

Doporučení Společnosti pro transfuzní lékařství ČLS JEP

č. STL2015_11 ze dne 2. 11. 2015 verze 1

SKLADOVÁNÍ A PŘEPRAVA KRVE, KREVNÍCH SLOŽEK, SUROVINY PRO DALŠÍ VÝROBU A TRANSFUZNÍCH PŘÍPRAVKŮ

Toto doporučení se netýká přípravy transfuzních přípravků k transfuzi.

1 Obecné požadavky

Základní podmínky pro skladování a přepravu transfuzních přípravků stanovuje *Vyhláška MZ ČR 143/2008 Sb. O stanovení bližších požadavků pro zajištění jakosti a bezpečnosti lidské krve a jejích složek (vyhláška o lidské krvi)*, v příloze č. 4 části B této vyhlášky. Tyto podmínky skladování a doba použitelnosti pro transfuzní přípravky odebrané, zpracované a skladované konkrétním postupem v zařízení transfuzní služby (ZTS) se stanoví tak, aby údaje charakterizující transfuzní přípravek podle jeho specifikace byly splněny po celou dobu použitelnosti transfuzního přípravku¹.

- 1.1** Postupy skladování a distribuce se **validují**, aby se zajistila jakost (kvalita) krve, jejích složek, transfuzních přípravků nebo suroviny pro další výrobu během celého období skladování a vyloučila se záměna. Během skladování, distribuce a přepravy se zajišťuje celistvost balení, ochrana před znečištěním, poškozením a záměnou. Sleduje se dodržení doby použitelnosti transfuzních přípravků a suroviny pro další výrobu a podmínek stanovených pro skladování^{1,2}.
- 1.2** Veškeré činnosti při skladování, distribuci, dovozu a vývozu včetně příjmu a přepravy se vymezují **písemnými postupy** a vedou se o nich záznamy^{1,2}.
Písemné postupy mimo jiné zahrnují popis skladovacích prostor včetně určení typu skladované krve, transfuzního přípravku a suroviny pro další výrobu a osob s oprávněným přístupem do těchto prostor, postupy pro validaci a monitorování prostor a přepravy, postupy pro úklid a údržbu prostor a zařízení, postupy, které zajistí vhodný režim příjmu a výdeje/distribuce krve, transfuzních přípravků a suroviny pro další výrobu.
- 1.3 Autologní krev**, její složky a transfuzní přípravky, stejně jako odběry a přípravky určené pro specifické účely, se skladují, přepravují, dodávají a přijímají odděleně^{1,2}.
- 1.4** V rámci systému kvality ZTS se při skladování a distribuci suroviny pro další výrobu včetně distribuce do zahraničí a ze zahraničí, se zajišťuje také **soulad s požadavky** správné výrobní praxe pro humánní léčivé přípravky¹.
- 1.5 Při příjmu** krve, transfuzních přípravků a suroviny pro další výrobu se kontroluje vzhled a neporušenost obalu, úplnost a shoda dodané dokumentace s údaji na štítku, včetně zajištění podmínek skladování během přepravy^{1,4}.
- 1.6 Teploty se měří** s přesností **na desetiny** stupně Celsia, **hodnotí se** v celých stupních Celsia podle pravidel zaokrouhlování desetinných čísel (příklad: požadované teplotní rozmezí 2–6 °C, akceptovatelné hodnoty teplot 1,5–6,4 °C)⁴.
- 1.7 Za havarijní situace** lze použít min.-max. teploměr, kontrola a záznam teplot se v tomto případě provádí v intervalu minimálně 6 hodin. Teploty lze měřit v celých stupních.

2 Skladování

2.1 Režim

2.1.1 V prostorech pro skladování se zajišťuje bezpečné a oddělené skladování takovým způsobem, aby se zajistila kvalita a bezpečnost krve, jejích složek, transfuzních přípravků a suroviny pro další výrobu, a aby nemohlo docházet k chybám a záměnám. Při skladování se fyzicky oddělují také jednotky krve nebo jejích složek, odebrané podle zvláštních kritérií¹.

2.1.2 Před propouštěním krve a jejích složek se zajišťuje oddělené skladování na období, během něhož se propouštění očekává¹. Autologní transfuzní přípravky se skladují odděleně².

