smjernice su uključene u 19. izdanje Vodiča za pripremu, korištenje i osiguranje kvalitete krvnih pripravaka, Prilog Prijedlogu br. R (95) 15 Odbora ministara za pripremu, korištenje i osiguranje kvalitete krvnih pripravaka.

**Države članice EU** osigurat će, u skladu Direktivom 2005/62/EZ, usklađenost postojećih sustava kvalitete u ovlaštenim zdravstvenim ustanovama sa standardima i specifikacijama navedenim u Prilogu Direktivi.

U svrhu implementacije standarda i specifikacija navedenih u Prilogu Direktivi 2005/62/EZ, članak 2. Direktive mijenja se, u skladu s izmjenama iz Direktive (EU) 2016/1212, na sljedeći način:

*U svrhu implementacije standarda i specifikacija navedenih u Prilogu ovoj Direktivi, države članice osigurat će dostupnost smjernica dobre prakse i njihovo korištenje u svim ovlaštenim zdravstvenim ustanovama, odnosno u njihovim sustavima kvalitete, misleći pritom na smjernice dobre prakse koje će maksimalno uzeti u obzir, ako je relevantno za*

*ovlaštene zdravstvene ustanove, detaljne principe i smjernice za dobre proizvodne prakse, kao što se navodi u prvom podstavku članka 47. Direktive 2001/83/EZ. Države članice pritom će imati na umu Smjernice dobre prakse koje su zajedno razvili Komisija i Europsko ravnateljstvo za kakvoću lijekova i zdravstvenu skrb Vijeća Europe te koje je objavilo Vijeće Europe.*

Države članice Vijeća Europe dužne su poduzeti potrebne mjere i korake za implementaciju Smjernica dobre prakse objavljenih u ovom, 19. izdanju Vodiča za pripremu, korištenje i osiguranje kvalitete krvnih pripravaka. Ove Smjernice dobre prakse služe kako bi pomogle u implementaciji standarda i specifikacija sustava kvalitete čije korištenje u ovlaštenim zdravstvenim ustanovama i bolničkim bankama krvi moraju osigurati države članice.

# Smjernice dobre prakse za ovlaštene zdravstvene ustanove i bolničke banke krvi

### Opća načela

#### Opći zahtjevi

* + 1. Svaka ovlaštena zdravstvena ustanova mora razviti i održavati sustav kvalitete zasnovan na Direktivi EU 2003/94/EZ o dobroj proizvođačkoj praksi (GMP), odnosno koji ispunjava uvjete navedene u Direktivi 2005/62/EZ.
    2. Za krv i krvne pripravke koji su uvezeni iz trećih zemalja i namijenjeni za uporabu ili distribuciju u EU u etapama koje prethode uvozu mora postojati sustav kvalitete koji je istovjetan sustavu kvalitete propisanom u članku 2. Direktive 2005/62/EZ.
    3. Kvaliteta mora biti prepoznata kao odgovornost svih osoba uključenih u rad ovlaštene zdravstvene ustanove, pri čemu rukovodstvo osigurava sustavan pristup kvaliteti, odnosno implementaciju i održavanje sustava kvalitete (Direktiva 2005/62/EZ/Prilog 1.1.1.).
    4. Ostvarivanje ovog cilja kvalitete odgovornost je izvršnog rukovodstva. On zahtijeva sudjelovanje i predanost osoblja u različitim odjelima i na svim razinama organizacije, ali i dobavljača i distributera organizacije. Kako bi se cilj kvalitete ostvario na pouzdan način, potreban je temeljito osmišljen i pravilno implementiran sustav kvalitete koji obuhvaća dobre prakse i upravljanje rizicima kvalitete.
    5. Svaki sudionik opskrbnog lanca dužan je uspostaviti, dokumentirati i u cijelosti implementirati temeljito osmišljen sustav kvalitete kako bi se uključivanjem dobrih praksi i kontrole kvalitete ona osigurala u skladu s načelima upravljanja rizikom kvalitete.
    6. Osnovni koncepti upravljanja kvalitetom, dobrih praksi i upravljanja rizikom kvalitete međusobno su povezani. Ovdje su opisani kako bi se naglasile njihove međusobne veze i ključna važnost u pripremi krvi i krvnih pripravaka.

#### Sustav kvalitete

* + 1. Upravljanje kvalitetom širok je pojam koji uključuje sva pitanja koja mogu pojedinačno ili skupno ostvariti utjecaj na kvalitetu krvi i krvnih pripravaka. On je suma svih organiziranih rješenja kojima je cilj osiguravanje kvalitete krvnih pripravaka u skladu s razinom koju zahtijeva njihova predviđena uporaba. Upravljanje kvalitetom stoga uključuje i dobre prakse.
    2. Sustav kvalitete uključuje upravljanje kvalitetom, osiguranje kvalitete, kontinuirano poboljšanje kvalitete, osoblje, prostor i opremu, dokumentaciju, prikupljanje, ispitivanje i obradu, pohranu, distribuciju, kontrolu kvalitete, povlačenje krvnih pripravaka iz prometa, unutarnju i vanjsku reviziju, upravljanje ugovorima, neusklađenost i samonadzor (Direktiva 2005/62/EZ Prilog 1.1.2.).
    3. Sustav kvalitete mora osigurati da su svi kritični procesi specificirani u odgovarajućim uputama te da se izvode u skladu sa standardima i specifikacijama dobre prakse, odnosno da su usklađeni s odgovarajućim odredbama iz poglavlja o standardima u ovom Vodiču (uključujući i Prilog Direktivi 2005/62/EZ).
    4. Sustav kvalitete mora biti osmišljen tako da jamči kvalitetu i sigurnost pripremljene krvi i krvnih pripravaka, odnosno sigurnost davatelja i osoblja, te da zadovoljava potrebe korisnika. Ovakva strategija traži razvijanje jasnih politika, ciljeva i odgovornosti. Ona također zahtijeva implementaciju zasnovanu na planiranju, kontroli, osiguranju i poboljšanju kvalitete kako bi se zajamčila kvaliteta i sigurnost krvi i krvnih pripravaka te zadovoljile potrebe korisnika.
    5. Izvršno rukovodstvo snosi najvažniji dio odgovornosti za osiguravanje postojanja učinkovitog sustava kvalitete te adekvatnu raspodjelu resursa, odnosno jasno utvrđivanje, komunikaciju i implementaciju uloga i odgovornosti u cijeloj organizaciji. Vodstvo i aktivno sudjelovanje izvršnog rukovodstva u sustavu kvalitete od ključne je važnosti. Izvršno rukovodstvo mora svojim predvodništvom osigurati podršku i predanosti osoblja sustavu kvalitete na svim razinama i lokacijama organizacije.
    6. Rukovodstvo je dužno uspostaviti politiku kvalitete kojom se određuje opća namjera i usmjerenje ovlaštene zdravstvene ustanove i/ili bolničke banke krvi (u daljnjem tekstu: „organizacija") po pitanju kvalitete. Također je dužno osigurati upravljanje sustavom kvalitete i dobrim praksama putem revizije upravljanja kako bi se zajamčila trajna prikladnost i učinkovitost.
    7. Sustav kvalitete mora biti utvrđen i dokumentiran. Nužno je donijeti Vodič za kvalitetu ili sličan dokument te u njemu mora biti sadržan i opis sustava kvalitete (uključujući i odgovornosti rukovodstva).
    8. Sve ovlaštene zdravstvene ustanove i bolničke banke krvi moraju imati i podršku funkcije, bilo unutarnje ili povezane, za osiguranje kvalitete. Ta je funkcija uključena u sva pitanja vezana uz kvalitetu te pregledava i odobrava sve odgovarajuće dokumente u vezi kvalitete (Direktiva 2005/62/EZ/Prilog 1.2.1.).
    9. Nužno je uspostaviti neovisnu funkciju čija je odgovornost osiguranje kvalitete. Svi procesi vezani uz kvalitetu u nadležnosti su funkcije za osiguranje kvalitete, no nije nužno da ona bude odgovorna i za provođenje samih aktivnosti.
    10. Svi postupci, prostori i oprema koji utječu na kvalitetu i sigurnosti krvi i krvnih pripravaka moraju biti validirani prije uvođenja, odnosno ponovno validirani u pravilnim vremenskim razmacima koji se određuju na temelju ovih aktivnosti (Direktiva 2005/62/EZ/Prilog 1.2.2.).
    11. Opća politika vezana uz kvalifikaciju objekata i opreme, odnosno validaciju procesa, automatskih sustava i laboratorijskih ispitivanja mora biti uspostavljena. Službeni je cilj validacije osiguranje usklađenosti s predviđenom namjenom i regulatornim odredbama.
    12. Službeni sustav kontrole izmjena mora biti uspostavljen kako bi se mogle planirati, evaluirati i dokumentirati sve izmjene koje utječu na kvalitetu, sljedivost, dostupnost ili učinak pripravaka, odnosno sigurnost pripravaka, davatelja ili pacijenata. Nužno je procijeniti mogući učinak predloženih izmjena i odrediti potrebnu razinu dodatnog ispitivanja ili ponovne validacije, odnosno kvalifikacije i razinu validacije.
    13. Službeni sustav za postupanje u slučaju odstupanja i neusklađenosti mora biti uspostavljen. Prikladna razina analize glavnih uzoraka mora biti primijenjena tijekom ispitivanja odstupanja, mogućih

proizvoda s greškom ili drugih problema. Ova se strategija može odrediti s pomoću načela upravljanja rizicima kvalitete. Ako se glavni uzrok (ili uzroci) ne može sa sigurnošću odrediti, potrebno je prepoznati najvjerojatnije uzroke i prema utvrđenom postupiti. Ako se sumnja ili je utvrđeno da je uzrok ljudska greška, zaključak mora biti opravdan te se donosi tek nakon što je sa sigurnošću utvrđeno da nisu previđene potencijalne greške u procesu, odnosno proceduralne ili sistemske greške.

Nužno je odrediti odgovarajuće korektivne i/ili preventivne radnje (tzv. „CAPA“, „corrective and preventive actions“) te postupiti u skladu s rezultatima ispitivanja. Djelotvornost takvih radnji mora se nadzirati i procijeniti u skladu s načelima upravljanja rizikom kvalitete.

* + 1. Rukovodstvo mora provesti ispitivanje sustava u pravilnim vremenskim razmacima kako bi se potvrdila njegova učinkovitost i izvršile korektivne radnje, ako je potrebno (Direktiva 2005/62/EZ/Prilog 1.1.3.).
    2. Nužno je da rukovodstvo provodi periodična ispitivanja sustava kvalitete, odnosno da se uz sudjelovanje izvršnog rukovodstva provodi nadzor učinkovitosti i rada sustava s ciljem prepoznavanja prilika za kontinuirano poboljšavanje procesa vezanih uz krv i krvne pripravke, ali i samog sustava.
    3. Ispitivanja kvalitete proizvoda moraju se provoditi kako bi se potvrdila konzistentnost postojećih procesa, odnosno prikladnost postojećih specifikacija te istaknuli trendovi i prepoznale mogućnosti poboljšanja procesa ili pripravaka.
    4. Ispitivanje kvalitete proizvoda također se može smatrati alatom za razmatranje ukupnog stanja kvalitete krvnog pripravaka i njegovih proizvodnih procesa, uključujući i prikupljanje. Takva se ispitivanja u pravilu provode jednom godišnje i moraju biti dokumentirana. Ispitivanja mogu uključivati:
       1. pregled početnih materijala;
       2. pregled ključnih kontrola u samom procesu;
       3. pregled rezultata kontrole kvalitete i nadzora kvalitete;
       4. pregled svih izmjena;
       5. pregled kvalifikacijskog statusa opreme;
       6. pregled tehničkih dogovora i ugovora;
       7. pregled svih značajnih odstupanja, neusklađenosti i provedenih korektivnih radnji;
       8. pregled nalaza unutarnje i vanjske revizije i inspekcija te implementiranih korektivnih radnji;
       9. pregled prigovora i povlačenja iz prometa;
       10. pregled kriterija za prihvaćanje davatelja;
       11. pregled odbijanja davatelja;
       12. pregled retrospektivnih ispitivanja.

#### Dobra praksa

* + 1. Dobra praksa dio je upravljanja kvalitetom koji osigurava da se krv i krvni pripravci uvijek proizvode i kontroliraju u skladu sa standardima kvalitete koji odgovaraju njihovoj predviđenoj namjeni. Ona se bavi prikupljanjem, obradom, ispitivanjem, izdavanjem i čuvanjem (u daljnjem tekstu koristit će se opći pojam „priprema) te kontrolom kvalitete. Osnovni su zahtjevi sljedeći:
       1. Svi procesi jasno su definirani i sustavno se provjeravaju sukladno iskustvu te je pokazano da su u stanju konzistentno isporučivati krv i krvne pripravke tražene kvalitete, odnosno u skladu s njihovim specifikacijama. Ova strategija uključuje i osiguravanje sljedećeg:
          1. ključni koraci i značajne promjene u procesu validirani su;
          2. svi su zahtjevi zadovoljeni, uključujući: 1.3.1.1.2.1. adekvatno kvalificirano i obučeno osoblje; 1.3.1.1.2.2. adekvatan objekt i prostor;

1.3.1.1.2.3. prikladna oprema i servisi; 1.3.1.1.2.4. ispravni materijali, spremnici i oznake; 1.3.1.1.2.5. odobreni postupci i upute; 1.3.1.1.2.6. prikladno čuvanje i prijevoz;

* + - * 1. smjernice i postupci navedeni su u obliku uputa, pri čemu je korišten jasan i nedvosmislen jezik, te se mogu izravno primijeniti u danim objektima;
        2. operateri su obučeni za pravilno provođenje postupaka;
        3. zapisi se tijekom pripreme vode ručno i/ili s pomoću uređaja za bilježenje kako bi se moglo dokazati da su obavljeni svi potrebni koraci koje

predviđaju postupci i upute te da su kvantiteta i kvaliteta krvi i krvnih pripravaka u skladu s očekivanjima;

* + - * 1. bilo kakva značajna ispitivanja u cijelosti se bilježe i ispituju;
        2. zapisi o pripremi (uključujući i distribuciju) s pomoću kojih je moguće utvrditi cjelokupnu povijesti krvi ili krvnih pripravaka čuvaju se u razumljivom i lako dostupnom obliku;
        3. distribucija krvi i krvnih pripravaka minimalizira bilo kakve potencijalne rizike koji bi mogli utjecati na njihovu kvalitetu;
        4. uspostavljen je sustav koji omogućava povlačenje krvi ili krvnih pripravaka iz prometa (uključujući i one u čijoj su pripremi korišteni kritični materijali koji su pušteni u promet ili distribuirani);
        5. prigovori vezani uz krv i krvne pripravke ispituju se, uzroci nedostataka u kvaliteti istražuju se te se poduzimaju odgovarajuće mjere kako bi se spriječilo ponovno pojavljivanje krvnih pripravaka s greškom;
      1. Kontrola kvalitete dio je dobre prakse koji se bavi uzorkovanjem, specifikacijama i ispitivanjima, ali i organizacijom, dokumentiranjem i postupkom puštanja u promet čiji je cilj osigurati da se u proizvodnji ne koriste materijali i u promet ne puštaju krv i krvni pripravci za koje nije utvrđena zadovoljavajuća razina kvalitete te za koje nisu provedena potrebna i relevantna ispitivanja. Osnovni su zahtjevi sljedeći:
         1. prikladni objekti, obučeno osoblje i odobreni postupci dostupni su za uzorkovanje, provjeru i ispitivanje početnih materijala, materijala za pakiranje, polugotovih i gotovih krvnih pripravaka i krvi te, ako je prikladno situaciji, nadzor okolišnih uvjeta;
         2. uzorke početnih materijala, materijala za pakiranje, polugotovih i gotovih krvnih pripravaka uzima odobreno osoblje koristeći odobrene metode;
         3. metode ispitivanja validirane su;
         4. zapisi se vode ručno i/ili s pomoću uređaja za bilježenje kako bi se moglo dokazati da su obavljeni sve potrebni postupci vezani uz uzorkovanje, provjeru i ispitivanje; sva se odstupanja dokumentiraju i u cijelosti istražuju;
         5. gotova krv i krvni pripravci usklađeni su sa specifikacijama i ispravno označeni;
         6. rezultati ispitivanja dokumentiraju se te se provodi službeno uspoređivanje rezultata ispitivanja materijala, polugotovih i gotovih krvnih pripravaka i krvi sa specifikacijama;
         7. krv i krvni pripravci koji ne odgovaraju zahtjevima koje propisuju nadležna tijela ne puštaju se u promet;

1.3.1.3. Kontinuirana provjera krvi i krvnih pripravaka (uključujući i krvne pripravke koje su isključivo namijenjeni izvozu) provodi se s ciljem redovitog utvrđivanja konzistencije postojećeg procesa te prikladnosti postojećih specifikacija za početne materijale i gotove krvne pripravke kako bi se mogli istaknuti trendovi i prepoznati prilike za poboljšanje proizvoda i procesa.

