ANALES DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA

Review

analesranf.com

ISSN (Online) 1697-4298

# Regulatory framework for human medicinal products

**Title in Spanish:** *Marco regulatorio de los medicamentos hemoderivados de uso humano*

María Victoria Collazo*, Concepción Alonso Verduras, Gloria Frutos Cabanillas

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), c/ Campezo, 1. Parque Empresarial Las Mercedes. 28022 Madrid

**ABSTRACT:** A complete review of the regulations applicable to blood derived medicines is made, including European legislation and its transposition into national legislation. This complex and comprehensive regulation is updated and commented to facilitate appropriate guidance to healthcare professionals for its consultation and use. Blood derived products, as chronic medication and susceptible of transmitting diseases, are very important in the pharmaceutical industry, they have a large social and mediatic impact and their manufacturing is based on the use of human plasma as raw material. The discussion on donating plasma altruistically or in remunerated manner and its effect on self-sufficiency for the availability of blood products is also addressed.

**RESUMEN:** Se hace una revisión integral de la regulación aplicable a los medicamentos hemoderivados, incluyendo la normativa europea así como su transposición a la normativa nacional. Esta regulación compleja y extensa se actualiza y comenta de forma que facilite a los profesionales sanitarios su consulta y aplicación. Los hemoderivados, medicamentos de administración crónica y susceptibles de transmitir enfermedades, tienen gran impacto social y mediático, y su elaboración, de suma importancia en la industria farmacéutica, se basa en la utilización de plasma humano. Se aborda también el debate de la donación de plasma de forma altruista o remunerada y sus consecuencias en la autosuficiencia de un país para la disponibilidad de hemoderivados.

***Corresponding Author:** mvcollazo@aemps.es

**Received:** February 13, 2015 **Accepted:** April 5, 2015

An Real Acad Farm Vol. 81, Nº 2 (2015), pp. 103-115

**Language of Manuscript**: Spanish

## 1. DIRECTIVAS EUROPEAS

Las disposiciones legales, reglamentarias, administrativas, así como las recomendaciones sobre medicamentos, se establecen por dos instituciones, la Unión Europea (UE) y el Consejo de Europa (CoE).

Dentro del Título XIV del Tratado de Funcionamiento de la UE (TFUE), dedicado a la Salud Pública, el artículo 168 explica la acción de la UE para, complementando las legislaciones nacionales, "mejorar la salud pública, prevenir las enfermedades humanas y evitar las fuentes de peligro para la salud física y psíquica". En concreto promueve fomentar la cooperación entre los Estados Miembros (EM), permitiendo la libre circulación de medicamentos. En la Figura 1 se representa la relación entre las dos instituciones, UE y CoE, implicadas en la regulación de medicamentos.

De acuerdo con el TFUE, los EM renuncian a una parte de su soberanía de forma que las instituciones europeas adopten una legislación, denominada Derecho derivado, que prevalezca sobre la legislación nacional.

Dentro del Derecho derivado se encuentran los actos jurídicos obligatorios (Reglamentos, Directivas y Decisiones) y no obligatorios (Recomendaciones y Dictámenes), además de disposiciones de otros tipos. Los Reglamentos son aprobados o bien conjuntamente por el Consejo de la Unión Europea (Consejo Europeo) y el Parlamento Europeo o bien de manera independiente por la Comisión Europea. Aplican a todos los EM y entran en vigor de inmediato, con el rango de ley nacional. Las Directivas establecen los objetivos que deben cumplir los EM, sin prescribir cómo conseguirlos. Pueden ir dirigidas a uno, varios o todos los EM, que deben hacer una transposición a la legislación nacional, antes de la fecha límite que marca la Directiva. En la legislación de medicamentos hay dos tipos de directivas:

**-legislativas**, que emanan del Parlamento Europeo y del Consejo Europeo (procedimiento legislativo ordinario) o de alguna de estas dos instituciones (procedimientos legislativos especiales), que la adoptan ejerciendo el poder legislativo comunitario, a propuesta de la Comisión Europea;

**-delegadas**, con el objetivo de que la Comisión complete o modifique, en elementos no esenciales, los actos legislativos. Una directiva delegada deberá indicar esta naturaleza en su propio título, y no constituye un acto legislativo.