2.1.3 Podmínky skladování se sledují a zaznamenávají se, pokud mohou tyto podmínky ovlivnit kvalitu¹.

2.2 Zařízení pro skladování

2.2.1 Doporučené vlastnosti skladovacího zařízení

- musí mít dostatečnou kapacitu (nesmí být přeplněné). Prostor by měl být snadno přehledný²,
- musí být spolehlivé a teplotní distribuce v celém prostoru má být homogenní²,
- mělo by se dát jednoduše čistit a mělo by být odolné vůči silným detergentům²,
- musí splňovat bezpečnostní a technické předpisy ČR.

2.2.2 Pro případ selhání zařízení pro skladování nebo selhání dodání elektrické energie je zaveden náhradní režim^{1, 2}. ZTS má vypracované postupy pro případ poruchy/selhání zařízení (např. způsob přemístění/přestěhování obsahu zařízení, náhradní skladovací prostory aj.). Klíčová zařízení pro skladování by měla být napojena na náhradní zdroj^{2, 4}.

2.3 Monitorování teploty

V zařízeních a prostorech pro skladování krve, transfuzních přípravků a suroviny pro další výrobu se kontinuálně monitoruje teplota² a zaznamenává se v intervalu nejméně 15 minut⁴.

K monitorování teploty se používá „stabilizované čidlo“ - snímač/snímače se umístí do nádoby s nemrznoucí směsí* v objemu, který odpovídá nejmenšímu možnému objemu krve/transfuzního přípravku/suroviny pro další výrobu skladovaných v daném zařízení/prostoru. Teplota zaznamenaná „stabilizovaným čidlem“ by neměla překračovat stanovené meze ani při max. výchylnkách např. při odtávacích cyklech.

* např. 10% roztoku glycerolu v lihobenzinu (117,6g glycerolu v 0,9 l lihobenzinu).

Počet snímačů a jejich umístění musí odpovídat velikosti a uspořádání sledovaného prostoru přičemž se vychází z teplotní mapy daného zařízení. Umístění snímačů musí zahrnovat kritické místo vycházející z teplotní mapy, např. v mrazicím zařízení by měl být snímač umístěn v nejteplejším místě, v chladicí skříni pak v nejteplejším a v nejchladnějším místě. Z toho vyplývá, že v chladicím zařízení by měly být umístěny minimálně 2 snímače.

V zařízeních o vnitřním prostoru vyšším, než 2 m musí být jeden snímač umístěn v dolní části a druhý v horní části, pokud není zaručena dostatečně účinná nucená cirkulace vzduchu, nebo musí být zaručeno skladování transfuzních přípravků / suroviny pro další výrobu jen v té výši, kde je umístěn snímač pro záznam teploty.

Registrační snímače a teploměry by se měly pravidelně recalibrovat. Interval se stanoví podle jejich konstrukce a technického stavu, ale doba mezi dvěma následnými kalibracemi by neměla být delší než 24 měsíců⁴.

Pozn.:

- u komorových zařízení je vhodné instalovat i snímače registrující otevření dveří⁴
- v zařízení pro skladování trombocytů je vhodné instalovat i snímač pohybu třepačky⁴.

2.3.1 Alarm

Každé zařízení a prostor musí mít zajištěn alarm. Alarm by měl být přednostně jak akustický, tak optický. Alarm by se měl pravidelně testovat².

Testování alarmu⁴: provádí se minimálně 1x týdně. Ověřuje se, zda je funkční zvuková a/nebo optická signalizace. O kontrole se provádí záznam.

Doporučuje se nastavit alarm u mrazicích zařízení na teplotu o 2 °C nižší, než je požadovaný teplotní limit. U chladicích zařízení a teplotních skříní se doporučuje nastavit alarm na požadované limitní hodnoty.

U teplotních skříní pro skladování trombocytů je vhodné mít alarm i pro kontrolu pohybu třepačky.

2.4 Validace / kvalifikace skladovacích prostor⁴

Validace / kvalifikace mrazicích, chladicích i temperovaných prostor se provádí podle stejných zásad. U nových zařízení se provádí instalační kvalifikace (validace) v prázdném skladovacím zařízení, součástí by mělo být zpracování teplotní mapy a ověření tepelné stability (měření změn teploty po vypnutí).