#### Upravljanje rizikom kvalitete

* + 1. Upravljanje rizikom kvalitete dio je sustava kvalitete koji jamči da su učinkovitost procesa, nadzor kvalitete i sustavi provjere zasnovani na stupnju rizika. Odgovarajući statistički alati koriste se (ako je prikladno) za procjenu mogućnosti trenutačnih procesa.
    2. Sustav kvalitete mora osigurati postojanje procesa koji jamče kontrolu poslova koji su ustupljeni trećim stranama i kupljenih materijala. Ovi procesi moraju uključivati načela upravljanja rizikom kvalitete i na sustavan način osigurati da je:
       1. procjena rizika kvalitete zasnovana na znanstvenim znanju i iskustvu rada s procesima te da je u konačnici povezana sa zaštitom davatelja i pacijenta;
       2. količina uloženog truda, razina službenosti i stupanj dokumentiranosti procesa upravljanja rizikom kvalitete sukladna s visinom rizika.

### Osoblje i organizacija

* 1. Broj zaposlenika mora biti dovoljan za izvršavanje aktivnosti povezanih s prikupljanjem, ispitivanjem, obradom, čuvanjem i distribucijom krvi i krvnih pripravaka te oni moraju biti adekvatno obučeni i ocijenjeni kompetentnima za obavljanje svojih zadataka (Direktiva 2005/62/EZ/Prilog 2.1.).
  2. Organizacija mora imati odgovarajući broj zaposlenika s potrebnim kvalifikacijama i iskustvom. Rukovodstvo snosi konačnu odgovornost za utvrđivanje i pružanje odgovarajuće količine prikladnih resursa (ljudskih, financijskih, materijalnih, objekata i opreme) za implementaciju i održavanje sustava upravljanja kvalitetom, odnosno kontinuirano poboljšavanje njegove prikladnosti i učinkovitosti kroz sudjelovanje u ispitivanjima koje provodi rukovodstvo. Odgovornosti dodijeljene pojedinom zaposleniku ne smiju biti tolike da predstavljaju potencijalni rizik kvalitete.
  3. Organizacijska shema u kojoj su prikazani odnosi između ključnih članova osoblja u upravljačkoj hijerarhiji mora postojati. Ključno osoblje obuhvaća sljedeće funkcije i pripadajuće zamjenike:
     1. „odgovornu osobu“ prema članku 9. Direktive 2002/98/EZ;
     2. voditelja procesa obrade, koji je odgovoran za sve aktivnosti vezane uz obradu;
     3. voditelja kontrole kvalitete, koji je odgovoran za sve aktivnosti vezane uz kontrolu kvalitete;
     4. voditelja osiguranja kvalitete, koji je odgovoran za postojanje odgovarajućih sustava kvalitete i protokola koji su potrebni za sigurno puštanje u promet svih materijala, opreme, reagensa, krvi i krvnih pripravaka;
     5. liječnika koji se brine za sigurnost davatelja i liječnik ili farmaceuta zaduženog za sigurnost krvnih pripravaka puštenih u promet;
  4. Osoblje mora posjedovati opis svog radnog mjesta s ažurnim informacijama u kojem se jasno navode njihovi zadaci i odgovornosti. Odgovornost za upravljanje obradom i odgovornost za osiguranje kvalitete moraju biti dodijeljene različitim osobama koje djeluju neovisno jedna od druge (Direktiva 2005/62/EZ/Prilog 2.2.).
  5. Osoblju na odgovornim položajima mora biti dodijeljena razina autoriteta koja omogućava izvršavanje njihovih dužnosti. Svoje dužnosti mogu delegirati propisanim zamjenicima prikladnih kvalifikacija. Između sfera odgovornosti zaposlenika koji su zaduženi za primjenu dobre prakse ne smiju postajati neopravdana preklapanja ili nepokrivena područja.
  6. Pojedinačne odgovornosti moraju biti jasno definirane te ih zaposlenici moraju ispravno razumjeti, što mora biti procijenjeno i zabilježeno. Popis potpisa zaposlenika mora biti dostupan.

2.7 Osoblje mora proći inicijalnu te zatim sudjelovati u kontinuiranoj obuci vezanoj uz dodijeljene zadatke. Zapisi o obuci moraju se voditi. Programi obuke moraju biti izrađeni i moraju uključivati i temu dobre prakse (Direktiva 2005/62/EZ/Prilog 2.3.).

* 1. Osoblje koje u sklopu obavljanja svojih dužnosti mora ulaziti u prostor za pripremu ili laboratorije mora proći obuku (odnosi se i na tehničko osoblje, odnosno osoblje koje radi na održavanju i čišćenju).
  2. Politike i postupci koji određuju pristup obuci moraju postojati u pisanom obliku, uključujući zapis o održanoj obuci, njenom sadržaju i učinkovitosti.
  3. Sadržaj programa obuke periodično se provjerava, a kompetencije osoblja redovito se ocjenjuju (Direktiva 2005/62/EZ/Prilog 2.4.).
  4. U procesima vezanim uz prikupljanje, obradu, ispitivanje i puštanje u promet, uključujući i kontrolu kvalitete i osiguranje kvalitete, mogu sudjelovati samo osobe koje su za to ovlaštene definiranim postupcima i čije je ovlaštenje dokumentirano.
  5. Moraju postojati pisane upute vezane uz sigurnost i higijenu koje su usklađene s aktivnostima koje se provode, odnosno Direktivom Vijeća 89/391/EEZ i Direktivom 2000/54/EZ Europskog parlamenta i Vijeća (Direktiva 2005/62/EZ/Prilog 2.5.).
  6. Posjetiteljima ili osoblju koje nije prošlo adekvatnu obuku u pravilu se ne bi trebao dopuštati pristup prostorima za obradu i laboratorijima. Ako je to neizbježno, prije posjeta moraju dobiti relevantne informacije, posebno one vezane uz osobnu higijenu, te im se mora dodijeliti zaštitna odjeća. Prilikom posjeta moraju se pažljivo nadzirati.
  7. Organizacija je odgovorna za davanje uputa o higijeni i zdravstvenim stanjima koja mogu potencijalno utjecati na kvalitetu krvnih pripravaka (npr. prilikom prikupljanja) te ujedno osigurava da osoblje prijavljuje sve relevantne zdravstvene probleme. Osoblje koje u sklopu svojih dužnosti ulazi u prostore za obradu mora razumjeti i strogo se pridržavati spomenutih postupaka. Osoblje mora biti upućeno u korištenje opreme za pranje ruku.
  8. Potrebno je poduzeti onoliko koraka koliko je praktično moguće da se osigura kako u pripremi krvnih pripravaka ne sudjeluju sobe sa zaraznim bolestima ili otvorenim ranama na izloženim dijelovima tijela. Po potrebi se moraju provoditi medicinski pregledi kako bi se

utvrdila sposobnost za rad i zdravstveno stanje osoblja. Moraju postojati upute koje osiguravaju da osoblje prijavljuje zdravstvena stanja koja potencijalno mogu utjecati na kvalitetu krvi i krvnih pripravaka.

* 1. Na snazi mora biti pisana politika kojom se utvrđuju situacije u različitim područjima koje zahtijevaju nošenje zaštitne odjeće. Ovakvi zahtjevi moraju biti prikladni aktivnostima koje se provode.
  2. Konzumiranje hrane ili pića, žvakanje ili pušenje, držanje hrane, pića, materijala za pušenje ili osobnih lijekova u prostorima za obradu, ispitivanje i čuvanje mora biti zabranjeno. Opće je pravilo da bilo kakva nehigijenska aktivnost u prostorima za pripremu ili drugim prostorima gdje postoji mogućnost negativnog utjecaja na krv ili krvne pripravke mora biti zabranjena.

### Prostor

#### Općenito

* + 1. Prostorije, uključujući i mobilne lokacije, moraju se nalaziti, odnosno biti izgrađene, adaptirane i održavane u skladu s aktivnostima koje se u njima provode. Moraju omogućavati odvijanje radnih aktivnosti u logičnom slijedu kako bi se minimalizirala mogućnost greške te moraju omogućavati jednostavno čišćenje i održavanje kako bi se minimalizirao rizik od kontaminacije (Direktiva 2005/62/EZ/Prilog 3.3.1.).
    2. Rasvjeta, temperatura, vlažnost i ventilacija moraju biti prikladne i osmišljene na način koji sprečava negativan utjecaj (izravan ili neizravan) na krvne pripravke tijekom obrade ili čuvanja, odnosno na ispravno funkcioniranje opreme.
    3. Prostor mora biti osmišljen i opremljen tako da pruža zaštitu od ulaska insekata ili drugih životinja.
    4. Potrebno je provesti prikladne mjere kako bi se spriječio ulazak neovlaštenih osoba. Prostori za obradu, laboratorij, čuvanje i kontrolu kvalitete ne smiju omogućavati prolaz osoblju koje u njima ne radi.
    5. Objekti moraju omogućavati jednostavno čišćenje i održavanje. Otvoreni odvodi trebali bi se izbjegavati.
    6. Prostori za pripremu moraju imati učinkovitu ventilaciju s mogućnošću regulacije zraka (uključujući temperaturu i, ako je potrebno, vlažnost i filtraciju)

u skladu s aktivnostima koje se u njima provode, odnosno vanjskim okolišem.

* + 1. Prostori za pripremu moraju biti odgovarajuće osvijetljeni, posebno na mjestima gdje se provode vizualne provjere.

3.1.6. Uzorkovanje pripravaka može se provoditi u prostoru za obradu pod uvjetom da ne predstavlja rizik za ostale pripravke.

#### Prostor za davatelje krvi

* + 1. U objektu mora postojati prostor za povjerljive osobne razgovore i procjenu sposobnosti potencijalnih davatelja za davanje krvi. Ovaj prostor mora biti odvojen od svih prostora za obradu (Direktiva 2005/62/EZ/Prilog 3.3.2.).
    2. Prostor mora zadovoljavati razumne uvjete po pitanju zdravlja i sigurnosti osoblja (uključujući i mobilne ekipe) i davatelja, pritom poštujući relevantne zakonske i ostale propise.

#### Prostor za prikupljanje krvi

* + 1. Prikupljanje krvi mora se obavljati u prostoru koji je namijenjen za sigurno uzimanje krvi od davatelja, koji je odgovarajuće opremljen za početno tretiranje davatelja kod kojih dođe do štetne reakcije ili ozljede zbog događaja povezanih s davanjem krvi. Prostor mora biti organiziran na takav način da osigurava sigurnost i davatelja i osoblja, kao i izbjegavanje grešaka u postupku prikupljanja (Direktiva 2005/62/EZ/Prilog 3.3.3.).
    2. Prije nego što se odobri korištenje prostora za mobilno davanje krvi, njegova se prikladnost mora razmotriti prema sljedećim kriterijima:
       1. dimenzije prostora omogućavaju pravilan rad i privatnost davatelja;
       2. sigurnost osoblja i davatelja;
       3. u prostoru postoji ventilacija, struja, rasvjeta, sanitarni čvor i oprema za pranje ruku;
       4. pouzdana komunikacijske veze, mogućnosti čuvanja krvi i prijevoza;
       5. zajamčene adekvatne mogućnosti privremenog čuvanja.
    3. Raspored sobe za prikupljanje krvi i raspored postupaka mora osigurati da se krv prikuplja u sigurnom i čistom okruženju kako bi se minimalizirale mogućnosti greške i mikrobne kontaminacije.
    4. U obzir je potrebno uzeti raspored kreveta za davatelje i ophođenje s vrećicama, uzorcima i oznakama.

#### Prostori za ispitivanje i obradu krvi

* + 1. Mora postojati namjenski prostor laboratorija za ispitivanje krvi koji je odvojen od prostora za davatelje krvi i prostora za obradu krvnih pripravaka, koji ima ograničen pristup samo za ovlašteno osoblje i koji se koristi samo za predviđenu svrhu (Direktiva 2005/62/EZ/Prilog 3.3.4.).
    2. Laboratoriji moraju biti projektirani u skladu s aktivnostima koje će se u njima provoditi. Potrebno je osigurati dovoljan prostor kako bi se izbjegla mogućnost zabune ili križne kontaminacije. Prikladan prostor za čuvanje uzoraka i zapisa mora biti dostupan.
    3. Za zaštitu osjetljivih instrumenata od vibracije, električnih smetnji, vlage i ekstremnih temperatura mogu biti potrebne dodatne odredbe.

#### Prostor za čuvanje

* + 1. Prostor za čuvanje mora omogućavati odgovarajuće sigurno i odvojeno čuvanje različitih kategorija krvi i krvnih pripravaka i materijala, uključujući materijale koji su u karanteni i koji su izdani iz karantene, te doze krvi i krvnih pripravaka koje su prikupljene pod posebnim kriterijima (npr. autologno davanje). Pristup mora biti ograničen na ovlaštene osobe (Direktiva 2005/62/EZ/Prilog 3.3.5.1.).
    2. Moraju postojati predviđene mjere za slučaj kvara opreme i prekida napajanja u glavnom prostoru za čuvanje (Direktiva 2005/62/EZ/Prilog 3.3.5.2.).
    3. Prostori za čuvanje moraju biti očišćeni od otpada, prašine i nametnika (npr. insekata ili glodavaca).
    4. Prostori za čuvanje moraju imati odgovarajući kapacitet za uredno čuvanje različitih kategorija materijala i krvnih pripravaka, uključujući materijale za pakiranje, polugotove i gotove pripravke, materijale koji su karanteni, pušteni u promet, odbijeni, vraćeni ili povučeni iz prometa.
    5. Prostori za čuvanje moraju biti projektirani ili adaptirani tako da omogućavaju dobre uvjete čuvanja. Posebice je važno da su čisti i suhi te da se temperatura u njima održava unutar definiranih granica. Posebni uvjeti čuvanja (npr. temperatura ili vlažnost), ako su potrebni, moraju se poštivati,

provjeravati i nadzirati. Sustav uzbunjivanja mora pravovremeno upozoriti korisnike o bilo kakvim odstupanjima od unaprijed postavljenih vrijednosti.

* + 1. Ulazi za primitak i otpremu moraju biti projektirani tako da štite materijale i proizvode od vremenskih prilika. Prostor za prijem mora biti projektiran i opremljen tako da omogućava čišćenje spremnika s materijalima koji pristižu, ako je potrebno, prije stavljanja na čuvanje. Prostor za prijem mora biti odvojen od prostora za čuvanje.
    2. Ako je karantena u čuvanju omogućena odvajanjem u posebne prostore, takvi prostori moraju biti jasno označeni i pristup mora biti dozvoljen samo ovlaštenim osobama. Ako se umjesto fizičke karantene koristi neki drugi sustav (npr. elektronički sustav), u njemu mora biti zajamčena jednaka razina sigurnosti.
    3. Za potrebe čuvanja odbijenih, odbačenih, povučenih ili vraćenih materijala, odnosno krvi i krvnih pripravaka, moraju biti određeni i odgovarajuće doznačeni posebni prostori.
    4. Sigurnom čuvanju tiskanih materijala za pakiranje (uključujući i oznake za danu krv) mora biti posvećena posebna pažnja.

#### Pomoćni prostori

* + 1. Prostori za odmor i okrepu osoblja moraju biti odvojeni od ostalih prostorija.
    2. Objekti za presvlačenje, prostori za pranje i sanitarni čvor moraju biti lako dostupni i usklađeni s brojem korisnika. Sanitarni čvor ne smije izlaziti izravno u prostore za obradu, laboratorij i prostore za čuvanje.
    3. Radionice za održavanje, ako je moguće, moraju biti odvojene od prostora za pripremu. Ako se dijelovi i alati čuvaju u prostorima za obradu i laboratorijima, moraju biti pospremljeni na mjestu koje je posebno namijenjeno za tu svrhu.

#### Prostor za odlaganje otpada

* + 1. Mora se odrediti prostor za sigurno odlaganje otpada, potrošnog materijala koji se upotrebljava tijekom prikupljanja, ispitivanja i obrade, te odbačene krvi i krvnih pripravaka. (Direktiva 2005/62/EZ/Prilog 3.6.).