En España, las directivas se transponen en los Reales Decretos correspondientes, que se publican en el Boletín

@Real Academia Nacional de Farmacia. Spain

Oficial del Estado (BOE).

| **CONSEJO DE EUROPA** (Council of Europe) | **UNIÓN EUROPEA** (European Union) |
|---|---|
| El Consejo de Europa fue la primera institución política de Europa. | **Consejo Europeo** (European Council): Lo forman los Jefes de Estado o Gobierno de los EM, junto con el Presidente de la Comisión Europea, para planificar la política de la UE. |
| **Asamblea Parlamentaria** Constituida por 318 representantes de los 47 países. | **Parlamento Europeo** Constituido por 766 miembros del Parlamento de los 28 países. |
| **Comisión Europea de Derechos Humanos** | **Comisión Europea** Órgano ejecutivo de la UE. |
| **Tribunal Europeo de Derechos Humanos** | **Tribunal Internacional de Justicia** **Tribunal de Justicia de la UE** |

**Figura 1. Relaciones entre UE y CoE.**

Son varias las directivas europeas que legislan los medicamentos de uso humano y, específicamente, los derivados de la sangre y plasma humanos. A continuación se describe la normativa general y específica aplicable a estos medicamentos:

La Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo (1), *por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano*, reagrupa en un único texto la legislación comunitaria relativa a los medicamentos de uso humano. Esta Directiva consta de 130 artículos agrupados en 14 Títulos y 3 Anexos. La Tabla 1 presenta un esquema del contenido de dicha directiva, de la cual se describen seguidamente los contenidos más relevantes y, en especial, los que afectan a hemoderivados. Esta Directiva ha ido modificándose parcialmente con nuevas disposiciones desarrolladas en nuevas Directivas, siguiendo una evolución esquematizada en el diagrama de flujo de la Figura 2.

En el Título I, el artículo 1 define los distintos conceptos que se utilizan en la Directiva. Se denomina medicamento a "toda sustancia o combinación de sustancias que se presente como poseedora de propiedades curativas o preventivas con respecto a las enfermedades humanas". También define los distintos tipos de medicamentos: inmunológico, homeopático, radiofármaco, y medicamentos derivados de sangre o plasma humanos; éstos últimos definidos como "medicamentos a base de constituyentes sanguíneos preparados industrialmente por establecimientos públicos o privados". Dichos medicamentos, denominados hemoderivados, comprenden en particular, albúmina, factores de coagulación e inmunoglobulinas de origen humano.

En el Título II, el artículo 3 puntualiza que no aplica a la sangre completa, al plasma ni a las células sanguíneas de origen humano.

El Título III desglosa en cuatro capítulos cómo se comercializan los medicamentos. El Capítulo 1 explica cómo solicitar una autorización de comercialización de un medicamento, siempre y cuando el solicitante esté establecido en la CE y no se trate de una autorización por el procedimiento centralizado, de acuerdo con el Reglamento (CEE) nº 2309/93. La solicitud debe ir acompañada de toda la información que se detalla en los artículos 8 a 12: Datos administrativos y composición del medicamento (artículo 8), condiciones en las que el fabricante no tendrá obligación de presentar resultados de las pruebas toxicológicas o farmacológicas del medicamento (artículo 10), la información que debe incluir el resumen de las características del producto, denominado ficha técnica del medicamento (artículo 11) y sus características farmacológicas y clínicas (artículo 12).

El Capítulo 3 especifica los plazos de que dispone el EM para estudiar la documentación del solicitante. En los art. 23 a 26 se especifica la validez de 5 años, renovables, para una autorización aprobada, así como cuándo una solicitud podrá ser denegada.



@Real Academia Nacional de Farmacia. Spain

**Tabla 1. Resumen de la Directiva 2001/83/CE.**

| DIRECTIVA 2001/83/CE | | |
|---|---|---|
| **Título** | **Denominación** | **Artículos** |
| I | DEFINICIONES | 1 |
| II | ÁMBITO DE APLICACIÓN | 2 a 5 |
| III | COMERCIALIZACIÓN | |
| | Capítulo 1: Autorización de comercialización | 6 a 12 |
| | Capítulo 2: Disposiciones particulares aplicables a los medicamentos homeopáticos | 13 a 16 |
| | Capítulo 3: Procedimiento relativo a la autorización de comercialización | 17 a 26 |
| | Capítulo 4: Reconocimiento mutuo de autorizaciones | 27 a 39 |
| IV | FABRICACIÓN E IMPORTACIÓN | 40 a 53 |
| V | ETIQUETADO Y PROSPECTO | 54 a 69 |
| VI | CLASIFICACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS | 70 a 75 |
| VII | DISTRIBUCIÓN AL POR MAYOR DE MEDICAMENTOS | 76 a 85 |
| VIII | PUBLICIDAD | 86 a 100 |
| IX | FARMACOVIGILANCIA | 101 a 108 |
| X | DISPOSICIONES PARTICULARES RELATIVAS A LOS MEDICAMENTOS DERIVADOS DE LA SANGRE Y DEL PLASMA HUMANOS | 109 a 110 |
| XI | VIGILANCIA Y SANCIONES | 111 a 119 |
| XII | COMITÉ PERMANENTE | 120 a 121 |
| XIII | DISPOSICIONES GENERALES | 122 a 127 |
| XIV | DISPOSICIONES FINALES | 128 a 130 |
| ANEXO I | Normas y protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos y clínicos en materia de ensayos de medicamentos | |
| ANEXO II | Directivas derogadas (Parte A) y lista de plazos de transposición al Derecho nacional (Parte B) | |
| ANEXO III | Cuadro de correspondencias con disposiciones anteriores. | |