Periodická validace (včetně teplotní mapy) se provádí (v případě, že nedojde k zásadním změnám v chodu zařízení – přestavba, výměna výparníku, apod.) minimálně 1x za **5 let** při běžném zaplnění zařízení/prostor transfuzními přípravky, meziprodukty či plazmou pro další výrobu: do validačního protokolu se uvádí přibližné zaplnění kapacity skladovacího zařízení.

Pro vlastní měření se používají kalibrovaná měřicí zařízení, zaznamenává se teplota vzduchu (tj. snímače nejsou nijak „stabilizované“, neměly by se dotýkat kovových stěn/ polic apod.).

Počet snímačů a jejich umístění musí odpovídat velikosti a uspořádání sledovaného prostoru. Pokud vnitřní výška sledovaného prostoru přesahuje **2 m**, měly by být snímače umístěny ve spodní i horní části. V komorových mrazicích, chladicích nebo temperovaných boxech s půdorysem větším než **4 m²** by měly být snímače umístěny přinejmenším ve všech rozích a ve středu sledovaného prostoru (u větších prostor je třeba zvážit i umístění snímačů uprostřed stěn ev. zdvojení snímačů uvnitř skladovacího prostoru).

Měření teplot se při validaci provádí tak dlouho, aby byly zachyceny všechny fáze pravidelného kolísání teploty (spuštění/vypnutí kompresoru, průběh odtávacího cyklu a následné stabilizace teploty ...). Nejedná-li se o instalační validaci, pak se se během validace nakládá s validovaným zařízením stejně jako v rutinním provozu (např. pokud se chladicí zařízení otevírá v běžném provozu každých 15 minut, mělo by se validované zařízení takto používat i během validace).

U nových komorových mrazicích zařízení je vhodné provést **test stability**: vypnout zařízení a sledovat dobu, za kterou dojde ke zvýšení teploty na -5 °C (limit stanovený Evropským lékopisem pro použití plazmy pro frakcionaci - je to vhodné pro zjištění maximální doby odezvy při havárii mrazicího zařízení).

3 Přeprava

3.1 Přeprava odebrané krve a krevních složek

Odebraná plná krev a krevní vzorky se musejí z odběrového centra či odběrového místa přepravovat do místa zpracování za vhodných teplotních, bezpečnostních a hygienických podmínek³.

Plná krev se může uchovávat po dobu 24 hodin za validovaných podmínek pro udržení teploty mezi **20 a 24 °C**, což je nezbytné pro výrobu trombocytů z plné krve². Teplota by během přepravy neměla klesnout pod **18 °C** (povrchová teplota krevního vaku), jinak nelze z této krve vyrobit trombocytový transfuzní přípravek³. Odebrané krevní složky se také transportují při teplotě 20-24 °C.

Přeprava se provádí ve validovaných termoboxech, případně ve validovaném prostoru přepravního vozu s řízeným tepelným režimem⁴. Přepravní boxy by měly být vhodně označeny a měly by ochránit krev/krevní složky a krevní vzorky před poškozením během přepravy.

Krevní vzorky pro laboratorní vyšetření se přepravují odděleně od vaků s odebranou krví či krevní složkou za teplotních podmínek daných analytickou metodou/kté neovlivní výsledek laboratorního vyšetření.⁴

Teplota přepravy se periodicky monitoruje³, optimálně se monitoruje každá přeprava, případně každý přepravní box použitý k dané přepravě⁴. O teplotě během transportu se uchovává záznam⁴.

Monitorování teploty každé přepravy lze nahradit validací přepravních podmínek, kterou se ověří, že při standardním postupu přepravy bude po celou dobu přepravy dodrženo předepsané teplotní rozmezí v rámci celé přepravy. Pokud se používá validovaný postup přepravy, u každé přepravy se kontroluje a dokumentuje, že průběh a podmínky přepravy jsou stejné jako při validaci (vnější teplota a interval nesmí překročit limitní hodnoty validace) a namátkově (minimálně 1x měsíčně) se provádí sledování teploty při přepravě. Sledování teploty každé přepravy nelze nahradit validací v případech, kdy není možné dokumentovat a následně ověřit dodržení standardního průběhu a podmínek přepravy⁴.

Registrační snímače a teploměry pro monitorování přepravy by se měly pravidelně recalibrovat. Interval se stanoví podle jejich konstrukce a technického stavu, ale doba mezi dvěma následnými kalibracemi by neměla být delší než 12 měsíců⁶.