### Oprema i materijali

#### Opći zahtjevi

* + 1. Sva oprema se mora validirati, kalibrirati i održavati kako bi bila prikladna za namijenjenu uporabu. Na raspolaganju moraju biti upute za uporabu i mora se voditi odgovarajuća evidencija. (Direktiva 2005/62/EZ/Prilog 4.1.).
    2. Mora se odabrati oprema tako da bilo kakve opasnosti za davatelje, osoblje ili krvne pripravke budu minimalne. (Direktiva 2005/62/EZ/Prilog 4.2.).
    3. U svim validiranim procesima mora se koristiti validirana oprema. Rezultati kvalifikacije opreme moraju se bilježiti. Održavanje i kalibracija opreme moraju se provoditi i dokumentirati u skladu s utvrđenim postupcima. Status održavanja svakog komada opreme mora biti dostupan.
    4. Sva kritična oprema mora imati redovan i isplaniran raspored održavanja kako bi se mogli uočiti ili spriječiti greške te kako bi se oprema održavala u optimalnom stanju. Intervali održavanja i prikladne radnje moraju biti određeni za svaki komad opreme.
    5. Nova i popravljena oprema mora zadovoljavati uvjete kvalifikacije pri instalaciji i mora biti odobrena prije uporabe.
    6. Sve izmjene, poboljšanja ili dodaci na validiranim sustavima i opremi moraju proći postupak kontrole izmjena koji je na snazi u ovlaštenoj zdravstvenoj ustanovi. Utjecaj svake izmjene na sustav ili opremu, odnosno utjecaj na kvalitetu i sigurnost, moraju biti utvrđeni kako bi se mogao odrediti stupanj potrebne revalidacije.
    7. Upute za uporabu, održavanje, servisiranje, čišćenje i sanitaciju moraju biti dostupne.
    8. Moraju biti uspostavljeni postupci za svaku vrstu opreme u sklopu kojih će biti opisane radnje koje je potrebno poduzeti u slučaju grešaka ili kvarova.
    9. Smiju se upotrebljavati samo reagensi i materijali od odobrenih dobavljača koji ispunjavaju dokumentirane zahtjeve i specifikacije. Kritične materijale u promet može pustiti samo za to kvalificirana osoba. Kada je to relevantno, materijali, reagensi i oprema moraju zadovoljavati zahtjeve Direktive Vijeća 93/42/EEZ o medicinskim proizvodima i Direktive 98/79/EZ Europskog parlamenta i Vijeća o *in vitro* dijagnostičkim medicinskim proizvodima, ili u slučaju prikupljanja u trećim zemljama moraju biti u skladu s odgovarajućim standardima (Direktiva 2005/62/EZ/Prilog 4.3.).
    10. Proizvođači sterilnih materijala (npr. sustava za pakiranje krvi, antikoagulantne otopine) moraju uz svaku isporučenu seriju priložiti potvrdu o puštanju u promet. Ovlaštena zdravstvena ustanova pisanim putem utvrđuje kriterije za prihvaćanje potvrda, koji pritom moraju sadržavati najmanje naziv materijala, proizvođača, informaciju o usklađenosti s relevantnim zahtjevima (npr.

farmakopejama ili propisima za medicinske proizvode) te potvrdu da su materijali sterilni i ne sadrže pirogene.

* + 1. Status materijala (u karanteni, pušten u promet, odbijen) mora biti jasno naveden.
    2. Materijali i reagensi moraju se čuvati u uvjetima koje je propisao proizvođač, na organiziran način koji omogućava odvajanje prema isporučenoj seriji i skupini, odnosno rotaciju zaliha.
    3. Čuvanje i uporaba materijala mora slijediti pravilo „prvi unutra, prvi van“ (drugim riječima, materijali koji su prvi stavljeni na čuvanje prvi se i uporabljuju), uzimajući pritom u obzir rok trajanja materijala.
    4. Skladišna evidencija mora se čuvati kroz vremensko razdoblje koje je prihvatljivo i s kojim je nadležno tijelo suglasno (Direktiva 2005/62/EZ/Prilog 4.4.).
    5. Svrha vođenja skladišne evidencije opreme i materijala jest bilježenje povijesti obrađenog pripravka kako bi se olakšalo njihovo povlačenje iz uporabe.
    6. Aktivnosti vezane uz popravke i održavanje ne smiju predstavljati opasnost po donora, osoblje ili kvalitetu krvi i krvnih pripravaka.
    7. Oprema mora biti dizajnirana ili odabrana tako da omogućava temeljito čišćenje (i, gdje je potrebno, dekontaminaciju). Navedene aktivnosti provode se u skladu s detaljnim, zapisanim postupcima. Čuvaju se isključivo u suhim i čistim uvjetima.
    8. Sredstva za pranje/čišćenje i oprema biraju se i koriste tako da ne predstavljaju potencijalne izvore kontaminacije.
    9. Oprema se instalira na način koji sprečava mogućnost greške ili kontaminacije.
    10. Dijelovi opreme i materijali koji dođu u kontakt s krvlju i krvnim pripravcima ne smiju biti reaktivni, odnosno ne smiju imati adicijska ili apsorpcijska svojstva u mjeri koja bi mogla utjecati na kvalitetu pripravaka, a samim time i predstavljati opasnost.
    11. Moraju biti dostupne vage i mjerna oprema adekvatnog raspona i preciznosti. Oprema za mjerenje, vaganje, bilježenje i kontrolu mora biti kalibrirana te mora prolaziti provjere u pravilnim vremenskim razmacima, pri čemu se koriste prikladne metode. Moraju se voditi adekvatni zapisi takvih provjera, uključujući i vrijednosti koje je uređaj pokazao prije podešavanja. Kalibracijski izvještaji moraju sadržavati podatak o preciznosti opreme za ispitivanje i podatke o sljedivosti u skladu s nacionalnim standardom. Izvještaj i/ili

potvrda o kalibraciji moraju biti pregledani i potpisani kako bi bili prihvaćeni. U slučaju neuspješne kalibracije važno je navesti i podatak o neusklađenosti kako bi se mogao istražiti njen mogući utjecaj.

* + 1. Oprema s greškom mora biti jasno označena i, po mogućnosti, uklonjena iz prostora za pripremu.

#### Sustavi za obradu podataka

* + 1. Kada se koriste elektronički sustavi, softver, hardver i postupci za izradu rezervnih kopija moraju se redovito kontrolirati kako bi se osigurala njihova pouzdanost, moraju se validirati prije upotrebe, te se moraju održavati u validiranom stanju. Hardver i softver moraju biti zaštićeni od neovlaštene upotrebe i neovlaštenih izmjena. Postupci za izradu rezervnih kopija sprečavaju gubitak ili uništenje podataka kod očekivanog ili neočekivanog pada sustava ili kod funkcionalnih grešaka (Direktiva 2005/62/EZ/Prilog 4.5.).
    2. Sustavi moraju uvijek biti propisno održavani. Dokumentirani rasporedi održavanja moraju biti osmišljeni i implementirani. U strategiju moraju biti uključene i provjere sustava za osiguranje kvalitete.
    3. Izmjene elektroničkih sustava moraju biti validirane; primjenjiva dokumentacija mora se provjeravati i relevantno osoblje mora proći odgovarajuću obuku prije nego se bilo koja izmjena uvede u uobičajeno funkcioniranje. Elektronički sustavi moraju se održavati u validiranom stanju. Ovime su obuhvaćena i korisnička ispitivanja kojima se potvrđuje da sustav sve dodijeljene funkcije prilikom inicijalne instalacije i nakon bilo kakve izmjene sustava obavlja pravilno.
    4. Mora postojati hijerarhija korisničkih ovlaštenja za unošenje, izmjenu, pregled i ispis podataka. Moraju postojati metode kojima se sprečava neovlašten pristup, npr. primjenom sustava identifikacijskih šifri ili lozinki koje se redovito mijenjaju.
    5. U svrhu zaštite podataka poduzimaju se sve potrebne mjere. Takvim se mjerama mora osigurati primjena sustava zaštite od neovlaštenog dodavanja, brisanja ili mijenjanja podataka kako bi se riješio problem odstupanja u podacima i spriječilo neovlašteno odavanje podataka.
    6. Elektronički sustavi za upravljanje odlukama vezanim uz inventar i puštanje u promet krvnih pripravaka moraju spriječiti puštanje u promet krvi ili krvnih pripravaka koji su ocijenjeni neprihvatljivim za uporabu. Sprečavanje

puštanja u promet krvnih pripravaka dobivenih od davatelja koji je prethodno odbijen mora biti moguće.

#### Kvalifikacija i validacija

* + 1. Opća načela
       1. Prostor i oprema moraju proći postupak kvalifikacije prije puštanja u uporabu. Sustavi, procesi i ispitivanja moraju biti validirani, što uključuje šira razmatranja od samog pregleda korištenih prostora i opreme. Međutim, pojam „validacija“ u ovom se dokumentu koristi u općenitom smislu te uključuje aktivnosti vezane uz postupke validacije i kvalifikacije.
       2. Načela kvalifikacije i validacije primjenjiva su na prikupljanje, pripremu, ispitivanje, distribuciju i puštanje u promet krvnih pripravaka. Jedan od zahtjeva dobre prakse je i nadziranje kritičnih aspekata rada ovlaštenih zdravstvenih ustanova i bolničkih banaka krvi kroz cijeli životni ciklus krvnih pripravaka i vezane procese. Bilo kakve planirane izmjene prostora, opreme, alata i procesa mora se službeno dokumentirati te njihov utjecaj na kvalitetu krvnih pripravaka mora biti validiran.
       3. U upravljanju rizikom kvalitete primjenjuje se pristup koji se pripravi od sustavnih procesa namijenjenih procjeni, kontroli, obavještavanju i provjeri rizika kvalitete tijekom cijelog životnog ciklusa krvnih pripravaka. Odluke vezane uz razmjer i stupanj kvalifikacije i validacije, kao dio sustava upravljanja rizikom kvalitete, moraju biti temeljene na opravdanoj i dokumentiranoj procjeni rizika u objektima, opremi, alatima i procesima.
       4. Podaci dobiveni iz izvora koji nisu dio sustava kvalitete ovlaštene zdravstvene ustanove/bolničke banke krvi mogu se koristiti za opravdavanje kvalifikacije i/ili validacije pod uvjetom da postoji odgovarajuće jamstvo da su se prilikom njihovog prikupljanja primjenjivale relevantne kontrole.
    2. Organiziranje i planiranje validacije
       1. Sve aktivnosti vezane uz kvalifikaciju i validaciju moraju biti planirane i u obzir uzeti radni vijek objekata, opreme, alata, procesa i proizvoda.
       2. Na takvim aktivnostima smije raditi samo osoblje koje je prošlo odgovarajuću obuku i koje slijedi odobrene postupke i pravila

izvještavanja na način kao što to definira sustav kvalitete ovlaštene zdravstvene ustanove. Nad cjelokupnim ciklusom validacije mora se provoditi odgovarajući nadzor kvalitete.

* + - 1. Ključni elementi programa kvalifikacije i validacije na pojedinoj lokaciji moraju biti jasno definirani i dokumentirani u sklopu glavnog validacijskog plana („validation master plan“, VMP) ili drugog ekvivalentnog dokumenta.
      2. U VMP-u ili ekvivalentnom dokumentu nužno je definirati sustav kvalifikacije/validacije i navesti referentne informacije barem za sljedeće stavke:
         1. politika kvalifikacije i validacije;
         2. organizacijska struktura, uključujući uloge i dužnosti vezane uz kvalifikacijske i validacijske aktivnosti;
         3. pregled objekata, opreme, sustava i procesa na lokaciji te njihov status kvalifikacije ili validacije;
         4. upravljanje izmjenama i odstupanjima za kvalifikaciju i validaciju;
         5. smjernice za donošenje kriterija prihvaćanja;
         6. reference na postojeće dokumente;
         7. Strategija kvalifikacije i validacije, uključujući rekvalifikaciju, gdje je primjenjivo.
      3. Planiranje u slučaju većih i kompleksnih projekata dobiva dodatnu važnost, a posebni validacijski planovi mogu ih učiniti jasnijima. Takvi planovi moraju biti povezani i sljedivi.
      4. Pristup temeljen na upravljanju rizikom kvalitete mora se primjenjivati u aktivnostima vezanim uz kvalifikaciju i validaciju. Ovisno o novim saznanjima i shvaćanjima dobivenim u etapi kvalifikacije i validacije, procjena rizika po potrebi se ponavlja. Načini primjene procjena rizika u svrhu opravdavanja kvalifikacijskih i validacijskih aktivnosti moraju biti jasno dokumentirani.

4.3.2.7 Odgovarajuće provjere moraju biti uključene u procese kvalifikacije i validacije kako bi se osigurala cjelovitost prikupljenih podataka.

* + 1. Dokumentacija, uključujući VMP

4.3.3.1 Dobre prakse dokumentiranja važna su podrška upravljanju znanjem tijekom cijelog životnog ciklusa proizvoda. Moraju biti osmišljeni validacijski protokoli kojima se utvrđuje način provođenja kvalifikacije i validacije

te u sklopu kojih se navode kritični sustavi, značajke i parametri, odnosno pripadajući kriteriji prihvatljivosti.

* + - 1. Svi dokumenti koji se sastavljaju tijekom kvalifikacije i validacije moraju biti odobreni i potvrđeni od strane odgovarajućeg osoblja, na način kao što je utvrđeno sustavom kvalitete.
      2. U prikladnim situacijama više kvalifikacijskih dokumenata može se povezati u jedan,

npr. instalacijska kvalifikacijska („installation qualification“, IQ) i operacijska kvalifikacija („operation qualification“, OQ)

* + - 1. Bilo kakve značajne izmjene odobrenih protokola tijekom realizacije, npr. izmjene kriterija prihvatljivosti, radnih parametara, itd., moraju se dokumentirati kao odstupanja i biti znanstveno opravdane.
      2. Međuodnos dokumenata u kompleksnim validacijskim projektima mora biti jasno definiran.
      3. Ako se validacijski protokoli i ostala dokumentacija dobivaju od treće strane koja pruža usluge validacije, odgovarajuće osoblje ovlaštene zdravstvene ustanove prije odobravanja mora utvrditi njihovu prikladnost i usklađenost s internim postupcima. Protokoli vanjskih dobavljača mogu biti dopunjeni dodatnom dokumentacijom/testnim protokolima prije korištenja.
      4. Rezultati koji ne zadovolje unaprijed definirane kriterije prihvatljivosti moraju se zabilježiti kao odstupanja i do kraja istražiti u skladu s lokalnim procedurama. Sve posljedice koje se mogu odraziti na validaciju moraju biti razmotrene u izvještaju.
      5. Provjera i zaključci validacije moraju biti navedeni u izvještaju, a rezultati moraju biti uspoređeni s kriterijima prihvatljivosti. Bilo kakve naknadne izmjene kriterija prihvatljivosti moraju biti znanstveno opravdane, a po pitanju ishoda validacije mora biti donesena konačna preporuka.
      6. Službeno slanje predmeta u sljedeću etapu procesa kvalifikacije i validacije mora biti odobreno od strane nadležnog osoblja prihvaćanjem validacijskog izvještaja ili u sklopu zasebnog sumarnog dokumenta. U slučajevima kada kriteriji prihvatljivosti ili odstupanja nisu razmotreni u cijelosti, moguće je izdati uvjetno odobrenje za slanje u sljedeću etapu kvalifikacije, pod uvjetom da postoji dokumentirana procjena prema kojoj nema značajnog utjecaja na sljedeću aktivnost.
    1. Etape postupka kvalifikacije za opremu, objekte i sustave
       1. Aktivnosti vezane uz kvalifikaciju moraju uzeti u obzir sve etape, od inicijalnog utvrđivanja specifikacija korisničkih zahtjeva do konačne uporabe opreme, objekata ili sustava. Glavne etape i prijedlozi kriterija koji mogu biti uključeni u pojedine etape (premda kriteriji mogu varirati ovisno o specifičnim uvjetima konkretnih projekata) navedeni su niže.
       2. Specifikacija korisničkih zahtjeva („User Requirements Specification“, URS): specifikacije opreme, objekata ili sustava navode se u sklopu URS-a i/ili funkcionalne specifikacije. Ključni elementi kvalitete već moraju biti implementirani u ovoj etapi, a svi rizici dobre prakse moraju biti svedeni na prihvatljivu razinu. URS mora biti referentna točka tijekom cijelog ciklusa validacije.
       3. Kvalifikacija dizajna („Design Qualification“, DQ). Sljedeći element validacije novih objekata, sustava ili opreme je DQ. Pojam obuhvaća demonstraciju i dokumentiranje usklađenosti dizajna s dobrom praksom (drugim riječima, postavlja se pitanje je li dizajn prikladan predviđenoj namjeni). Zahtjevi iz specifikacije korisničkih zahtjeva verificiraju se tijekom kvalifikacije dizajna.
       4. Ispitivanje prihvatljivosti u tvornici („Factory Acceptance Testing“, FAT) / ispitivanje prihvatljivosti na lokaciji („Site Acceptance Testing“, SAT): oprema, posebice ako je u pitanju nova ili kompleksna tehnologija, može se procjenjivati, ako je primjenjivo, na lokaciji dobavljača prije isporuke. Usklađenost opreme s URS-om / funkcionalnom specifikacijom provjerava se na lokaciji dobavljača prije instalacije, ako je primjenjivo. Ako je prikladno i opravdano, pregled dokumentacije i neka ispitivanja mogu se obaviti u FAT i drugim etapama, bez potrebe za ponavljanjem na lokaciji u etapi IQ/OQ, pod uvjetom da se može dokazati kako prijevoz i instalacija neće utjecati na funkcionalnost. FAT može biti dopunjen provođenjem SAT-a nakon preuzimanja opreme na proizvodnoj lokaciji.
       5. Instalacijska kvalifikacija („Installation Qualification“, IQ). Provodi se za nove ili modificirane objekte, sustave ili opremu. IQ uključuje, ali nije nužno ograničen na sljedeće stavke:
          1. instalacija komponenata, opreme, cijevi, servisa i instrumenata koji su uspoređeni s ažuriranim tehničkim nacrtima i specifikacijama;
          2. potvrđivanje ispravne instalacije usporedbom s ranije postavljenim kriterijima;
          3. prikupljanje i uspoređivanje dobavljačkih uputstava za rad i zahtjeva za održavanje;
          4. kalibracijski zahtjevi;
          5. verifikacija konstrukcijskih materijala;
       6. Operacijska kvalifikacija („Operational Qualification“, OQ) Uspješno obavljen OQ trebao bi omogućiti finalizaciju kalibracije, odnosno operativnih postupaka i čišćenja, obuke operatera i zahtjeva za preventivno održavanje. OQ u pravilu slijedi nakon IQ-a, no može biti obavljen i u sklopu kombiniranog postupka instalacijske/operacijske kvalifikacije (IOQ), ovisno o složenosti opreme. OQ uključuje, ali nije nužno ograničen na sljedeće stavke:
          1. ispitivanja koja su razvijena na osnovu poznavanja procesa, sustava i opreme i koja se provode kako bi se utvrdilo da sustav radi kako bi trebao;
          2. ispitivanja kojima se potvrđuju gornje i donje granice radnih kapaciteta i/ili uvjeti „najgoreg slučaja“.
       7. Kvalifikacija radnog učinka („Performance Qualification“, PQ). Premda je PQ naveden kao zasebna aktivnost, u nekim se slučajevima može izvoditi i nastavno na OQ ili validaciju procesa. PQ se provodi nakon uspješno dovršenog IQ-a ili OQ-a. PQ uključuje, ali nije nužno ograničen na sljedeće stavke:
          1. ispitivanja u kojima se u simulacijama normalnih uvjeta rada i najgoreg slučaja koriste materijali iz proizvodnje, kvalificirane zamjene ili simulirani krvni pripravci koji se dokazano ponašaju na ekvivalentan način. Učestalost uzimanja uzoraka za potvrđivanje kontrole procesa mora biti opravdana;
          2. ispitivanja moraju obuhvatiti radni raspon predviđenog procesa, osim ako nisu dostupni dokumentirani dokazi iz razvojnih etapa kojima se potvrđuje radni raspon.
    2. Rekvalifikacija
       1. Oprema, objekti i sustavi moraju se evaluirati u prikladnim vremenskim intervalima kako bi se potvrdilo da su i dalje u upravljivom stanju.
       2. Ako je potrebna rekvalifikacija i ako se ista provodi kroz specifično vremensko razdoblje, trajanje razdoblja mora biti opravdano, a kriteriji evaluacije utvrđeni. Nadalje, potrebno je razmotriti i mogućnost manjih izmjena kroz dulje vrijeme.