El Capítulo 4 establece un Comité de especialidades farmacéuticas, para facilitar las decisiones comunes de los EM sobre la autorización de comercialización, remarcando los criterios científicos de calidad, seguridad y eficacia en que deben basarse. El Comité está adscrito a la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

A partir del artículo 28, la Directiva señala los procedimientos para evitar la duplicidad de la evaluación de solicitudes presentadas en varios EM a la vez, mediante la elaboración de un informe por parte del primer EM que estudie la solicitud y la aceptación de este informe de evaluación por el resto de los EM.

El Título IV se refiere a la necesidad de disponer de una autorización de fabricación para todos los medicamentos elaborados en el territorio de la UE, incluso cuando sean para su posterior exportación. De especial importancia es el artículo 47, que requiere respetar las prácticas de correcta de fabricación (habitualmente llamadas BPF's), que se establecen en la Directiva 2003/94/CE de la Comisión (2). También se definen las obligaciones del titular de la autorización de fabricación, así como de la cualificación de la persona designada como responsable (capítulos 48 a 52).

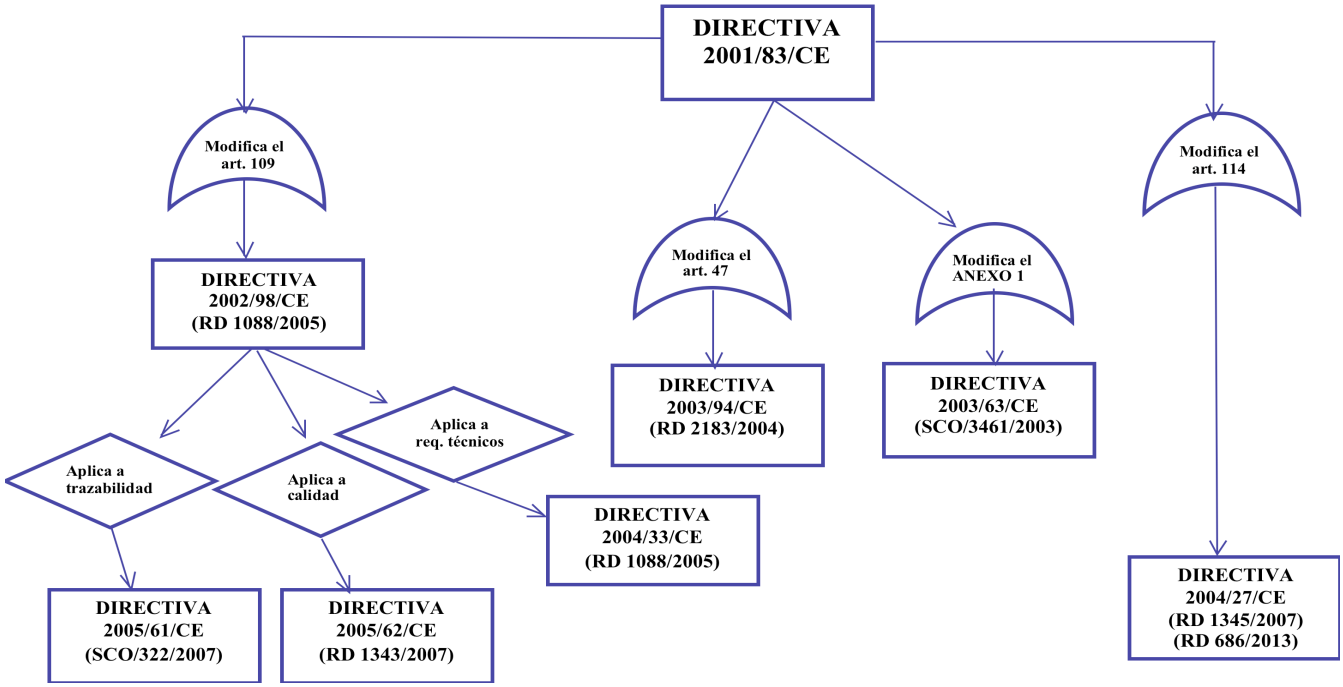


**Figura 2. Evolución de la normativa europea aplicable a medicamentos hemoderivados y su transposición a la española (Reales Decretos, RD y Orden Ministerial, SCO).**

El Título V define la información que debe incluirse en el etiquetado, acondicionamiento primario, prospecto y embalaje exterior del medicamento, incluyendo la necesidad de redactar estas indicaciones en la lengua o lenguas oficiales del EM donde vaya a comercializarse.