3.2 Přeprava transfuzních přípravků

Transfuzní přípravky by se měly přepravovat při teplotách co nejbližších požadavkům na jejich skladování³. Doba přepravy by se měla omezit na minimum³.

Přepravní boxy by se měly před vložením transfuzních přípravků ohřát/vychladit na teplotu co nejbližší teplotě skladování daného typu transfuzního přípravku³.

Přepravní boxy by měly být vhodně označeny a měly by ochránit transfuzní přípravky před poškozením během přepravy. Přepravní boxy by se měly používat za podmínek stanovených validací přepravy (limitní teploty a doba přepravy). Případně použitý led či suchý led nesmí být v přímém kontaktu s transfuzním přípravkem³. Doporučuje se minimalizovat vzduchový „mrtvý“ prostor³.

V předpisové dokumentaci se má jasně definovat schválený postup balení, přepravy a přepravních podmínek pro každý typ transfuzního přípravku a schválený postup pro monitorování přepravních podmínek³.

Teplota přepravy se periodicky monitoruje³, optimálně se monitoruje každá přeprava, případně každý přepravní box použitý k dané přepravě⁴. O teplotě během transportu se uchovává záznam⁴.

Monitorování teploty každé přepravy lze nahradit validací přepravních podmínek, kterou se ověří, že při standardním postupu přepravy, bude po celou dobu přepravy dodrženo předepsané teplotní rozmezí v rámci celé přepravy. Pokud se používá validovaný postup přepravy, u každé přepravy se kontroluje a dokumentuje, že průběh a podmínky přepravy jsou stejné jako při validaci (vnější teplota a interval nesmí překročit limitní hodnoty validace) a namátkově (minimálně 1x měsíčně) se provádí sledování teploty při přepravě. Sledování teploty každé přepravy nelze nahradit validací v případech, kdy není možné dokumentovat a následně ověřit dodržení standardního průběhu a podmínek přepravy⁴.

3.3 Validace přepravy

3.3.1 Validace/kvalifikace přepravních boxů⁴

Určuje se limitní počet přepravovaných jednotek odebrané krve, krevních složek, transfuzních přípravků. Limitním počtem pro transfuzní přípravky je obvykle 1 jednotka, pro odebranou krev/krevní složku maximální kapacita přepravního boxu.

Měření se provádí na předpokládanou maximální dobu přepravy daného typu transfuzního přípravku.

Validace/kvalifikace se provádí při limitních teplotách okolí.

Výsledek validace/kvalifikace určuje po jakou dobu a při jakých limitních teplotních rozmezích lze přepravu provádět.

Je vhodné i po ukončení validace provádět monitorování teploty každé přepravy.

Revalidace se provádí v intervalu nejméně 1x za 2 roky, v případě pravidelného monitorování teploty každé přepravy se revalidace nemusí provádět.

Revalidace je nutná při změně přepravních boxů, při změně postupu přepravy⁴.

3.3.2 Validace/kvalifikace přepravního vozu

Validace zahrnuje:

- a) Instalační kvalifikaci vozu: zhotovení teplotní mapy v prostoru určeném pro přepravu odebrané krve/krevních složek/transfuzních přípravků: měří se v prázdném prostoru po dobu předpokládané nejdelší přepravy při teplotách okolí odpovídajících jednak letním teplotám (min. nad 25 °C), jednak zimním teplotám (pod bodem mrazu). Měřicí snímače (minimálně 8) se umísťují vždy ve stejném počtu v horní a spodní části prostoru cca 10–20 cm od vnitřní stěny, podlahy či stropu. Teplotní limit se má udržet po celou dobu měření (viz kapitola 3.1). Na základě instalační kvalifikace se stanoví kritické místo pro umístění senzoru pro měření jednotlivých přeprav.
- b) Měření teploty během jednotlivých přeprav po dobu 1 roku. Na konci sledovaného období se zjistí metrologické údaje o nejnižší a nejvyšší teplotě, kdy proběhla přeprava. Tyto teploty jsou pak stanoveny jako limitní pro přepravu.

Je vhodné i po ukončení validace provádět monitorování teploty každé přepravy.

Revalidace se provádí v intervalu nejméně 1x za 2 roky, v případě pravidelného monitorování teploty každé přepravy se revalidace nemusí provádět.