#### Validacija procesa

* + 1. Općenito
       1. Opći zahtjevi i načela opisani u ovom odjeljku primjenjivi su na pripremu, distribuciju i puštanje u promet krvnih pripravaka. Njima je obuhvaćena inicijalna validacija novih procesa i naknadna validacija modificiranih procesa ili prijenosa s lokacije za potrebe održavanja validiranog stanja (verifikacija tekućih procesa). Navodi u ovom odjeljku podrazumijevaju postojanje izdržljivog procesa razvoja proizvoda, potrebnog za uspješnu validaciju procesa.
       2. Procesi se moraju pokazati izdržljivima i jamčiti konzistentnu kvalitetu krvnih pripravaka prije puštanja u distribuciju i normalnu kliničku uporabu. Procesi moraju proći očekivani program validacije gdje god je to moguće. Retrospektivna validacija više nije prihvatljiva.
       3. Validacija procesa za nove krvne pripravke mora obuhvatiti sve predviđene procese i proizvodne lokacije. Znanstveni pristup temeljen na rizicima može se smatrati opravdanim za nove krvne pripravke ako se temelji na širokom poznavanju procesa iz razvojne etape, uz prikladnu tekuću statističku kontrolu procesa. Plan pretpostavlja da je validacija koja se provodi reprezentativna za sve procese ili postavke proizvoda.
       4. Za validaciju procesa za pripremu krvnih pripravaka koji se prenose s jedne na drugu lokaciju ili unutar iste lokacije, broj krvnih pripravaka koji se koristi može se umanjiti na temelju postojećeg znanja o procesima, uključujući i dostupan sadržaj prethodnih validacija. Isti pristup može se koristiti za vrećice s krvlju različitih veličina ili volumena, ako je opravdano.
       5. Validacijom se mora utvrditi mogu li procesi na konzistentan način poštivati sve značajke kvalitete i parametre procesa koji su ocijenjeni bitnima za osiguravanje validiranog stanja i prihvatljive razine kvalitete krvnih pripravaka. Kritične značajke kvalitete („critical quality attributes“, CQA) obuhvaćaju fizička, kemijska, biološka ili mikrobiološka svojstva ili karakteristike koji moraju biti unutar odobrenih granica, raspona ili distribucije kako bi se osigurala željena kvaliteta pripravaka. Kritični parametar procesa („critical process parameter“, CPP) parametar je procesa čija varijabilnost utječe na neku od kritičnih značajki kvalitete i koji se stoga mora nadzirati

ili kontrolirati kako bi se osigurali da se procesom proizvodi željena količina. Temelj za svrstavanje određenog parametara procesa ili značajke kvalitete u skupinu kritičnih ili nekritičnih parametara ili značajki mora biti jasno dokumentiran, pri čemu se u obzir moraju uzeti rezultati bilo kakvih aktivnosti vezanih uz procjenu rizika.

* + - 1. Objekti, sustavi i oprema moraju biti kvalificirani prije uporabe, a analitičke metode ispitivanja moraju biti validirane. Objekti, sustavi, oprema, alati i procesi periodično se evaluiraju kako bi se osigurali da i dalje ispravno funkcioniranju.
      2. Znanje o procesima iz razvojnih studija ili drugih izvora mora biti dostupno ovlaštenoj zdravstvenoj ustanovi za sve krvne pripravke, osim ako nije drugačije opravdano, te mora služiti kao temelj validacijskih aktivnosti.
      3. Razno osoblje može biti uključeno u pripremu krvnih pripravaka tijekom validacije procesa. Krvne pripravke smije pripremati samo educirano osoblje u skladu s dobrom praksom i koristeći odobrenu dokumentaciju. Očekuje se da se osoblje koje radi na obradi također uključi u pripremu krvnih pripravaka tijekom validacije kako bi olakšalo razumijevanje procesa.
      4. Dobavljači kritičnih materijala moraju biti kvalificirani prije pripreme krvnih pripravaka u sklopu validacije procesa; u suprotnom slučaju mora se dokumentirati opravdanje zasnovano na primjeni načela upravljanja rizikom kvalitete.
      5. Ako se krvni pripravci koji su pripremljeni tijekom validacije procesa moraju pustiti u promet za kliničku uporabu, isto mora biti unaprijed definirano. Uvjeti u kojima se proizvode moraju biti u potpunosti usklađeni sa zahtjevima dobre prakse, validacijskim kriterijima prihvatljivosti i bilo kakvim kriterijima za kontinuiranu verifikaciju procesa (ako se primjenjuju).
    1. Usporedna validacija
       1. U posebnim uvjetima, ako je opravdano na temelju značajne koristi za pacijenta, ako je omjer koristi i rizika iznimno pogodan za pacijenta i ako se primjenjuje sustavna kontrola usklađenosti svake jedinice krvnih pripravaka s regulatornim zahtjevima, provođenje validacijskog protokola usporedno s distribucijom jedinica proizvedenih tijekom validacija može se smatrati prihvatljivim, bez potrebe za dovršavanjem validacijskog programa rutinske proizvodnje. Međutim, odluka o provođenju usporedne validacije mora biti dokumentirana u VMP-u za potrebe transparentnosti te mora biti odobrena od strane ovlaštenog osoblja.
       2. U slučajevima kada se primjenjuje usporedna validacija, potrebno je na raspolaganju imati dovoljnu količinu podataka kojima se potvrđuje da bilo koji krvni pripravak zadovoljava kriterije prihvatljivosti. Rezultati i zaključak moraju biti službeno dokumentirani i dostupni odgovornoj osobi prije puštanja u promet za kliničku uporabu.
    2. Očekivana validacija
       1. Primjena ovog pristupa znači da se više krvnih pripravaka može pripremati u predloženim novim uvjetima. Broj serija procesa, broj uzetih uzoraka i broj opservacija mora biti zasnovan na načelima upravljanja rizikom kvalitete, a ujedno i dovoljan za obuhvaćanje normalnog raspona varijacija, uspostavljanje trendova i prikupljanje dovoljne količine podataka za evaluaciju. Svaka ovlaštena zdravstvena ustanova mora odrediti i opravdati broj jedinica krvnih pripravaka koje su potrebne za dokazivanje sposobnosti procesa da konzistentno isporučuje kvalitetne krvne pripravke.
       2. Pripremanje krvnih pripravaka u etapi validacije mora brojem odražavati količinu koja se namjerava proizvoditi u redovnim uvjetima.
       3. Mora biti pripremljen protokol za validaciju procesa u sklopu kojeg će biti definirani kritični parametri procesa (CPP) i kritične značajke kvalitete (CQA), uz pripadajuće kriterije prihvatljivosti koji moraju biti zasnovani na razvojnim podacima ili dokumentiranom znanju iz područja procesa.
       4. Protokoli za validaciju procesa uključuju, ali nisu nužno ograničeni na sljedeće stavke:
          1. kratki opis procesa;
          2. funkcije i odgovornosti;
          3. pregled CQA-ova koji se moraju istražiti;
          4. pregled CPP-ova i pripadajućih ograničenja;
          5. pregled ostalih (nekritičnih) značajki i parametara koji će se istraživati ili nadzirati u sklopu validacijske aktivnosti, uz razloge njihovog navođenja;
          6. popis opreme/objekata/osoblja koji će se upotrebljavati (uključujući opremu za mjerenje/nadziranje/bilježenje), uz pripadajući status kalibracije;
          7. popis analitičkih metoda i metoda validacije, ovisno o slučaju;
          8. predložene kontrole za vrijeme procesa, uz pripadajuće kriterije prihvatljivosti i razlog(e) zašto je odabrana upravo navedeni oblik kontrole za vrijeme procesa;
          9. dodatna testiranja koja će se provoditi i pripadajući kriteriji prihvatljivosti; 4.4.3.4.10. plan uzorkovanja i obrazloženje plana;
          10. metode bilježenja i evaluiranja rezultata;
          11. proces za puštanje u promet i certifikaciju jedinica (ako je primjenjivo); 4.4.3.4.13. zaključak.
    3. Tekući procesi, verifikacija i održavanje validiranog stanja
       1. Verifikacija tekućih procesa mora pružiti dokaze u dokumentiranom obliku, pritom koristeći statističku kontrolu procesa, kojima se potvrđuje da je proces u kontroliranom stanju za vrijeme trajanja rutinske proizvodnje.
       2. Svi kritični procesi moraju se konstantno nadzirati i periodično evaluirati kako bi se utvrdilo da su i dalje validni. Provjera s dokazima kojima se potvrđuje da proces ispunjava propisane zahtjeve može zamijeniti cjelovitu revalidaciju u slučajevima gdje nije došlo do značajnih izmjena validiranog statusa.
       3. Ovlaštene zdravstvene ustanove moraju nadzirati kvalitetu krvnih pripravaka s pomoću statističke kontrole procesa kako bi osigurale da se tijekom cijelog životnog ciklusa krvnog pripravka održava stanje kontrole, uz evaluaciju relevantnih procesnih trendova.
       4. Razmjer i učestalost verifikacije tekućih procesa moraju se periodično provjeravati. U bilo kojem trenutku životnog ciklusa proizvoda izmjena zahtjeva s obzirom na trenutačnu razinu poznavanja procesa i njihov radni učinak može biti opravdana.
       5. Verifikacija tekućih procesa mora se provoditi u skladu s odobrenim protokolom ili ekvivalentnim dokumentom, a dobiveni rezultati moraju biti dokumentirani u odgovarajućem izvještaju. Statistički alati koriste, u slučajevima gdje je prikladno, za podupiranje zaključaka vezanih uz varijabilnost i sposobnost određenog procesa, odnosno kako bi se zajamčilo stanje kontrole.
       6. Sljedeće su stavke ključne za održavanje validiranog stanja:
          1. kalibracija i nadzor;
          2. preventivno održavanje;
          3. obuka i kompetentnost;
          4. rekvalifikacija dobavljača;
          5. periodične provjere;
          6. nadzor radnog učinka;
          7. gašenje sustava;

4.4.4.7. Održavanje validiranog statusa krvnih pripravaka mora se dokumentirati u sklopu ispitivanja kvalitete proizvoda. Inkrementalne izmjene koje nastupaju s vremenom moraju biti uzete u obzir i potreba za poduzimanjem dodatnih radnji,

npr. pojačanog uzorkovanja, mora biti razmotrena.

4.4.4.8. Postupci za kontrolu operacijskih izmjena, kontrolu dokumenata i kontrolu kvalitete doprinose održavanju validiranog stanja.

#### Validacija metoda ispitivanja

* + 1. Sve analitičke metode ispitivanja koje se koriste u sklopu kvalifikacijskih ili validacijskih aktivnosti moraju biti prethodno validirane i posjedovati pripadajuće granice detekcije i kvantifikacije, ako je potrebno, kao što je definirano pod točkom 11.2.
    2. Ako se provodi testiranje krvnih pripravaka na mikrobe, metoda mora biti validirana kako bi se potvrdilo da proizvod ili tragovi drugih tvari, npr. antibiotika, neće utjecati na analizu ili otkrivanje mikroorganizama.
    3. Ako se provodi testiranje površina na mikrobe, potrebno je prije provesti validaciju metode kako bi se potvrdilo da sredstva za dezinfekciju ne utječu na otkrivanje mikroorganizama.

#### Kontrola izmjena

* + 1. Postupci za kontrolu izmjena moraju osigurati generiranje dovoljne količine podataka koji pokazuju da nakon izmijenjenog proces i dalje nastaju krvni pripravci željene kvalitete, u skladu s odobrenim specifikacijama. Podaci kojima se podupire takav zaključak, npr. kopije dokumenata, moraju se provjeravati kako bi se potvrdilo da je učinak promjene dokazan prije konačnog odobrenja.
    2. Moraju postojati pisani postupci u sklopu kojih su opisane radnje koje se moraju poduzeti ako je predložena izmjena početnog materijala, specifikacije krvnog pripravka, procesa, opreme, okoline (ili lokacije), ponude proizvoda, metode proizvodnje ili ispitivanja, ili bilo koje druge izmjene koja može utjecati na sigurnost davatelja, kvalitetu krvnih pripravaka ili mogućnost ponavljanja procesa.
    3. Odgovorne osobe ili relevantno funkcionalno osoblje mora odobriti i dopustiti izmjene, u skladu sa sustavom kvalitete ovlaštene zdravstvene ustanove.
    4. Upravljanje rizikom kvalitete mora se koristiti za evaluaciju planiranih izmjena kako bi se odredio mogući utjecaj na kvalitetu krvnih pripravaka, sustav kvalitete ovlaštene zdravstvene ustanove, dokumentiranje, validaciju, regulatorni status, kalibraciju, održavanje i bilo koji drugi sustav, odnosno kako bi se izbjegle neželjene posljedice i isplanirali potrebni postupci validacije procesa, verifikacije ili rekvalifikacije.
    5. Nakon implementacije, gdje je prikladno, provodi se evaluacija učinkovitosti izmjene kako bi se utvrdilo da je izmjena uspješna.
    6. Neke izmjene mogu zahtijevati slanje obavijesti nacionalnom regulatornom tijelu, odnosno dopunu licencije.