En el Título VI se indican los criterios de clasificación de los medicamentos, en sujetos o no a receta médica.

El Título VII sólo permite que se distribuyan medicamentos con autorización de comercialización, y establece que su distribución está sujeta a la posesión de una autorización para ejercer la actividad de mayorista de medicamentos. Un mayorista debe disponer de instalaciones y locales aptos para la buena conservación y distribución de los medicamentos, y de personal adecuado y cualificado para realizar las funciones establecidas por el EM. En cuanto al suministro de medicamentos a farmacéuticos o personal autorizado para su dispensación al público, los EM se comprometen a no endurecer las obligaciones impuestas para sí mismos. Pueden existir requisitos más estrictos para la distribución al por mayor de medicamentos derivados de la sangre, así como de sustancias narcóticas o psicotrópicas, medicamentos inmunológicos y medicamentos radiofármacos.

El Título VIII define el término de publicidad de medicamentos e indica las particularidades según la publicidad sea dirigida al público o a los profesionales que los prescriben o dispensan.

El Título IX trata de la Farmacovigilancia, indicando que los EM pueden obligar a los médicos y otros profesionales sanitarios a informar de cualquier reacción adversa grave o inesperada que haya podido producirse. El artículo 103 obliga al titular de la comercialización a disponer de una persona responsable de la farmacovigilancia de sus medicamentos, debidamente cualificada. El artículo 104 pormenoriza los procedimientos para notificar cualquier reacción adversa grave que se haya producido en España o en el territorio de un tercer país. El artículo 106 requiere a la Comisión que, para facilitar el intercambio de información, elabore orientaciones sobre la realización de los correspondientes informes. El Título X se refiere exclusivamente a las disposiciones particulares para los medicamentos derivados de la sangre y del plasma humanos. Consta de dos artículos: 109 y 110, donde se indica que, *en lo que concierne a la utilización de sangre o plasma humano en tanto que materias primas para la fabricación de medicamentos, los EM adoptarán las medidas necesarias para evitar la transmisión de enfermedades infecciosas*. También se menciona la aplicación de las monografías de la Farmacopea Europea (Ph. Eur.), a las que nos referiremos más adelante, que apliquen a estos medicamentos, incluyendo lo concerniente al plasma, además de las recomendaciones del *Consejo de Europa y la Organización Mundial de la Salud (OMS) en lo que respecta particularmente a la selección y comprobación de los donantes de sangre y plasma.*

Los puntos 2 y 3 del artículo 109 señalan que *los EM tomarán todas las medidas útiles para que los donantes y los centros de extracción de la sangre y el plasma humanos sean siempre claramente identificables. Además, deberán asegurarse todas las garantías de seguridad mencionadas en los apartados 1 y 2 para la*



@Real Academia Nacional de Farmacia. Spain

*importación de sangre y plasma humanos proveniente de terceros países*.

Según el artículo 110, *los EM adoptarán todas las medidas necesarias para promover el autoabastecimiento de la Comunidad de sangre o plasma humanos. Deben estimularse las donaciones de sangre o de plasma voluntarias y no remuneradas y adoptarán todas las medidas necesarias para el desarrollo de la producción posterior y de la utilización de medicamentos derivados de sangre o plasma humanos procedentes de donaciones voluntarias y no remuneradas. Comunicarán las medidas adoptadas a la Comisión.*

El artículo 109 fue posteriormente modificado por la Directiva 2002/98/CE del Parlamento Europeo y del Consejo (3), *por la que se establecen normas de calidad y de seguridad para la extracción, verificación, tratamiento, almacenamiento y distribución de sangre humana y sus componentes*.

Esta nueva Directiva, denominada habitualmente como "Directiva de la Sangre", define todos los términos relacionados con la transfusión, incluido los centros y servicios de transfusión. Considera que *la donación de sangre voluntaria y no remunerada constituye un factor que puede contribuir a conseguir altos niveles de seguridad de la sangre y sus componentes y, por lo tanto, a la protección de la salud humana. En particular, un EM podrá establecer requisitos para las donaciones voluntarias y no remuneradas, que incluyan la prohibición o restricción de las importaciones de sangre y sus componentes.*

La Directiva 2002/98/CE *aplica a la extracción y verificación de la sangre humana o sus componentes, sea cual sea su destino, así como a su tratamiento, almacenamiento y distribución cuando el destino sea la transfusión*. Para verificar el cumplimiento de los requisitos que establece esta Directiva, los EM velarán por que las autoridades realicen inspecciones y controles adecuados en los centros de transfusión sanguínea. Los centros de transfusión mantendrán un sistema de calidad que siga los principios de buenas prácticas, y la Comisión establecerá las normas y especificaciones de las actividades incluidas en el mismo.