Revalidace se také provádí v případě servisního zásahu, který může zásadně ovlivnit funkci přepravního vozu nebo v případě změny požadavků na jeho specifikaci.

4 Teplotní podmínky skladování a přepravy

4.1 Skladování jednotlivých typů transfuzních přípravků a plazmy pro další výrobu

4.1.1 Skladování v tekutém stavu¹

Transfuzní přípravek	Teplota skladování	Maximální doba skladování
Erytrocyty a plná krev (je-li použita pro transfuzi jako plná krev)	2 °C až 6 °C (tj. 1,5–6,4 °C)	28 až 49 dnů podle procesů použitých pro odběr, zpracování a skladování
Trombocyty	20 °C až 24 °C (tj. 19,5–24,4 °C)	5 dnů za trvalého třepání; mohou se skladovat 7 dnů, je-li provedeno vyšetření bakteriální kontaminace, nebo je-li spojeno s postupem snižujícím riziko této kontaminace; používá se uzavřené zařízení, třepačka musí zaručovat dostatečné míchání obsahu vaku, aby byla zaručena dostatečná výměna plynů stěnou vaku, má zabránit tvorbě pěny a ohýbání vaku ²
Granulocyty	20 °C až 24 °C (tj. 19,5–24,4 °C)	24 hodin bez třepání

4.1.2 Kryokonzervace¹

Transfuzní přípravek	Podmínky a doba skladování
Erytrocyty	do 30 let podle procesů použitých pro odběr, zpracování a skladování
Trombocyty	do 24 měsíců podle procesů použitých pro odběr, zpracování a skladování
Plazma pro klinické účely a kryoprecipitát	do 36 měsíců při teplotě < -25 °C ²
Plazma pro další výrobu	při teplotě ≤ -20 °C, teplota i doba skladování je určena zpracovatelem plazmy

Kryokonzervované erytrocyty a trombocyty se po rozmrazení upravují vhodným médiem, případně je z nich odstraněna kryokonzervační látka. Po rozmrazení závisí doba skladování na použité metodě¹ a resuspenzním roztoku.

Trombocyty se po rozmrazení resuspendují v rozmražené plazmě nebo vhodném roztoku a použijí se okamžitě. V případě potřeby krátkého skladování (do 12 hodin) se skladují při teplotě 20–24 °C (tj. 19,5–24,4 °C) za trvalého třepání⁴.

4.1.3 Ozářené transfuzní přípravky¹

Ozářené transfuzní přípravky se skladují za stejných teplotních podmínek jako neozářené.

4.2 Teplotní limity při přepravě transfuzních přípravků

4.2.1

Přeprava erytrocytových transfuzních přípravků

Erytrocytové transfuzní přípravky se přepravují při teplotě 2–10 °C po dobu maximálně 24 hod., resp. při teplotě 2–6 °C pro dobu transportu > 24 hod.

4.2.2

Přeprava plazmy

Doporučuje se přeprava při teplotě skladování, tj. < -25 °C².

4.2.3

Přeprava trombocytů

Trombocyty se přepravují při teplotě 20–24°C, při přepravě kratší než 10 hod. není třeba zajišťovat třepání.

4.3 Skladování a přeprava mimo teplotní limit

Jedná se o opatření v případě mimořádné havarijní situace, nikoliv pro běžný provoz!

O dalším použití meziproductů a konečných transfuzních přípravků v případě skladování a přepravy mimo teplotní limit rozhoduje kvalifikovaná osoba ZTS⁴. Odchytky se musejí dokumentovat.

4.3.1 Erytrocytové nepropuštěné a konečné transfuzní přípravky⁴

- $\geq 1,0$ °C a < 2 °C: doba použitelnosti se nezkracuje, předpokládá se opatření ZTS, aby se teplota skladování co nejdříve dostala do limitu
- $< 1,0$ °C: likvidace
- vzestup teploty v intervalu 7–10 °C (tj. 6,5–10,4 °C)
 - **do 24 hodin** kumulativně: použitelnost se nezkracuje. Pokud dojde k odchylce při skladování, předpokládá se opatření ZTS, aby se teplota skladování co nejdříve dostala do limitu
 - **do 72 hodin**: zkrácení doby použitelnosti o 7 dní*
 - **nad 72 hodin**: likvidace
- vzestup teploty na 11 – 15 °C (tj. 10,5 – 15,4 °C)
 - na dobu do 6 hod. kumulativně: zkrácení doby použitelnosti o 7 dní*
 - na dobu do 48 hod.: zkrácení doby použitelnosti o 14 dní*
 - na dobu nad 48 hod.: likvidace
- vzestup teploty na 16 – 25 °C (tj. 15,5 – 25,4 °C)
 - na dobu do 6 hod. kumulativně: zkrácení doby použitelnosti na 48 hodin
 - na delší dobu: likvidace
- vzestup teploty nad 25 °C: likvidace