#### Kontrola opreme i materijala

* + 1. Opća načela
       1. Moraju biti dostupni dokumentirani sustavu za nabavu opreme i materijala. U njima moraju biti navedeni konkretni zahtjevi prema kojima se sastavljaju i pregledavaju ugovori za nabavu opreme i materijala.
       2. Proces ugovaranja mora uključivati:
          1. provjere prije sklapanja ugovora kako bi se osiguralo da dobavljači odgovaraju potrebama organizacije;
          2. prikladne provjere dobivene robe kako bi se potvrdilo da ona odgovara specifikacijama;
          3. zahtjev prema dobavljačima kojim se traži certifikat analize kritičnog materijala;
          4. provjere kojima se osigurava da roba i dalje zadovoljava specifikacije;
          5. redovan kontakt s dobavljačima kako bi se mogli objasniti i riješiti problemi;
          6. provođenje redovitih inspekcija.
       3. Procjena učinkovitosti opreme mora se provesti u sljedećim situacijama:
          1. prilikom naručivanja nove opreme, mora uključivati dizajn, instalaciju, operacijsku kvalifikaciju i kvalifikaciju radnog učinka te potpune

validacijske podatke proizvođača;

* + - * 1. nakon preseljenja, popravaka ili podešavanja koja mogu potencijalno utjecati na funkcioniranje opreme;
        2. ako se ikad pojavi sumnja da oprema ne funkcionira kako bi trebala.
      1. U obzir se mora uzeti kvaliteta, sigurnost i djelotvornost krvnih pripravaka koji su proizvedeni prije nego što je otkriven kvar na opremi.
    1. Kalibracija i nadzor opreme
       1. Nužno je uspostaviti mehanizam kojim se osigurava adekvatnost programa kalibracije i nadzora, kao i da je za njihovu implementaciju dostupno kvalificirano osoblje. Plan kalibracije i nadzora mora se koristiti za definiranje zahtjeva za implementaciju programa kalibracije, što uključuje i učestalost nadzora.
       2. Uočavanje trendova, odnosno analize kalibracije i rezultata nadzora moraju biti kontinuirani procesi. Intervali kalibracije i nadzora moraju biti utvrđeni za svaki komad opreme te održavani na željenoj razini preciznosti i kvalitete. Postupak kalibracije i nadzora mora biti temeljen na priznatom međunarodnom standardu. Kalibracijski status svih komada opreme koji zahtijevaju kalibraciju mora biti trenutno dostupan.
       3. Kako bi se osigurao prikladan radni učinak sustava ili opreme, plan nadzora mora biti razvijen i implementiran. Plan mora u obzir uzeti kritičnost sustava ili opreme te mora sadržavati nacrt mehanizama nadzora, obavještavanja korisnika i rješavanja problema. Ako je uočen neobičan događaj, osoblje mora postupiti u skladu sa standardnim postupkom koji je opisan u planu nadzora. Standardni postupak mora uključivati obavještavanje pogođenog osoblja i, po mogućnosti, pokretanje postupka rješavanja problema i procjene rizika za pogođene krvne pripravke. Ovisno o ozbiljnosti problema i kritičnosti sustava ili opreme, rezervni plan mora biti implementiran kako bi proces ili sustav mogli nastaviti s radom.
       4. Uz testiranje kojim se evaluira prikladnost implementiranih izmjena, odgovarajuća validacija mora se provesti i za sustav kao cjelinu

kako bi se potvrdilo da neće doći do pojave negativnih posljedica u dijelovima sustava u kojima se ne uvodi izmjena.

* + - 1. Program obuke mora se ponovno razmotriti kod svih kritičnih izmjena u okolini, opremi ili procesima. Zapisi o obuci (uključujući planove i protokole statusa obuke) moraju osigurati da su potrebe za obukom opravdane, planirane, isporučene i dokumentirane na način prikladan za održavanje validiranih sustava i opreme.
      2. Sposobnost dobavljača da održava svoje aktivnosti vezane uz sustav ili opremu na istoj razini mora proći postupak rekvalifikacije na redovnoj bazi, poglavito kako bi se mogle predvidjeti situacije slabije isporuke usluga ili kako bi se moglo upravljati izmjenama sustava, opreme ili dobavljača. Učestalost i pojedinosti procesa rekvalifikacije ovise o razini rizika koji proizlazi iz korištenja sustava ili opreme te se posebno planiraju za svakog dobavljača.
      3. Periodični postupak provjere mora biti uspostavljen kako bi se osiguralo da je dokumentacija vezana uz sustav ili opremu potpuna, ažurirana i precizna. O postupku provjere mora postojati izvještaj. Ako su uočena odstupanja ili problemi, potrebne se radnje utvrđuju, slažu prema prioritetima, planiraju i implementiraju.

### Dokumentacija

#### Opća načela

* + 1. Dobro dokumentiranje ključan je dio sustava kvalitete i od posebne je važnosti za funkcioniranje u skladu sa zahtjevima dobre prakse. Različite vrste dokumenata i medija koji se koriste moraju biti u potpunosti definirane u sustavu kvalitete koji se primjenjuje u organizaciji.
    2. Dokumentacija može postojati u različitim oblicima: papirnatom, elektroničkom ili fotografskom. Glavni cilj korištenog sustava dokumentiranja mora biti utvrđivanje, kontroliranje, nadziranje i bilježenje svih aktivnosti koje izravno ili neizravno utječu na sve aspekte kvalitete i sigurnosti krvi i krvnih pripravaka, odnosno medicinskih proizvoda koji od njih nastaju. Sustav upravljanja kvalitetom mora sadržavati dovoljno detaljne upute za uspostavljanje jednakog razumijevanja zahtjeva i pružati mogućnosti za adekvatno bilježenje različitih procesa i evaluaciju mogućih opservacija kako bi se moglo dokazati da se zahtjevi trenutačno primjenjuju.
    3. Postoje dvije glavne vrste dokumentacije za upravljanje i bilježenje usklađenosti s dobrom praksom: upute (smjernice, zahtjevi) i zapisi/izvještaji. Odgovarajuće prakse primjenjuju se u skladu s vrstom dokumenta. Primjerene kontrole moraju biti implementirane kako bi se osigurale preciznost, cjelovitost, dostupnost i čitljivost dokumenata. Dokumenti s uputama ne smiju sadržavati greške i moraju biti dostupni u pisanom obliku. Pojam „pisan“ znači da je dokument ili zapis sadržan na mediju s kojeg se podaci mogu prikazivati tako da ih ljudi mogu čitati.

#### Potrebno dokumentiranje dobre prakse (prema vrsti)

* + 1. Moraju postojati ažurirani dokumenti u kojima su navedene specifikacije, postupci i evidencija za svaku aktivnost koja se obavlja u ovlaštenoj zdravstvenoj ustanovi (Direktiva 2005/62/EZ/Prilog 5.1.).
    2. Upute (smjernice ili zahtjevi)
       1. Specifikacije detaljno opisuju zahtjeve koje moraju zadovoljiti krv i krvni pripravci ili materijali korišteni ili dobiveni u sklopu proizvodnje ili distribucije. One služe kao osnova za evaluaciju kvalitete (mogu se koristiti specifikacije iz *Vodiča za pripremu, korištenje i osiguranje kvalitete krvnih pripravaka*, čiji je izdavač Vijeće Europe – specifikacije su navedene u 5. poglavlju, *Monografije pripravaka*, pod odjeljkom *Standardi*).
       2. Upute za ispitivanja detaljno opisuju sve početne materijale, opremu i računalne sustave (ako su potrebni) koji će se koristiti i navode upute za uzimanje uzoraka i provođenje ispitivanja. Ako se primjenjuju, kontrole za vrijeme trajanja procesa moraju biti navedene zajedno s pripadajućim kriterijima prihvatljivosti.
       3. Postupci (također poznate pod nazivom „standardni operativni postupci“ ili SOP) sadrže upute za obavljanje određenih radnji.
       4. Protokoli sadrže upute za obavljanje određenih diskretnih radnji i mogu tražiti bilježenje rezultata (npr. protokoli za kvalifikaciju i validaciju).
       5. Tehnički ugovori sklapaju se između ugovaratelja i ugovorenog davatelja usluga za izdvojene poslove.
    3. Zapisi/izvještaji
       1. Zapisi služe dokazivanju različitih mjera koje su poduzete kako bi se potvrdila usklađenost s uputama, npr. radnji, događaja, istraživanja i, u slučaju obrađene krvi i krvnih pripravaka, povijest svake

jedinice (uključujući distribuciju). Zapisi uključuju i neobrađene podatke koji su korišteni za izradu drugih zapisa. U slučaju elektroničkih zapisa, regulirani korisnici određuju koje se podatke smatra neobrađenim. Svi podaci na kojima se temelje odluke o kvaliteti moraju se smatrati neobrađenim podacima.

* + - 1. Certifikati analize sadrže pregled rezultata ispitivanja koja su provođena na uzorcima reagensa, proizvoda ili materijala, s pripadajućom procjenom usklađenosti s navedenim specifikacijama.
      2. Izvještaji dokumentiraju provođenje određenih aktivnosti, projekata ili istraživanja te uključuju i pripadajuće rezultate, zaključke i preporuke.

#### Izrada i kontroliranje dokumentacije

* + 1. Sve vrste dokumentacije moraju se definirati i poštivati. Zahtjevi se jednako primjenjuju na sve vrste medija za čuvanje dokumentacije. Kompleksni sustavi moraju se razumjeti i moraju biti dobro dokumentirani i validirani, a na snazi moraju biti adekvatne kontrole. Mnogi dokumenti (upute i/ili zapisi) mogu postojati u hibridnom obliku (tj. neki su elementi u elektroničkom, a neki papirnatom obliku). Odnosi i mjere kontrole za glavne dokumente, službene primjerke, upravljanje podacima i zapise moraju biti utvrđeni i za hibridne i homogene sustave.
    2. Sustav kontroliranja dokumenata, utvrđen u obliku zapisanog postupka, mora biti uspostavljen za provjeru, povijest izmjena i arhiviranje dokumenata, uključujući i SOP. Primjerene kontrole za elektroničke dokumente, npr. predloške, obrasce i glavne dokumente, moraju biti implementirane. Primjerene kontrole moraju biti na snazi kako bi se osigurala cjelovitost zapisa tijekom cijelog razdoblja čuvanja.
    3. Dokumenti moraju biti pažljivo osmišljeni, izrađeni, pregledani i distribuirani. Umnožavanje glavnih dokumenata kako bi se dobili radni primjerci ne smije dopustiti pojavu grešaka uslijed procesa umnožavanja.
    4. Dokumenti koji sadrže upute moraju biti odobreni, potpisani i datirani od strane odgovarajućih ovlaštenih osoba. Isto može biti učinjeno i elektroničkim putem. Sadržaj dokumenta ne smije biti dvosmislen i mora biti jedinstveno prepoznatljiv. Datum stupanja na snagu mora biti jasno određen.
    5. Dokumenti koji sadrže upute moraju biti uredno razloženi i lako provjerljivi. Stil i jezik dokumenata mora biti prilagođen njihovoj predviđenoj namjeni. Standardni operativni postupci,

radne upute i metode moraju biti navedene u imperativnom, obvezujućem obliku.

* + 1. Dokumenti koji su dio sustava upravljanja kvalitete moraju se redovno provjeravati i ažurirati.
    2. Sve značajne promjene dokumenata moraju se obaviti bez odlaganja, te ih mora pregledati, datirati i potpisati osoba koja je odgovorna za obavljanje te zadaće (Direktiva 2005/62/EZ/Prilog 5.3.).
    3. Dokumenti s uputama ne smiju biti pisani rukom; međutim, ako sadržaj dokumenta predviđa upisivanje podataka, za tu svrhu mora biti ostavljen adekvatan prostor.

#### Dobre dokumentacijske prakse

* + 1. Evidencija mora biti čitljiva, a može biti pisana rukom ili prenesena na neki drugi medij, kao na primjer mikrofilm, ili može biti vođena u informatičkom sustavu (Direktiva 2005/62/EZ/Prilog 5.2.).
    2. Zapisi se izrađuju ili dovršavaju u vrijeme kada je određena radnja poduzeta i to na način koji jamči sljedivost svih značajnih aktivnosti vezanih uz davanje, prikupljanje, obradu, ispitivanje i distribuciju krvi i krvnih pripravaka.
    3. Sustav zapisa mora osigurati kontinuirano dokumentiranje provedenih postupaka od davatelja do primatelja krvi. Drugim riječima, svaki značajni korak mora biti zabilježen na način koji omogućava sljedivost pripravka ili postupaka u bilo kojem smjeru, od prvog koraka do konačne uporabe/odlaganja.
    4. Bilo kakve izmjene unosa moraju biti potpisane i datirane; izmjena ne smije utjecati na čitljivost originalnih informacija. U primjerenim slučajevima mora biti naveden i razlog izmjene.

#### Čuvanje dokumenata

* + 1. Mora biti jasno utvrđeno koji se zapis odnosi na koju aktivnost te gdje se zapis nalazi. Primjerene kontrole moraju biti na snazi kako bi se osigurala cjelovitost zapisa tijekom cijelog razdoblja čuvanja. Ako je prikladno, kontrole moraju biti validirane.
    2. Na čuvanje određenih dokumenata primjenjuju se specifični zahtjevi.
       1. Razdoblje čuvanja zapisa mora biti usklađeno s lokalnim, nacionalnim ili zahtjevima EU, ovisno o slučaju.
       2. Podaci o sljedivosti (koji omogućavaju sljedivost od davatelja do primatelja i obrnuto) moraju se čuvati najmanje 30 godina (Direktiva 2002/98, članak 14.3.).
       3. Dokumentacija vezana uz istraživanja ozbiljnih štetnih događaja i ozbiljnih štetnih reakcija mora se čuvati najmanje 15 godina.
       4. Dokumentacija i zapisi vezani uz sustav kvalitete mora se čuvati najmanje 10 godina.
       5. Za ostale vrste dokumentacije razdoblje čuvanja određuje se na temelju poslovne aktivnosti na koju se dokumentacija odnosi. Razdoblja čuvanja u takvim slučajevima moraju biti jasno definirana.

#### Specifikacije

* + 1. Moraju postojati odobrene i datirane specifikacije za početne materijale i materijale za pakiranje, kao i za gotovu krv i krvne pripravke.
    2. Specifikacije za početne materijale i primarne ili tiskane materijale za pakiranje moraju uključivati ili navesti, ako je primjenjivo, sljedeće podatke:
       1. opis materijala, uključujući:
          1. dodijeljeni naziv i interni referentni broj;
          2. odobrene dobavljače i, ako je prikladno, originalnog proizvođača materijala;

5.6.2.1.3 uzorak tiskanih materijala;

* + - 1. upute za uzimanje uzoraka i ispitivanje;
      2. kvalitativne i kvantitativne zadatke s granicama prihvatljivosti;

5.6.2.4 uvjeti čuvanja i mjere predostrožnosti;

5.6.2.5. najdulje razdoblje čuvanja prije ponovne provjere.

5.6.3. Specifikacije za polugotove i gotove pripravke moraju biti dostupne (mogu se koristiti specifikacije iz *Vodiča za pripremu, korištenje i osiguranje kvalitete krvnih pripravaka*, čiji je izdavač Vijeće Europe – specifikacije su navedene u 5. poglavlju, *Monografije pripravaka*, pod odjeljkom *Standardi*). Pripravci moraju biti označeni u skladu s Direktivom 2002/98/EZ.

#### Upute za pripremu

* + 1. Odobrene upute za pripremu moraju postojati u pisanom obliku za svaku vrstu pripravka koja se proizvodi. Navedeno uključuje:
       1. tijek procesa za svaku etapu pripreme pripravaka, uključujući mjesto gdje se odvija i kritičnu opremu koja se koristi;
       2. metode (ili poveznice na metode) koje se koriste za pokretanje i održavanje kritične opreme (npr. čišćenje, sastavljanje, kalibraciju);
       3. zahtjev kojim se nalaže provjeravanje opreme i radne stanice kako bi se utvrdilo da na njima nema krvnih pripravaka, dokumenata ili materijala koji nisu potrebni za planirani proces, odnosno da je oprema čista i prikladna za korištenje;
       4. detaljne i postepene upute za obradu (npr. provjere koje se rade na materijalima, predobrada, redoslijed dodavanja materijala i kritični parametri procesa poput vremena i temperature);
       5. upute za bilo kakve kontrole tijekom procesa s pripadajućim graničnim vrijednostima;
       6. zahtjevi za čuvanje pripravaka, kritičnih i potrošnih materijala;
       7. bilo kakve posebne mjere predostrožnosti;

#### Označavanje

Oznake u svim etapama pripreme moraju služiti jasnom prepoznavanju pojedinih pripravaka i njihove prirode.