Por lo que respecta a la hemovigilancia, el artículo 14 sobre trazabilidad, indica que *los EM adoptarán las medidas necesarias para garantizar el seguimiento desde el donante al receptor, y viceversa, de la extracción, verificación, tratamiento, almacenamiento, conformidad y distribución de sangre y de sus componentes que tengan lugar en su territorio*. Para ello, los centros de transfusión dispondrán de un sistema de identificación de cualquier donación de sangre y de cada unidad de sangre y de componentes sanguíneos que permita la trazabilidad hasta el donante y, del mismo modo, hasta la transfusión y el receptor. Este sistema de trazabilidad también se aplicará a la sangre y sus componentes importados de terceros países. El etiquetado de la sangre o de sus componentes debe seguir un sistema de identificación definido en el Anexo III de esta Directiva. Todos los datos que permiten garantizar la trazabilidad se conservarán un mínimo de 30 años.

Por lo que se refiere a la protección de los datos, el capítulo VII, en su artículo 24, establece que todos los datos a los que tengan acceso terceras partes, deben convertirse en anónimos para que el donante no pueda ser identificado por ellas. Los datos se protegerán para evitar posibles modificaciones no autorizadas de los registros de los donantes, sin menoscabo de la trazabilidad de las donaciones.

Los controles analíticos que deben realizarse en las donaciones de sangre total y plasma quedan definidos en el Anexo IV: *grupo ABO y Rh D (no necesario para plasma para fraccionamiento) y detección de las siguientes infecciones en los donantes: Hepatitis B (HBs-Ag), Hepatitis C (Anti HCV) y VIH ½ (Anti-HIV ½). Para determinados componentes o donantes o situaciones epidemiológicas concretas pueden ser necesarias otras pruebas adicionales.*

Volviendo a la Directiva 2001/83/CE, el Título XI, en su artículo 111, indica que las autoridades competentes de los EM comprobarán el cumplimiento de las normas mediante inspecciones periódicas a los centros de fabricación de los medicamentos, donde *podrán tomar muestras e informarse de todos los documentos relacionados con el objeto de las inspecciones*.

Un aspecto específico y exclusivo de los medicamentos inmunológicos y de los hemoderivados es la liberación de cada lote de fabricación por un laboratorio estatal, lo cual se denomina **liberación oficial de lote**. En efecto, el artículo 114, en el punto 1, indica cómo, cuando se considere necesario para el interés de la Salud Pública, *los EM podrán exigir que el titular de la autorización de comercialización de vacunas vivas, medicamentos inmunológicos utilizados para la inmunización primaria de niños u otros grupos de riesgo, utilizados en programas de inmunización de Salud Pública o aquellos que sean nuevos o hayan sido fabricados con técnicas nuevas o modificadas*, *someta al control de un laboratorio estatal muestras de cada lote del producto a granel y/o medicamento, antes de su comercialización.* Lo mismo queda descrito en el apartado 2 del artículo 114 pero con respecto a los medicamentos derivados de sangre o plasma humanos. En el caso de los hemoderivados, el producto a granel es la mezcla de plasma que se utiliza como material de partida para la fabricación de cada lote, que se denomina habitualmente como "pool de plasma". No será necesario realizar estos análisis si ya hubiesen sido hechos previamente por otro EM, cumpliendo las especificaciones aprobadas en el país receptor. Estos análisis deberán concluir en un plazo máximo de 60 días a partir de la recepción de las muestras. A este respecto, posteriormente, la Directiva 2004/27/CE del Parlamento Europeo y del Consejo (4), modifica la Directiva 2001/83/CE**,** incluyendo en su ámbito de aplicación el

plasma elaborado mediante un proceso industrial y modificando los términos de "un laboratorio estatal o de un laboratorio designado a este efecto" por "un laboratorio oficial de control de medicamentos o un laboratorio designado por un EM a tal efecto".

La Directiva 2001/83/CE, por tanto, permite, aunque no requiere, que los laboratorios estatales realicen controles de cada lote de pool de plasma y de producto terminado en los hemoderivados antes de su puesta en el mercado; es decir, son las autoridades estatales competentes las que deciden si este sistema de liberación oficial es obligatorio y, en su caso, emiten un certificado de liberación de lote cuando los resultados son satisfactorios. Es lo que se conoce como Liberación Oficial de Lote de la Autoridad de Control ("Official Control Authority Batch Release", OCABR) (5). Actualmente, la gran mayoría de los EM, incluyendo España, así lo requieren. Además, dado que es una medida adicional de seguridad, muchos terceros países que importan de la UE estos productos, exigen este certificado. En el caso de los hemoderivados, los controles analíticos consisten en los marcadores virales de VHB,VHC y VIH, en el plasma, así como varios ensayos de actividad y seguridad en el producto final. También ha de revisarse la documentación de producción y control del fabricante de cada lote. Los controles analíticos del pool de plasma se realizan en la mezcla homogénea de unidades de plasma, material de partida de la fabricación de cada lote.