**„zkrácení doby použitelnosti o 7 dní“ znamená, že se např. u klasických EBR zkrátí doba použitelnosti z původních 42 dnů na 35 dní. Pokud byl přípravek v době teplotní odchylky při skladování odebrán více než před 35 dny, musí být přípravek podán do 6 hodin nebo zlikvidován. Analogický postup platí i pro zkrácení o 14 dní.*

Jednotlivá rozmezí teplotní odchylky, uvedená výše, se nesumují!

4.3.2 Trombocytové nepropuštěné a konečné transfuzní přípravky⁴

- teploty 18–19 °C (tj. 17,5 – 19,4 °C) po dobu ≥ 12 hodin kumulativně (max. však 24 hodin): zkrácení doby použitelnosti na 24 hodin, musí být přítomen vířivý fenomén

- teploty 25–26 °C (tj. 24,5 – 26,4 °C) při přepravě: doba použitelnosti se nezkracuje, pokud je přítomen „vířivý fenomén“ (není-li přítomen „vířivý fenomén“, uloží se přípravek na 2 hodiny na třepačku a pak se rozhodne). Dojde-li k odchylce během skladování, předpokládá se opatření ZTS, aby se teplota skladování co nejdříve dostala do limitu
- teploty 27–36 °C (tj. 26,4 – 36,4 °C): podat bezodkladně (musí být přítomen „vířivý fenomén“)
- v ostatních případech: likvidace

V případě nemožnosti třepání (např. porucha skladovacího zařízení) lze trombocyty použít max. do 24 hodin³.

4.3.3 Plazma pro klinické účely a kryoprotein

- teplota v rozmezí -25 °C až -18 °C po dobu do 72 hodin (celková kumulativní doba; zvýšení teploty nad -25 °C může být opakovaně); nebo jednorázově v rozmezí -18 °C do -5 °C po dobu max. 72 hodin: **doba použitelnosti se nezkracuje**
- teplota v rozmezí -25 °C až -18 °C (tj. -25 °C až -17,5 °C) po dobu více než 72 hodin: doba použitelnosti se zkracuje na 3 měsíce od doby skladování při této teplotě^{2, 4}
- v ostatních případech odchylek teplot nad doporučené teploty: plazma se likviduje, event. po dohodě se zpracovatelem se použije pro frakcionaci stabilních frakcí⁴

Přeprava plazmy: na krátkou vzdálenost (doba přepravy do 6 hodin) lze akceptovat teplotu transportu nad -25 °C, maximálně však do -18 °C⁴.

4.3.4 Plazma pro další výrobu⁵

- teplota v rozmezí -20 °C až -15 °C po dobu do 72 hodin (celková kumulativní doba; zvýšení teploty nad -20 °C může být opakovaně); nebo jednorázově v rozmezí -15 °C do -5 °C po dobu max. 72 hodin: **doba použitelnosti se nezkracuje**
- v ostatních případech odchylek teplot od výše uvedených limitů: plazma se likviduje, event. po dohodě se zpracovatelem se použije pro frakcionaci stabilních frakcí.

Literatura

1. Vyhláška MZ ČR 143/2008 Sb. O stanovení bližších požadavků pro zajištění jakosti a bezpečnosti lidské krve a jejích složek (vyhláška o lidské krvi) ve znění pozdějších předpisů
2. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. 17th edition, Strasbourg, Council of Europe, 2013.
3. Guidelines for the Blood Transfusion Services in the United Kingdom, 7th Edition, 2005.
4. Doporučeno STL
5. European Pharmacopoeia (human plasma for fractionation), 8th Edition 2014.
6. Pokyn Evropské komise 2013/C343/01 pro správnou distribuční praxi humánních léčivých přípravků