* + 1. Zahtjevi za označavanje tijekom procesa. Oznake na polugotovim pripravcima uvijek moraju omogućavati određivanje etape obrade i uključivati sljedeće:
       1. naziv pripravka;
       2. jedinstvenu numeričku ili alfanumeričku oznaku darivanja;
       3. naziv ovlaštene zdravstvene ustanove koja je proizvođač;
    2. Zapis o pripremi: svaka jedinica smatra se jedinstvenom seriji, no zapisi o pripremi moraju sadržavati dovoljno informacija kako bi se rekonstruirala povijest i omogućila sljedivost pripremljenog pripravka. Ovakve se informacije obično bilježe u računalnom sustavu ovlaštene zdravstvene ustanove. Ovlaštena zdravstvena ustanova u pravilu mora imati pristup sljedećim zapisima o obradi za svaku jedinicu:
       1. nazivu i jedinstvenoj oznaci pripravka;
       2. datumima i vremenima kada su započele značajne prijelazne etape, odnosno kada je obrada dovršena;
       3. identifikaciji (inicijale) operatera (jednog ili više) koji je radio na svakom kritičnom koraku procesa (uključujući i kontrolu procesa) i, gdje je prikladno, imenu osobe koja je potvrdila korake;
       4. broju serije svih relevantnih potrošnih materijala i/ili analitičkom kontrolnom broju svakog potrošnog materijala;
       5. zapisu o provedenim kontrolama tijekom procesa i identitetu osobe ili osoba koje su ih provele, kao i dobivenim rezultatima;
       6. rezultatima ispitivanja koja su provedena nad danim materijalom i/ili pripravkom (osim nadzora kvalitete);
       7. zapisima o bilo kakvim odstupanjima, uključujući pojedinosti postupaka s potpisanim ovlaštenjem;
       8. Informacijama o obradi nestandardnih komponenti s potpisanim ovlaštenjem;

#### Postupci i zapisi

* + 1. Primitak
       1. Postupci i zapisi u pisanom obliku moraju postojati za svako zaprimanje isporučenih materijala i reagensa koji mogu utjecati na kvalitetu i sigurnost krvi i krvnih pripravaka. Evidencija primitaka mora uključivati sljedeće:
          1. naziv materijala na dostavnici i spremnicima;
          2. internu šifru (ako postoji) materijala;
          3. datum primitka;

5.9.1.1.4 naziv dobavljača i proizvođača;

5.9.1.1.5. broj serije ili drugi referentni broj proizvođača;

5.9.1.1.6 ukupnu količinu i broj zaprimljenih materijala;

* + - * 1. broj serije koji je dodijeljen nakon primitka (ako je primjenjivo);
        2. ime/identifikacijsku oznaku osobe koja je zaprimila pošiljku;
        3. ostale relevantne napomene.

5.9.1.2. Za interno označavanje, stavljanje u karantenu i čuvanje početnih materijala, materijala za pakiranje i ostalih materijala moraju postojati zapisani postupci, ako je prikladno.

#### Uzorkovanje

* + 1. Za uzimanje uzoraka moraju postojati zapisani postupci u sklopu kojih moraju biti navedene metode i oprema koji će se koristiti, količina koja se uzima kao uzorak i mjere predostrožnosti koje se moraju primjenjivati kako bi se izbjegla kontaminacija materijala ili narušavanje kvalitete.
    2. Nadzor kvalitete krvnih pripravaka mora biti usklađen s trenutačnim specifikacijama za polugotove i gotove pripravke.
    3. Za ispitivanje materijala i krvnih pripravaka u različitim etapama obrade moraju postojati zapisani postupci s navedenim metodama i opremom koji će se koristiti. Provedena ispitivanja moraju biti dokumentirana.

#### Ostalo

* + 1. Također moraju biti dostupni zapisani postupci za puštanje u promet i odbijanje.
    2. Moraju se voditi zapisi o distribuciji krvnih pripravaka kako bi se olakšalo povlačenje iz prometa, ako je potrebno.
    3. Politike, postupci, protokoli, izvještaji i vezani zapisi o poduzetim mjerama ili donesenim zaključcima (ako je primjereno) moraju biti dostupni u pisanom obliku za sljedeća područja:
       1. validacija i kvalifikacija procesa, opreme i sustava;
       2. instalacija i kalibracija opreme;
       3. održavanje, čišćenje i dezinfekcija;
       4. pitanja vezana uz osoblje, uključujući popis potpisa, obuku iz područja dobre prakse i tehničkih pitanja, odjeću i higijenu te verifikaciju učinkovitosti obuke;
       5. nadzor okoline;
       6. suzbijanje nametnika;
       7. prigovori;
       8. povlačenje iz prometa;
       9. povrat;
       10. kontrola izmjena;
       11. istraživanje odstupanja i neusklađenosti;
       12. provjere usklađenosti s internom kvalitetom/dobrom praksom;
       13. pregled zapisa, ako je prikladno (npr. kod provjere kvalitete krvnih pripravaka);
       14. revizija dobavljača.

5.11.4. Zapisi moraju postojati za sva veća i kritična ispitivanja, opremu koja se koristi u obradi i prostorije u kojima se provodi obrada krvnih pripravaka. Oni služe kronološkom (ako je prikladno) zapisivanju informacija o korištenju prostorija, opremi/metodama, kalibracijama, održavanju, čišćenju i popravcima (uključujući datume i imena osoba koje su ih provodile).

### Prikupljanje krvi, ispitivanje i obrada

#### Podobnost davatelja

* + 1. Moraju se uvesti i održavati postupci za sigurnu identifikaciju davatelja, za provođenje intervjua s ciljem verifikacije prikladnosti i za procjenu podobnosti. Ovi se postupci moraju provoditi prije svakog davanja krvi, te moraju biti u skladu sa zahtjevima navedenim u Prilogu II. i Prilogu III. Direktivi 2004/33/EZ (Direktiva 2005/62/EZ/Prilog 6.1.1.).
    2. Za svakog davatelja mora postojati jedinstvena i sigurna identifikacijska oznaka, odnosno zapis s podacima za kontakt. Davatelji moraju biti povezani s danim materijalom kvalitetnim mehanizmima.
    3. Pri dolasku u ovlaštenu zdravstvenu ustanovu davatelji moraju predočiti ispravu kojom dokazuju svoj identitet. Svi davatelji moraju proći sustavan proces provjere kako bi se utvrdila njihova podobnost za davanje krvi.
    4. Davatelji krvi ili krvnih pripravaka mogu postati samo zdravi pojedinci s dobrom anamnezom.
    5. Postupak odabira mora uključivati procjenu svakog davatelja koju je donijela prikladno kvalificirana osoba upoznata s prihvaćenim smjernicama i koja je pritom radila pod vodstvom liječnika. Procjena se temelji na intervjuu, upitniku i drugim izravnim pitanjima, ako su potrebna.
    6. Upitnik mora biti osmišljen tako da se od davatelja mogu dobiti informacije o zdravlju i životnom stilu. Također mora biti razumljiv te se mora uručiti svim potencijalnim davateljima svaki put kad pristupe postupku. Ispunjene upitnike potpisuje liječnik.
    7. Odgovarajući kriteriji prihvatljivosti/odbijanja moraju postojati u ovlaštenoj zdravstvenoj ustanovi kako bi se moglo regulirati prihvaćanje i odbijanje davatelja.
    8. Intervju s davateljem mora se provoditi tako da se osigura povjerljivost (Direktiva 2005/62/EZ/Prilog 6.1.2.).
    9. Povjerljivi intervju provodi isključivo posebno obučeno osoblje kako bi moglo postavljati dodatna izravna pitanja kojima će se dopuniti informacije iz upitnika. Osoba koja donosi procjenu mora potvrditi da su u sklopu intervjua postavljena relevantna pitanja.
    10. Podatke o podobnosti davatelja i konačnu ocjenu mora potpisati kvalificirani zdravstveni djelatnik (Direktiva 2005/62/EZ/Prilog 6.1.3.).
    11. Zapisi se vode za svaku aktivnost vezanu uz odabir davatelja. Zapis mora odražavati odluku o prihvaćanju davatelja na osnovu anamneze, povijesti odbijanja, intervjua i rezultata sistematskog pregleda. Odbijanje davatelja i razlog odbijanja moraju biti navedeni u zapisima. Mora postojati sustav kojim se osigurava da davatelj na kojeg se primjenjuje privremena ili trajna zabrana davanja za vrijeme njihovog trajanja ne može biti davatelj.
    12. Davatelju mora biti objašnjeno da u slučaju pojave znakova ili simptoma nakon davanja o tome mora obavijestiti ovlaštenu zdravstvenu ustanovu. Ovakav slučaj ukazuje na mogućnost da je dani materijal zaražen ili da određene informacije nisu ustupljene za vrijeme pregleda zdravstvenog stanja te je samim time materijal dobiven prethodnim davanjima neprikladan za transfuziju.
    13. Moraju postojati postupci kojima se osigurava da su sva neobična saznanja iz procesa odabira davatelja provjerena od strane kvalificiranog zdravstvenog djelatnika te da su po tom pitanju poduzete odgovarajuće radnje.

#### Prikupljanje krvi i krvnih pripravaka

* + 1. Postupak prikupljanja krvi mora biti takav da osigurava da se identitet davatelja verificira i sigurno evidentira, te da se jasno uspostavi povezanost između davatelja i krvi, krvnih pripravaka i krvnih uzoraka (Direktiva 2005/62/EZ/Prilog 6.2.1.).
    2. Identitet davatelja mora se potvrditi prije svakog kritičnog koraka procesa te svakako prije odabira davatelja i venepunkcije.
    3. Sustav jedinstvenih brojeva davanja mora se koristiti za označavanje svakog davatelja i pripadajućeg danog materijala te svih vezanih pripravaka, uzoraka i zapisa, kao i za međusobno povezivanje svih navedenih elemenata.
    4. Tijekom ili nakon davanja, svi zapisi, vrećice s krvlju i laboratorijski uzorci moraju se provjeriti kako bi se potvrdilo da je na njima dodijeljeni broj davanja. Za poništavanje neiskorištenih oznaka s brojevima davanja primjenjuje se kontrolirani postupak.
    5. Sustavi sterilnih vrećica za prikupljanje krvi i krvnih pripravaka i njihovu obradu moraju biti označeni CE oznakom ili moraju biti u skladu s ekvivalentnim standardima ako su krv i krvni pripravci prikupljeni u trećim zemljama. Serijski broj vrećice krvi mora biti sljediv za svaki pripravak krvi (Direktiva 2005/62/EZ/Prilog 6.2.2.).
    6. Svako rukovanje materijalima i reagensima, npr. pri preuzimanju, stavljanju u karantenu, uzorkovanju, označavanju, obradi, pakiranju i distribuciji, mora biti u skladu sa zapisanim postupcima ili uputama i po potrebi evidentirano.
    7. Smiju se upotrebljavati samo reagensi i materijali od odobrenih dobavljača koji ispunjavaju dokumentirane zahtjeve i specifikacije.
    8. Postupci prikupljanja krvi moraju biti takvi da je rizik od mikrobske kontaminacije minimalan (Direktiva 2005/62/EZ/Prilog 6.2.3.).
       1. Za krv i krvne pripravke moraju se koristiti sterilni sustavi prikupljanja i obrade. Sustavi za prikupljanje moraju se koristiti u skladu s uputama proizvođača.
       2. Prije venepunkcije nužno je napraviti provjeru kojom se osigurava da sustav za prikupljanje nije oštećen ili kontaminiran te da je prikladan za namjeravano prikupljanje. Neobično nakupljanje vlage ili promjena boje ukazuje na moguću grešku.
       3. Odgovarajući postupci za dezinfekciju ruku i osobnu higijenu moraju biti uspostavljeni te ih osoblje mora primjenjivati prije svakog davanja.
       4. Koža na mjestu venepunkcije ne smije sadržavati rane, uključujući ekceme.
       5. Mjesto venepunkcije mora se pripremiti s pomoću definiranog i validiranog postupka dezinfekcije. Antiseptička otopina mora se do kraja osušiti prije venepunkcije. Pripremljeno područje ne smije se dirati prstima prije ulaska igle.
       6. Djelotvornost postupka za dezinfekciju mora se nadzirati te se u slučaju mogućih manjkavosti primjenjuju korektivne radnje.
       7. Rok valjanosti sredstva za dezinfekciju mora se provjeriti. Datum proizvodnje i datum otvaranja internih dezinfekcijskih sredstava mora se navesti na oznaci.
       8. Spremnik za krv provjerava se nakon davanja kako bi se uočile greške. Cijevi koje se nadovezuju na vrećicu za krv moraju se zabrtviti što bliže vrećici.
       9. Standardni operativni postupci u sklopu kojih su opisane radnje koje se poduzimaju u slučaju neuspješnog davanja moraju biti na snazi. Takvim se postupcima uređuje i način rukovanja s već označenim materijalima i situacije u kojima je moguće ponavljanje venepunkcije.
    9. Za vrijeme davanja krvi, uzimaju se laboratorijski uzorci i pohranjuju na odgovarajući način prije testiranja (Direktiva 2005/62/EZ/Prilog 6.2.4.).
    10. Potrebno je osmisliti postupak koji se koristi za označivanje dokumentacije, vrećica krvi i laboratorijskih uzoraka pomoću broja davanja, kako bi se izbjegao rizik pogrešne identifikacije i zamjene (Direktiva 2005/62/EZ/Prilog 6.2.5.).
    11. Nakon prikupljanja krvi, s vrećicama krvi treba postupati tako da se održi kvaliteta krvi, a temperatura kod čuvanja i transporta mora biti odgovarajuća za potrebe daljnje obrade (Direktiva 2005/62/EZ/Prilog 6.2.6).
    12. Krv i krvni pripravci moraju biti pospremljeni u prostor s kontroliranim i validiranim uvjetima u što kraćem roku nakon venepunkcije. Prijevoz dane krvi i uzoraka da lokacije za obradu mora biti u skladu s postupcima koji jamče konstantnu odobrenu temperaturu i sigurno čuvanje. Moraju postojati validacijski podaci kojima se potvrđuje da krv za vrijeme cijelog trajanja prijevoza ostaje pri temperaturi unutar odobrenih granica. Druga je mogućnost korištenje prijenosnih uređaja za bilježenje temperature koji bilježe temperaturu za vrijeme prijevoza krvi do lokacije za obradu.
    13. Ako dođe do odstupanja, nadležna osoba mora ju odobriti pisanim putem.
    14. Ako za prijevoz krvi nije zadužena ista ustanova koja će ju obrađivati, odgovornosti kompanije za prijevoz moraju biti jasno utvrđene i moraju se provoditi periodične provjere kako bi se zajamčila usklađenost.
    15. Mora postojati sustav koji osigurava da se svaka donacija može povezati sa sustavom prikupljanja i obrade u kojem je prikupljena i/ili obrađena (Direktiva 2005/62/EZ/Prilog 6.2.7.).

#### Laboratorijsko ispitivanje

* + 1. Sva dana krv mora se ispitati kako bi se osiguralo da zadovoljava specifikacije i kako bi se primatelju zajamčila visoka razina sigurnosti.
    2. Svi postupci laboratorijskog testiranja moraju se prije upotrebe validirati (Direktiva 2005/62/EZ/Prilog 6.3.1.).
    3. Uz validaciju sustava testiranja koju provodi proizvođač, prije početka redovne upotrebe potrebno je provesti i validaciju sustava testiranja na lokaciji u laboratoriju. Ovom se validacijom mora dokazati:
       1. da laboratorij zadovoljava radne specifikacije sustava koje je odredio proizvođač;
       2. da je laboratorijsko osoblje temeljito upućeno, obučeno i kompetentno za uporabu sustava;
    4. Sve aktivnosti vezane uz ispitivanje dane krvi, rukovanje uzorcima davatelja, uzorkovanje, analizu i obradu podataka provode se neovisno od dijagnostičkih ispitivanja pacijenata.
    5. Svaki korak rukovanja i obrade uzoraka mora biti opisan, uključujući i uvjete predanalitičke obrade uzoraka (npr. centrifugiranje), odnosno čuvanja i prijevoza (trajanje, temperatura, vrsta spremnika, čuvanje nakon ispitivanja).
    6. Uzorci koji pristižu u laboratorij po primitku se uspoređuju s popisom očekivanih uzoraka.
    7. Moraju postojati podaci koji potvrđuju prikladnost svakog laboratorijskog reagensa upotrijebljenog pri testiranju uzoraka davatelja i uzoraka krvnih pripravaka (2005/62/EZ/Prilog 6.3.4.).
    8. Ispitivanje krvnih pripravaka provodi se u skladu s preporukama proizvođača reagensa i testnog pribora (osim ako prije uporabe testnog pribora nije validirana alternativna metoda) prije puštanja krvnog pripravka u promet.
    9. Ispitivanja prije prihvaćanja moraju se provesti na uzorcima prije kupnje većih količina komercijalnih reagensa. Kupci od potencijalnih dobavljača moraju tražiti cjelovite validacijske podatke za sve serije

reagensa. Svaka skupina reagensa mora biti kvalificirana od strane kupca kako bi se potvrdila njena primjerenost predviđenoj namjeri u sklopu sustava koji se koristi za testiranje.

* + 1. Mora postojati pouzdani proces za transkripciju, razvrstavanje i interpretaciju rezultata.
    2. Kvaliteta laboratorijskog testiranja mora se redovito ocjenjivati sudjelovanjem u nekom formalnom sustavu testiranja stručnosti laboratorija, npr. u vanjskom programu osiguranja kvalitete (Direktiva 2005/62/EZ/Prilog 6.3.5.).