El artículo 115 establece que, en el caso de medicamentos derivados de sangre o plasma humanos, los procedimientos de fabricación deberán estar *validados adecuadamente, proporcionen homogeneidad entre lotes y garanticen, en la medida en que lo permita el estado de la técnica, la ausencia de contaminación vírica específica.* Los fabricantes tendrán que comunicar *el método que utiliza para reducir o eliminar los virus patógenos que puedan transmitirse por los medicamentos derivados de sangre o plasma humanos. Las autoridades competentes podrán enviar muestras del producto a granel y/o medicamento para su estudio a un laboratorio estatal o en un laboratorio designado a este efecto, bien durante el examen de la solicitud o bien después de haber concedido la autorización de comercialización.*

Los artículos 116 y 117 disponen que una autorización de comercialización puede ser suspendida o retirada si el medicamento es nocivo, carece de efectos terapéuticos, no posee la composición cuantitativa y cualitativa declarada, o si la información recogida en el expediente es errónea, o no se han realizado los controles descritos.

El Título XII se refiere al Comité permanente que asiste a la Comisión *para adaptar al progreso técnico las Directivas dirigidas a la supresión de los obstáculos técnicos en los intercambios en el sector de los medicamentos.*

El Título XIII, en sus disposiciones generales, indica las relaciones que deben mantener los EM para compartir la información relativa a sus requisitos para la autorización de fabricación o de comercialización de medicamentos.

En el Anexo 1 se indican los datos y documentos que deben acompañar a los expedientes para solicitar la autorización de comercialización de medicamentos, de acuerdo con las directrices comunitarias de calidad, seguridad y eficacia. Este anexo ha sido modificado por el anexo 1 de la Directiva 2003/63/CE de la Comisión (6). En él se describe el contenido del expediente, una vez que en el marco de la Conferencia internacional sobre armonización del año 2000 se llegó a acordar un formato y una terminología armonizados en un documento técnico común (DTC). Un DTC consta, de acuerdo con esta directiva, de cinco módulos: el primero es la información administrativa, el resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto, información sobre los expertos que han realizado el DTC, así como una evaluación del riesgo para el medio ambiente. El segundo módulo contiene el resumen de los datos químicos, farmacéuticos y biológicos. El módulo 3 incluye la información química, farmacéutica y biológica del principio activo y del medicamento terminado. Los módulos 4 y 5 describen los estudios no clínicos y clínicos, respectivamente.

La Directiva considera que, *en el caso de los medicamentos biológicos, se entenderá por materiales de partida toda sustancia de origen biológico, tales como los microorganismos, órganos y tejidos de origen vegetal o animal, las células o fluidos (incluyendo sangre y plasma) de origen humano o animal y los diseños celulares biotecnológicos (sustratos celulares, sean o no recombinantes, incluidas las células primarias). Por lo que se refiere a los procesos de fabricación de este tipo de principios activos, los materiales de siembra, los bancos de células, las mezclas de suero o plasma sin elaborar y demás materias de origen biológico, así como, siempre que sea posible, los materiales de los que se hayan obtenido, deberán someterse a ensayos para comprobar que están libres de agentes extraños externos. Más específicamente, cuando se trate de medicamentos derivados de la sangre o del plasma humano, deberán describirse y documentarse el origen y los criterios de recogida, transporte y conservación de los materiales de partida.*

En el caso de los hemoderivados, como medicamentos de origen biológico, se utilizarán materiales de referencia biológicos de la Ph. Eur. Su seguridad depende del control riguroso de sus materiales de partida y de una fabricación basada en el manejo cuidadoso del plasma humano como material de partida.

A pesar de lo dispuesto previamente acerca de los materiales de partida y materias primas, en medicamentos derivados de la sangre humana, toda esta información podrá ser sustituida por un "Archivo Principal sobre Plasma" (APP). Este archivo es definido



@Real Academia Nacional de Farmacia. Spain

en la Directiva como "aquella documentación independiente y separada del expediente de autorización de comercialización que contenga toda la información pormenorizada pertinente sobre las características de todo el plasma humano empleado como material de partida y/o materia prima para la fabricación de subfracciones o fracciones, componentes del excipiente y principio(s) activo(s)". Su objetivo ha sido no repetir toda la documentación sobre el plasma en cada de uno los hemoderivados afectados, asegurando la consistencia en toda la UE. La certificación de un APP se realiza de la misma forma que en un procedimiento centralizado. Aunque es un sistema opcional, por sus grandes ventajas todos los fabricantes de hemoderivados lo utilizan, a diferencia del caso de las vacunas. El APP se debe certificar de nuevo cada año, con las modificaciones que hubiera.

En la Directiva 2004/33/CE de la Comisión (7) por la que se aplica la Directiva 2002/98/CE se indican los requisitos técnicos de la sangre y los componentes sanguíneos, teniendo en cuenta la Recomendación 98/463/CE del Consejo, sobre la idoneidad de los donantes de sangre y de plasma y el cribado de las donaciones de sangre de la CE, recomendaciones del Consejo de Europa, el dictamen del Comité científico de medicamentos y dispositivos médicos, las monografías de la Ph. Eur., especialmente en lo que concierne a la utilización de sangre o hemoderivados como materias primas para la fabricación de medicamentos, las recomendaciones de la OMS y la experiencia internacional en este ámbito. La sangre y los componentes sanguíneos importados de terceros países también deberán cumplir dichos requisitos técnicos. En los Anexos II a V de la Directiva se describen las pruebas y procedimientos que se contemplan y los EM garantizarán la validación de todos ellos.

La Directiva 2005/61/CE de la Comisión (8), aplica la Directiva 2002/98/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, en lo relativo a los requisitos de trazabilidad y a la notificación de reacciones y efectos adversos graves. En los Anexos se definen las reacciones adversas graves que puedan producirse así como los formularios de notificación de dichos efectos adversos.

La Directiva 2005/62/CE de la Comisión (9) aplica la Directiva 2002/98/CE del Parlamento Europeo y del Consejo en lo que se refiere a las normas y especificaciones comunitarias relativas a un sistema de calidad para los centros de transfusión sanguínea. Se define, en este sentido, que el sistema de calidad debe englobar los principios de gestión de la calidad, aseguramiento y mejora continua de la calidad e incluye al personal, los locales y el equipo, la documentación, la extracción, la verificación, el tratamiento, el almacenamiento y la distribución, la gestión de contratos, la no conformidad y la autoinspección, el control de calidad, la retirada de componentes sanguíneos y las auditorías externa e interna.

## 2. AGENCIA EUROPEA DE MEDICAMENTOS

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) es el organismo responsable de la evaluación científica de los medicamentos desarrollados por compañías farmacéuticas para uso en la UE. Aunque en julio de 1993 se publicó el REGLAMENTO (CEE) N° 2309/93 del Consejo por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y supervisión de medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la EMA (www.ema.europa.eu), no fue hasta 1995 cuando empieza a funcionar, con sede en Londres. (10). Sus funciones son coordinar y organizar el sistema de autorizaciones de medicamentos en Europa. Su creación ha permitido armonizar los requerimientos necesarios para autorizar medicamentos, en la UE y países asociados. En concreto, se crean el denominado "procedimiento centralizado", obligado para los medicamentos biotecnológicos, y el "descentralizado" o "de reconocimiento mutuo". En el procedimiento centralizado se autoriza un medicamento en todos los países de la UE a la vez, y en el procedimiento de reconocimiento mutuo se extiende la autorización de un EM a otros. En todo caso, la EMA coordina la evaluación pero son los expertos de las Agencias Nacionales quienes la realizan. Quedan a decisión de cada EM el precio del medicamento y su posible financiación por los sistemas de salud.

Anteriormente, en 1977 y 1981, respectivamente, se crearon los Comités de Medicamentos de Uso Humano (CPMP, posteriormente CHMP) y de Medicamentos Veterinarios (CVMP), formados por representantes de todos los EM y de la Comisión y que emiten dictámenes consultivos sobre las solicitudes de comercialización. La decisión final es de la Comisión Europea. Por otra parte, los medicamentos que se van a comercializar en un solo país pueden seguir autorizándose por la vía nacional tradicional, excepto los biotecnológicos. Por tanto, en el caso de los hemoderivados, si se fabrican utilizando biotecnología, deben autorizarse por vía centralizada mientras que los de origen plasmático y fabricación no biotecnológica pueden autorizarse por cualquiera de las tres vías: nacional, centralizada o reconocimiento mutuo.

Además, los comités citados son los encargados de aprobar las directrices o "guidelines" elaboradas y actualizadas por grupos de trabajo, las cuales son "disposiciones de carácter no obligatorio basadas en los conocimientos científicos del momento sobre un aspecto en concreto". Las directrices no son instrumentos jurídicos ya que no obligan a su cumplimiento, aunque cuando un solicitante decide no seguirlas tiene que justificar la decisión tomada. Su carácter no obligatorio permite mantener la flexibilidad y evitar impedimentos al desarrollo científico. Las directrices se publican en la página web de la EMA. En el campo de los hemoderivados, existen varias directrices que cubren tanto aspectos generales como específicos de los hemoderivados, respecto a su producción y control

(Tabla 2).