#### Testiranje na znakove zaraza

* + 1. Testiranje donacija na uzročnike zaraza ključan je čimbenik u osiguravanju što manjeg rizika prijenosa bolesti, odnosno utvrđivanju primjerenosti krvnih pripravaka za predviđenu namjenu.
    2. Svaka se donacija testira u skladu sa zahtjevima navedenim u Prilogu IV. Direktivi 2002/98/EZ (Direktiva 2005/62/EZ/Prilog 6.3.2.).
    3. Dodatna testiranja kojima se utvrđuje prisutnost drugih znakova ili uzročnika bolesti mogu biti potrebna, ovisno o epidemiološkoj situaciji u određenoj regiji ili državi
    4. Serološka ispitivanja moraju se provesti na uzorcima koji se u uređaj za analizu prenose izravno iz originalne epruvete. Sekundarni alikvotni uzorci mogu se koristiti za NAT testiranje manjih *poolova* pojedinačnih uzoraka.
    5. Ako se NAT testiranje provodi na manjim *poolovima* sačinjenim od različitih uzoraka, potreban je temeljito validiran sustav označavanja/identifikacije uzoraka, validirana strategija i proces *poolinga*, te validirani algoritam za ponovnu raspodjelu rezultata prema pojedinačnim donacijama.
    6. Mora postojati jasno definiran postupak za slučajeve odstupanja u rezultatima. Krv i krvni pripravci kod kojih se nakon serološkog testiranja opetovano pojavljuju reaktivni rezultati za viruse navedene u Prilogu IV. Direktivi 2002/98/EZ moraju se izuzeti iz terapijske primjene i pohraniti na izdvojenom mjestu predviđenom za tu namjenu. Odgovarajuće potvrdno ispitivanje mora se provoditi. U slučaju da se potvrde pozitivni rezultati, provodi se odgovarajući postupak prema davatelju koji uključuje odredbu o obavješćivanju davatelja i o nastavnom postupanju (Direktiva 2005/62/EZ/Prilog 6.3.3.).
    7. Algoritmi ispitivanja moraju se precizno definirati pisanim putem (npr. u sklopu Standardnih operativnih postupaka) kako bi se reguliralo postupanje s inicijalno reaktivnim uzorcima, odnosno odstupanjima u rezultatima nakon ponovljenog ispitivanja.

#### Serološko testiranje krvne grupe davatelja i donacija

* + 1. Serološko testiranje krvne grupe mora uključivati postupke za testiranje specifičnih grupa davatelja (npr. davatelji koji prvi put daruju krv, davatelji koji su i sami u prošlosti primili transfuziju) (Direktiva 2005/62/EZ/Prilog 6.3.6.).
    2. Utvrđivanje AB0 i RhD krvnih grupa provodi se za svaku donaciju, a kod svih davatelja koji prvi put daruju krv i testiranje na klinički značajna nepravilna eritrocitna protutijela.
    3. AB0 i RhD krvne grupe moraju se ponovno potvrditi kod svakog budućeg darivanja.
    4. Rezultati se uspoređuju s prethodno utvrđenom krvnom grupom. Ako su uočena odstupanja, relevantni krvni pripravci ne smiju se pustiti u promet dok se ista izričito ne riješe.
    5. Davatelji koji su primili transfuziju ili zatrudnjeli od svog posljednjeg darivanja moraju se testirati na klinički značajna nepravilna eritrocitna protutijela. Ako su otkrivena klinički značajna eritrocitna protutijela, krv i krvni pripravci, ako je primjenjivo, moraju se odgovarajuće označiti.
    6. Smiju se koristiti samo testni reagensi koje je odobrilo ili ocijenilo primjerenima relevantno nacionalno tijelo zaduženo za zdravstvo / drugo nadležno tijelo. U Europskoj uniji takvi se reagensi smatraju *in vitro* dijagnostičkim alatima i moraju posjedovati oznaku CE.
    7. Direktiva EU 98/79/EZ svrstava AB0, Rh (C, c, D, E, e) anti-Kell reagense na popis A Priloga II. Proizvođač takvih reagensa mora posjedovati potpuni sustav kvalitete kojeg je certificiralo ovlašteno tijelo i podnijeti prijavu s kontrolnim rezultatima za svaku skupinu.
    8. Postupci kontrole kvalitete moraju biti implementirani za opremu, reagense i tehnike koje se koriste u određivanju AB0 i RhD grupa, odnosno fenotipiranje te detekciju i identifikaciju alo-protutijela. Učestalost kontrole ovisi o primijenjenoj metodi.

#### Obrada i validacija

* + 1. Sva oprema i tehnički uređaji moraju se koristiti u skladu s validiranim postupcima (Direktiva 2005/62/EZ/Prilog 6.4.1.).
    2. Obrada krvnih pripravaka mora se provoditi upotrebom odgovarajućih i validiranih postupaka, uključujući mjere za izbjegavanje rizika od kontaminacije i razvoja mikroba u krvnim pripravcima (Direktiva 2005/62/EZ/Prilog 6.4.2.).
    3. Korištenje zatvorenih sustava izričito se preporučuje za sve korake obrade pripravaka. Otvoreni sustavi mogu iznimno biti potrebni zbog lokalnih ograničenja te se moraju koristiti isključivo u okolini koja je osmišljena tako da svodi rizik od bakterijske kontaminacije na najmanju razinu. Ako se upotrebljavaju otvoreni sustavi, posebna se pažnja mora pridavati primjeni aseptičkih postupaka.
    4. Validacija procesa zamrzavanja mora razmotriti najgori mogući scenarij koji u obzir uzima najmanje i najveće opterećenje te različite mjesta u zamrzivaču.
    5. Sterilni uređaji za povezivanje moraju se koristiti u skladu s validiranim postupkom. Veze koje koriste sterilne uređaje za povezivanje nakon validacije smatraju se obradom u zatvorenom sustavu. Nastala veza mora se provjeriti kako bi se potvrdilo zadovoljavajuće poravnanje i cjelovitost veze.

#### Označavanje

* + 1. U svim fazama posude ili vrećice u kojima se nalazi krv moraju se označavati podacima važnim za njihovu identifikaciju. U nedostatku validiranog informatičkog sustava za kontrolu statusa, označivanjem se moraju jasno razlikovati doze krvi i krvnih pripravaka koje su izdane od onih koje to nisu (Direktiva 2005/62/EZ/Prilog 6.5.1.).

6.7.2 Korištena vrsta oznake, kao i metodologija označavanja, mora se definirati i utvrditi pisanim putem u sklopu Standardnih operativnih postupaka.

* + 1. Oznake koje se stavljaju na spremnike, opremu ili unutar objekta moraju biti jasne, nedvosmislene i u skladu s dogovorenim formatom u ovlaštenoj zdravstvenoj ustanovi.
    2. Sustav označivanja za prikupljenu krv, polugotove i gotove krvne pripravke i uzorke mora nepogrešivo identificirati tip sadržaja, te mora biti u skladu sa zahtjevima za označivanje i sljedivost iz članka 14. Direktive 2002/98/EZ i iz Direktive Komisije 2005/61/EZ. Oznaka za konačni krvni pripravak mora biti u skladu sa zahtjevima navedenim u Prilogu III. Direktivi 2002/98/EZ (Direktiva 2005/62/EZ/Prilog 6.5.2.).
    3. Ovlaštene zdravstvene ustanove koje pripremaju krvne pripravke moraju kliničkim korisnicima krvnih pripravaka ustupiti informacije o njihovoj upotrebi, sastavu i drugim posebnim uvjetima koji nisu navedeni na oznaci.
    4. Za autolognu krv i krvne pripravke, oznaka također mora biti u skladu s člankom 7. Direktive 2004/33/EZ te s dodatnim zahtjevima za autologne donacije koji su navedeni u Prilogu IV. toj Direktivi (Direktiva 2005/62/EZ/Aneks 6.5.3.).

#### Puštanje u promet krvi i krvnih pripravaka

* + 1. Mora postojati siguran i pouzdan sustav za sprečavanje puštanja u promet svake pojedine doze krvi i krvnog pripravka dok se ne ispune svi obvezni zahtjevi navedeni u Direktivi 2005/62/EZ Svaka ovlaštena zdravstvena ustanova mora biti u stanju dokazati da je svaku dozu krvi ili krvnog pripravka službeno u promet pustila ovlaštena osoba. Dokumentacijom se mora dokazati da su prije puštanja krvnih pripravaka u promet svi važeći obrasci i deklaracije, sva relevantna medicinska dokumentacija i svi rezultati testova zadovoljili sve kriterije prihvatljivosti (Direktiva 2005/62/EZ/Prilog 6.6.1.).
    2. Moraju postojati Standardni operativni postupci koji opisuju mjere i kriterije s pomoću kojih se određuje može li se krv ili krvni pripravak pustiti u promet. Kriteriji za puštanje u promet i specifikacije krvnih pripravaka moraju biti definirani, validirani, dokumentirani i odobreni.
    3. Mora postojati utvrđeni postupak za iznimno puštanje u promet nestandardne krvi i krvnih pripravaka u sklopu sustava planirane neusklađenosti. Odluka o takvom puštanju u prometu mora biti jasno dokumentirana i mora biti osigurana sljedivost.
    4. Krv i krvni pripravci koji još nisu pušteni u promet moraju biti administrativno i fizički odvojeni od krvi i krvnih pripravaka koji su izdani. U nedostatku validiranog informatičkog sustava za kontrolu statusa, oznaka doze krvi ili krvnog pripravka mora identificirati izdavanja u skladu s točkom 6.5.1. (Direktiva 2005/62/EZ/Prilozi 6.5.1. i 6.6.2.).
    5. Mora postojati sustav administrativne i fizičke karantene kako bi se osiguralo da se krv i krvni pripravci ne puštaju promet prije nego što su zadovoljeni svi obavezni zahtjevi.
    6. U slučaju da se konačni pripravak ne izda zbog potvrđenog pozitivnog testa na infekciju, obavlja se kontrola u skladu sa zahtjevima navedenim u Prilogu IV. Direktivi 2002/98/EZ, kako bi se osiguralo da su identificirani i drugi pripravci iz te iste uzete krvi, te pripravci iz krvi ranije uzete od istog davatelja. Evidencija o tom davatelju mora se odmah ažurirati. (Direktiva 2005/62/EZ/Prilozi 6.3.2., 6.3.3. i 6.6.3.).
    7. U slučaju da gotovi proizvod nije pušten u promet zbog mogućeg utjecaja na sigurnost pacijenta, evidencija o davatelju mora se odmah ažurirati kako bi se osiguralo, gdje je primjenjivo, da davatelj(i) više neće moći darivati krv.

### Čuvanje i distribucija

* 1. Sustav kvalitete ovlaštene zdravstvene ustanove mora osiguravati da zahtjevi za čuvanje i distribuciju krvi i krvnih pripravaka namijenjenih za proizvodnju lijekova budu u skladu s Direktivom 2003/94/EZ (Direktiva 2005/62/EZ/Prilog 7.1.).
  2. Postupci za čuvanje i distribuciju moraju se validirati kako bi se osigurala kvaliteta krvi i krvnih pripravaka tijekom cjelokupnog razdoblja čuvanja, te kako bi se isključila zabuna u odnosu na krvne pripravke. Sve aktivnosti transporta i čuvanja, uključujući primanje i distribuciju, moraju se definirati u obliku pisanih postupaka i specifikacija (Direktiva 2005/62/EZ/Prilog 7.2.).
  3. Uvjeti čuvanja moraju se kontrolirati, nadzirati i provjeravati. Odgovarajući sustavi uzbunjivanja moraju biti implementirani i redovito provjeravani; sve provjere moraju biti dokumentirane. Prikladno postupanje u slučaju uzbune mora biti utvrđeno.
  4. Mora postojati sustav koji osigurava rotaciju zaliha. Provjere sustava moraju biti redovne i česte kako bi se utvrdilo da sustav radi kako bi trebao. Krv i krvni pripravci kojima je prošao datum prestanka valjanosti ili rok trajanja moraju se izdvojiti iz zaliha za uporabu.
  5. Krvni pripravci moraju se vizualno provjeriti prije distribucije.
  6. Autologna krv i krvni pripravci, kao i pripravci krvi prikupljeni i priređeni za specifične svrhe, moraju se čuvati odvojeno (Direktiva 2005/62/EZ/Prilog 7.3.).
  7. Mora se voditi odgovarajuća evidencija zaliha i distribucije (Direktiva 2005/62/EZ/Prilog 7.4.).
  8. Zapisi se moraju voditi o distribuciji krvi između različitih ovlaštenih zdravstvenih ustanova, ovlaštenih zdravstvenih ustanova i bolničkih banaka krvi, odnosno različitih bolničkih banaka krvi. U zapisima mora biti naveden datum isporuke, jedinstvena identifikacijska oznaka pripravka i naziv krvnog pripravka, primljena ili isporučena količina, naziv i adresa dobavljača ili primatelja.
  9. Za vrijeme distribucije i transporta, pakiranje mora održavati temperaturu integriteta i čuvanja krvi i krvnih pripravaka (Direktiva 2005/62/EZ/Prilog 7.5.).
  10. Verifikacija prijevoza
      1. Prijevoz krvnih pripravaka mora se odvijati u skladu s utvrđenim uvjetima.
      2. Problematičnost verifikacije prijevoza zbog uključenosti varijabilnih čimbenika prepoznata je, no prijevozne rute i dalje moraju biti jasno definirane. Sezonske i ostale varijacije moraju se uzeti u obzir prilikom verifikacije prijevoza.
      3. Procjena rizika mora se provesti kako bi se utvrdio utjecaj onih varijabli u prijevoznom procesu koje se inače ne nadziru ili kontroliraju, npr. zastoja u prijevozu, kvarova na uređajima za hlađenje i/ili uređajima za nadziranje, osjetljivosti krvnih pripravaka i drugih relevantnih čimbenika.
      4. Zbog promjenjivih uvjeta koji se očekuju tijekom prijevoza potrebni su trajan nadzor i bilježenje svih kritičnih okolišnih uvjeta kojima mogu biti izloženi krvni pripravci, osim ako nije drugačije opravdano.
  11. Vraćanje krvi i krvnih pripravaka u zalihu za buduće ponovno izdavanje, može se prihvatiti samo kada su ispunjeni svi zahtjevi kvalitete i svi postupci koji se koriste u ovlaštenoj zdravstvenoj ustanovi za osiguravanje integriteta krvnih pripravaka (Direktiva 2005/62/EZ/Prilog 7.6.).
  12. Krvni pripravci ne smiju se vraćati u ovlaštenu zdravstvenu ustanovu za ponovnu distribuciju ako ne postoji ugovorom utvrđen postupak za vraćanje krvnih pripravaka, odnosno, u slučaju postojanja takvog ugovora,

ako ne postoje dokumentirani dokazi da su za svaki vraćeni krvni pripravak zadovoljeni dogovoreni uvjeti čuvanja. Zapisi moraju potvrditi da je krvni pripravak ispitan prije ponovne distribucije i puštanja u promet.

### Upravljanje poslovima koji su ustupljeni trećim stranama

#### Opća načela

* + 1. Poslovi koji se obavljaju izvan ustanove moraju se definirati specifičnim ugovorom u pisanom obliku (Direktiva 2005/62/EZ/Prilog 8).
    2. Izdvojeni poslovi koji mogu utjecati na kvalitetu, sigurnost i djelotvornost krvnih pripravaka moraju biti propisno definirani, potvrđeni i kontrolirani kako bi se izbjegli nesporazumi koji mogu rezultirati nezadovoljavajućom kvalitetom rada ili krvnih pripravaka. Spomenute aktivnosti i vezani poslovi ili proizvodi, uključujući bilo kakve vezane tehničke dogovore, moraju se regulirati ugovorom u pisanom obliku.
    3. Svi oblici izdvojenog prikupljanja krvi, obrade i ispitivanja, uključujući bilo kakve predložene izmjene, moraju se odrađivati u skladu s pisanim ugovorom, uz navođenje poveznica na vezane specifikacije krvi ili krvnih pripravaka.
    4. Odgovornosti uključenih strana moraju biti dokumentirane kako bi se osiguralo poštivanje načela dobre prakse.
    5. Naručiteljem se smatra ustanova ili institucija koja ugovora određeni posao ili uslugu s drugom institucijom te je ujedno odgovorna za izradu ugovora kojim će se određivati odgovornosti i dužnosti obaju strana.
    6. Izvođačem se smatra ustanova ili institucija koja odrađuje određeni posao ili uslugu u skladu s ugovorom sklopljenim s drugom institucijom.

#### Naručitelj

* + 1. Naručitelj je odgovoran za procjenjivanje kompetentnosti izvođača za uspješno izvršenje poslova koji se ustupaju, odnosno osiguravanje poštivanja načela i smjernica dobre prakse u skladu s ugovorom.
    2. Naručitelj mora izvođaču ustupiti sve informacije koje su potrebne za izvođenje ugovorenih poslova na ispravan način, u skladu sa specifikacijom i mogućim zakonskim uvjetima. Naručitelj mora osigurati da je izvođač u potpunosti svjestan svih problema vezanih uz materijale, uzorke ili ugovorene poslove koji bi mogli predstavljati opasnost za objekt, opremu, osoblje, druge materijale ili druge krvne pripravke izvođača.
    3. Naručitelj mora osigurati da su krv i krvni pripravci, rezultati analiza i materijali koje isporučuje izvođač u skladu sa specifikacijama te da su izdani prema sustavu kvalitete kojeg je odobrila odgovorna osoba ili druga ovlaštena osoba.

#### Izvođač

* + 1. Izvođač mora posjedovati adekvatan prostor, opremu, znanje, iskustvo i kompetentno osoblje za uspješno odrađivanje poslova koje mu je ustupio naručitelj.
    2. Izvođač mora osigurati da su svi proizvodi, materijali ili rezultati ispitivanja koje ustupa naručitelj primjereni za predviđenu namjeru.
    3. Izvođač ne smije trećim stranama ustupiti bilo kakve poslove koji su mu dodijeljeni ugovorom bez prethodne evaluacije i potvrde naručitelja. Dogovori između izvođača i treće strane moraju jamčiti da će relevantne informacije vezane uz prikupljanje, obradu i ispitivanje krvi biti dostupne na isti način kao što bi bile u slučaju originalnog naručitelja i izvođača.
    4. Izvođač se mora suzdržati od bilo kakvih aktivnosti koje mogu negativno utjecati na kvalitetu krvi i krvnih pripravaka koji se pripremaju i/ili analiziraju za naručitelja.

#### Ugovor

* + 1. U sklopu ugovora između naručitelja i izvođača moraju biti navedene njihove pripadajuće odgovornosti vezane uz ugovorene poslove. Svi dogovori vezani uz prikupljanje, obradu

i ispitivanje krvi moraju biti usklađeni sa zahtjevima dobre prakse i regulatornim zahtjevima te potvrđeni od strane obaju ugovornih strana.

* + 1. Ugovor mora specificirati postupak, uključujući i potrebne zahtjeve koje mora ispuniti izvođač, kojim odgovorna osoba ili druga ovlaštena osoba koja u promet za prodaju ili opskrbu pušta krv i krvne pripravke potvrđuje da je svaki pripravak pripremljen i/ili distribuiran u skladu sa zahtjevima dobre prakse i regulatornim zahtjevima.
    2. U ugovoru mora biti jasno navedeno tko je odgovoran za nabavu materijala, ispitivanje i izdavanje materijala, provođenje prikupljanja krvi, obradu i testiranje (uključujući kontrole tijekom procesa). U slučaju podugovorene analize u ugovoru moraju biti opisane mjere vezane uz prikupljanje uzoraka te izvođač mora biti svjestan da je podložan inspekcijama koje provode nadležna tijela.
    3. Zapisi vezani uz pripremu i distribuciju, uključujući referente uzorke, ako su relevantni, moraju biti dostupni naručitelju ili se kod naručitelja čuvaju. Svi zapisi koji su relevantni za procjenu kvalitete krvi ili krvnih pripravaka u slučaju prigovora ili sumnje na grešku moraju biti dostupni i navedeni u sklopu naručiteljevog postupka za greške/povlačenje iz prometa.
    4. Naručitelj mora prema ugovoru imati pravo na pregled objekta izvođača.

### Neusklađenost i povlačenje iz prometa

#### Odstupanja

* + 1. Krvni pripravci koji odstupaju od zahtijevanih standarda navedenih u Prilogu V. Direktivi 2004/33/EZ mogu se izdati za transfuziju samo u izuzetnim okolnostima i uz dokumentirani pristanak liječnika koji je tu transfuziju propisao i liječnika iz ovlaštene zdravstvene ustanove.
    2. Za pripravke koji nisu navedeni u Prilogu V. Direktivi 2004/33/EZ, u kontekstu realizacije namjere točke 9.1.1., mogu se koristiti standardi kvalitete i sigurnosti iz *Vodiča za pripremu, korištenje i osiguranje kvalitete krvnih pripravaka*, čiji je izdavač Vijeće Europe –

standardi su navedeni u 5. poglavlju, *Monografije pripravaka*, pod odjeljkom *Standardi*.

* + 1. Mora postojati utvrđeni postupak za puštanje u promet nestandardne krvi i krvnih pripravaka u sklopu sustava planirane neusklađenosti. Odluka o ovakvom puštanju u promet mora biti jasno dokumentirana, mora ju odobriti nadležna osoba i mora biti zajamčena sljedivost.
    2. Moraju postojati sustavi koji osiguravaju da su sva odstupanja, štetni događaji, nuspojave i neusklađenosti dokumentirani te pažljivo istraženi kako bi se utvrdili uzročni čimbenici i, ako je potrebno, provele korektivne radnje za sprečavanje budućih ponavljanja.
    3. Sustav korektivnih i preventivnih radnji (CAPA) mora osigurati ispravljanje neusklađenosti pripravaka i rješavanje postojećih problema s kvalitetom, odnosno spriječiti ponovnu pojavu problema.
    4. Odstupanja od utvrđenih postupaka moraju se izbjegavati što je više moguće te moraju biti dokumentirana i objašnjena. Bilo kakve greške, nezgode ili značajna odstupanja koji mogu utjecati na kvalitetu ili sigurnost krvi i krvnih pripravaka moraju biti u cijelosti dokumentirani i istraženi kako bi se prepoznali sustavni problemi koji zahtijevaju korektivne radnje. Primjerene korektivne i preventivne radnje moraju se definirati i implementirati.
    5. Istrage vezane uz ozbiljne manjkavosti, značajna odstupanja i ozbiljne greške na pripravcima moraju uključivati i procjenu utjecaja pripravaka, uključujući pregled i evaluaciju relevantne operativne dokumentacije i procjenu odstupanja od utvrđenih postupaka.
    6. Moraju postojati postupci za pravovremeno obavještavanje nadležnog rukovodstva o manjkavostima, odstupanjima ili neusklađenosti s regulatornim obavezama (npr. prilikom prijave ili slanja odgovora regulatornim inspekcijama), greškama na proizvodima ili pripravcima, te greškama u ispitivanju i vezanim radnjama (npr. prigovorima vezanim uz kvalitetu, povlačenjima iz prometa, regulatornim mjerama, itd.)
    7. Izvršno rukovodstvo i odgovorna osoba moraju biti pravovremeno obaviješteni o ozbiljnim manjkavostima, značajnim odstupanjima i ozbiljnim greškama na proizvodima ili pripravcima. Za njihovo rješavanje moraju biti dodijeljeni adekvatni resursi.
    8. Redovna provjera svih značajnih odstupanja ili neusklađenosti mora se provoditi, uključujući povezane istrage, kako bi se potvrdila učinkovitost poduzetih preventivnih i korektivnih radnji.

#### Prigovori

* + 1. Sve pritužbe i druge informacije, uključujući ozbiljne štetne reakcije i ozbiljne štetne događaje, koje mogu upućivati na to da su izdani neispravni krvni pripravci moraju se dokumentirati i pomno istražiti u odnosu na uzročne čimbenike neispravnosti, a kada je to potrebno, mora uslijediti povlačenje iz upotrebe i uvođenje korektivnih radnji kako bi se spriječilo ponavljanje. Moraju postojati utvrđeni postupci koji osiguravaju da će se o ozbiljnim negativnim reakcijama ili ozbiljnim štetnim događajima obavijestiti nadležna tijela na prikladan način i u skladu s regulatornim zahtjevima (Direktiva 2005/62/EZ/Prilog 9.2.).
    2. Potrebno je imenovati osobu koja će biti zadužena za rješavanje prigovora i odlučivanje o mjerama koje će se poduzeti. Spomenuta osoba na raspolaganju mora imati dovoljan broj pomoćnog osoblja. Ako se pritom ne radi i odgovornoj osobi, nadležna odgovorna osoba mora biti obaviještena o svim prigovorima, istragama ili povlačenjima iz prometa.
    3. Ako je uočena ili se sumnja na postojanje greške u ispitivanju ili manjkavosti u krvi ili krvnim pripravcima, potrebno je pregledati povezanu krv i krvne pripravke kako bi se utvrdilo je li greška ili manjkavost utjecala na njih.
    4. Sve odluke i mjere koje su poduzete kao posljedice prigovora moraju biti dokumentirane. Zapisi o prigovorima moraju se redovito provjeravati kako bi se uočili znakovi specifičnih ili ponavljajućih problema koji zahtijevaju pažnju i potencijalno povlačenje krvi i krvnih pripravaka iz prometa.
    5. Nadležna tijela moraju se obavijestiti u slučaju prigovora nastalih na osnovu neispravne obrade, kvarenja pripravaka ili drugih ozbiljnih problema u kvaliteti, uključujući i slučajeve krivotvorenja.

#### Povlačenje iz prometa

* + 1. U ovlaštenoj zdravstvenoj ustanovi mora postojati osoblje ovlašteno za ocjenu potrebe za povlačenjem krvi i krvnog pripravka iz prometa, te za započinjanje i koordiniranje potrebnih radnji (Direktiva 2005/62/EZ/Prilog 9.3.1.).
    2. Mora postojati djelotvoran postupak za povlačenje iz prometa, koji uključuje opis nadležnosti i aktivnosti koje se moraju poduzeti. Ovaj postupak mora uključivati

i obavještavanje nadležnih tijela (Direktiva 2005/62/EZ/Prilog 9.3.2.).

* + 1. Potrebne akcije moraju se poduzeti unutar unaprijed određenog vremenskog razdoblja te moraju uključivati ulaženje u trag svim relevantnim krvnim pripravcima, a tamo gdje je to moguće, moraju uključivati postupak praćenja („trace-back”). Svrha istraživanja je da se identificira svaki davatelj koji je mogao doprinijeti uzrokovanju reakcije na transfuziju; da se pronađu raspoloživi krvni pripravci dobiveni od tog davatelja; te da se obavijeste primatelji pripravaka prikupljenih od istog davatelja u slučaju da bi mogli biti izloženi riziku (Direktiva 2005/62/EZ/Prilog 9.3.3.).
    2. Postupci povlačenja iz prometa moraju se moći pokrenuti brzo i pravovremeno. U pojedinim slučajevima povlačenje iz prometa može biti potrebno kako bi se zaštitilo javno zdravlje prije utvrđivanja uzroka i punog razmjera greške u kvaliteti.
    3. Ovlaštene osobe za pokretanje i koordinaciju postupaka povlačenja iz prometa u pravilu moraju biti neovisne od komercijalnog rukovodstva organizacije. Ako ovlaštene osobe ne uključuju izvršno rukovodstvo i odgovornu osobu (ovlaštena zdravstvena ustanova), potonja mora biti obaviještena o svim postupcima povlačenja iz prometa.

9.3.6 Krvni pripravci ili proizvodi koji su povučeni iz prometa moraju se posebno označiti i čuvati na odvojenom, sigurnom mjestu dok se očekuje odluka o njihovoj sudbini.

* + 1. Napredak u povlačenju iz prometa mora se bilježiti i mora biti pripremljen završni izvještaj, uključujući obračun isporučenih i vraćenih količina krvi i krvnih pripravaka ili proizvoda.
    2. Učinkovitost postupaka za povlačenje iz prometa mora se redovito evaluirati.

#### Upravljanje odstupanjima i korektivne i preventivne radnje

* + 1. Mora postojati uspostavljen sustav za osiguravanje korektivnih i preventivnih radnji u slučaju neusklađenosti krvnog pripravka i u slučaju problema kvalitete (Direktiva 2005/62/EZ/Prilog 9.4.1.).
    2. Potrebna je rutinska analiza podataka da bi se identificirali problemi kvalitete koji mogu zahtijevati korektivnu radnju ili da bi se identificirali nepovoljni trendovi koji mogu zahtijevati preventivnu radnju (Direktiva 2005/62/EZ/Prilog 9.4.2.).
    3. Sve greške ili nezgode moraju se dokumentirati i istražiti kako bi se identificirali sustavni problemi koje treba ispraviti (Direktiva 2005/62/EZ/Prilog 9.4.3.).
    4. Odstupanja koja mogu potencijalno utjecati na kvalitetu moraju se istražiti, a istraga i zaključci dokumentirati, uključujući sve originalne pojedinosti. Valjanost i razmjer svih prijavljenih grešaka u kvaliteti moraju se razmotriti u skladu s načelima upravljanja rizikom kvalitete kako bi se podržale odluke vezane uz razmjer provedenih istraga i poduzetih radnji. Gdje je prikladno, korektivne se radnje poduzimaju prije distribucije krvi i krvnih pripravaka ili prijavljivanja rezultata ispitivanja. Potencijalni utjecaj uzroka odstupanja na druge pripravke ili rezultate mora se uzeti u obzir i moraju se poduzeti preventivne radnje kako bi se uklonio uzrok odstupanja i time izbjegla ponavljanja.
    5. Istrage moraju uključivati pregled ranijih izvještaja i drugih relevantnih informacija kako bi se uočili specifični ili ponavljajući problemi koji zahtijevaju pažnju i moguće daljnje regulatorne radnje. Procesi i relevantni podaci moraju se nadzirati kako bi se mogle poduzeti preventivne radnje i izbjegla potencijalna odstupanja u budućnosti. Gdje je prikladno, moraju se koristiti statistički i ostali alati za procjenu i nadzor mogućnosti procesa. Budući da iscrpne informacije o prirodi i razmjeru greške u kvaliteti nisu uvijek dostupne u ranim fazama istrage, proces donošenja odluka mora osigurati poduzimanje primjerenih mjera za smanjenje rizika u odgovarajućim trenucima tijekom istrage.
    6. Prikladna razina analize glavnih uzoraka mora biti primijenjena tijekom ispitivanja odstupanja. Ako se glavni uzrok (ili uzroci) ne može sa sigurnošću odrediti, potrebno je prepoznati najvjerojatnije uzroke i prema utvrđenom postupiti. Ako se sumnja ili je utvrđeno da je uzrok ljudska greška, zaključak mora biti službeno opravdan te se donosi s namjerom da osigura da niti jedna greška ili problem vezani uz proces, postupak ili sustav nisu previđeni, ako su prisutni.
    7. Odluke koje se donose tijekom ili nakon istraga moraju odražavati razinu rizika koju predstavlja odstupanje, odnosno ozbiljnost neusklađenosti sa zahtjevima koje nalažu specifikacije krvnih pripravaka ili dobra praksa. Odluke moraju biti pravovremene kako bi se zajamčila sigurnost pacijenata u obliku koji odgovara razini rizika koju predstavljaju takvi problemi.
    8. U sklopu periodičnih provjera sustava kvalitete moraju se provesti i procjene potrebe za korektivnim i preventivnim radnjama, odnosno revalidacijama. Razlozi za takve korektivne radnje moraju se dokumentirati. Dogovorene korektivne i preventivne radnje moraju se provesti na pravovremen i djelotvoran način. Moraju postojati postupci za trajno upravljanje i provjere takvih radnji te se njihova djelotvornost mora verificirati tijekom samokontrole.

### Samokontrola, revizije i poboljšanja

* 1. Za sve dijelove radnih postupaka moraju postojati sustavi samokontrole ili revizije da bi se provjerila usklađenost sa standardima navedenim u Prilogu Direktivi 2005/62/EZ. Njih moraju redovito obavljati osposobljene i stručne osobe, neovisno i u skladu s odobrenim postupcima (Direktiva 2005/62/EZ/Prilog 10.1.).
  2. Svi se rezultati moraju dokumentirati te se moraju poduzeti odgovarajuće pravovremene i djelotvorne korektivne ili preventivne radnje (Direktiva 2005/62/EZ/Prilog 10.2.).

### Nadzor i kontrola kvalitete

#### Nadzor kvalitete

* + 1. Kriteriji prihvatljivosti moraju se temeljiti na utvrđenim specifikacijama za svaku donaciji krvi i krvnih pripravaka (mogu se koristiti specifikacije iz *Vodiča za pripremu, korištenje i osiguranje kvalitete krvnih pripravaka*, čiji je izdavač Vijeće Europe – specifikacije su navedene u 5. poglavlju, *Monografije pripravaka*, pod odjeljkom *Standardi*).

#### Kontrola kvalitete

* + 1. Svi postupci za kontrolu kvalitete moraju se validirati prije uporabe.
    2. Rezultati ispitivanja u sklopu kontrole kvalitete moraju se kontinuirano evaluirati, a za postupke ili opremu s greškama provode se primjerene korektivne radnje.
    3. Za kontrolu kvalitete krvnih pripravaka moraju biti uspostavljeni standardni postupci. Primjerenost svake analitičke metode za prikupljanje određenih informacija mora se validirati.
    4. Kontrola kvalitete krvi i krvnih pripravaka mora se provoditi prema planu uzorkovanja koji je osmišljen za prikupljanje željenih informacija.
    5. Ispitivanje se provodi u skladu s uputama koje preporučuje proizvođač reagensa i/ili pribora za ispitivanje.
    6. Učinkovitost postupaka za ispitivanje mora se redovito procjenjivati kroz službeni sustav ispitivanja sposobnosti.
    7. U zapisima o postupcima za kontrolu kvalitete moraju biti navedene osobe koje provode ispitivanja ili postupke. Bilo kakve korektivne radnje također moraju biti dokumentirane. Ako su potrebni ispravci zapisa, originalni zapis mora se poništiti, no pritom mora ostati čitljiv.