**Tabla 2. Directrices específicas de hemoderivados.**

| Título | Numero de referencia | Entrada en vigor |
|---|---|---|
| Plasma-derived medicinal products | CPMP/BWP/706271/2010 (11) | Febrero 2012 |
| Position statement on non-remunerated and remunerated donors: Safety and supply of plasma-derived medicinal products | CPMP/BWP/1818/02 (12) | Mayo 2002 |
| Position statement on Creutzfeldt-Jakob disease and plasma-derived and urine-derived medicinal products | CHMP/BWP/303353/2010 (13) | Junio 2011 |
| Investigation of manufacturing processes for plasma-derived medicinal products with regard to variant Creutzfeldt-Jakob disease risk | CPMP/BWP/5136/03 (14) | Octubre 2004 |
| Scientific data requirements for plasma master file | CHMP/BWP/3794/03 Rev. 1 (15) | Junio 2007 |
| Requirements for plasma master file certification | CPMP/BWP/4663/03 (16) | Marzo 2004 |
| Epidemiological data on blood transmissible infections (plasma master file) | CHMP/BWP/548524/2008 (17) | Marzo 2011 |
| Warning on transmissible agents in summary of product characteristics (SmPCs) and package leaflets for plasma-derived medicinal products | CHMP/BWP/360642/2010 (18) | Julio 2012 |

## 3. FARMACOPEA Y LABORATORIOS OFICIALES DE CONTROL

Las Farmacopeas son compendios de normas legalmente reconocidas que establecen la calidad de los medicamentos. La Ph. Eur., creada en el seno del Consejo de Europa en 1964 para facilitar la circulación de medicamentos, supuso la unificación de las farmacopeas nacionales. Inicialmente, ocho Estados firmaron el Convenio para su elaboración, pero actualmente lo han firmado 37 EM's y la Comisión Europea. La Directiva 2001/83 indica que la Ph. Eur. es de obligado cumplimiento para todos los productos que figuren en ella, teniendo por tanto carácter supranacional.

La Ph. Eur. es por tanto el organismo de referencia para el control de calidad de los medicamentos de los estados signatarios de la Convención. Las normas oficiales publicadas en ella proporcionan una base legal y científica para el control de calidad durante los procesos de desarrollo, fabricación y comercialización. Estas normas se refieren a la composición cualitativa y cuantitativa así como a las pruebas que se deben realizar en los medicamentos, en las materias primas utilizadas en su producción y en la síntesis de los intermedios (19). Todos los productores de medicamentos o de sustancias activas deben aplicar estas normas de calidad para comercializar sus productos en los países signatarios.

Las misiones de la Ph. Eur. son:

- Promover la salud pública mediante normas comunes reconocidas para su uso por los profesionales de la salud y cualquier persona interesada en la calidad de los medicamentos.
- Facilitar la libre circulación de los medicamentos en Europa.
- Garantizar la calidad de los medicamentos o de cualquiera de sus componentes importados o exportados desde Europa.
- Diseñar las monografías y cualquier texto adecuado a las necesidades de las autoridades reguladoras, para todos aquellos aspectos relacionados con el control de la calidad de los medicamentos y de sus componentes, así como para los fabricantes de las materias primas y sus productos.

La Ph. Eur. requiere ser implantada en los países que firmaron el Convenio para elaborarla. En el caso de España, ello se realiza mediante la publicación de la Real Farmacopea Española (20), que incluye todos los textos de la Farmacopea Europea, traducidos a la lengua española bajo la responsabilidad de la AEMPS, y monografías particulares españolas (actualmente, sólo está la correspondiente a la Merbromina). Se regula por la Ley 25 del Medicamento (21), el RD 294/1995 (22) y el RD 249/2001 (23) que modifica el anterior.

La Dirección Europea de Calidad del Medicamento



@Real Academia Nacional de Farmacia. Spain

(EDQM), creada en 1996, es una Dirección del Consejo de Europa, cuya misión es proteger la Salud Pública mediante el desarrollo, el mantenimiento y la monitorización de la aplicación de estándares de calidad que permitan disponer de medicamentos seguros.

El EDQM tiene a su cargo:

1.- La Secretaría Técnica de la Comisión Europea de Farmacopea.

2.- La publicación y la distribución de la Ph. Eur.

3.- La preparación y distribución de las substancias químicas y biológicas de referencia.

4.- La certificación de conformidad con las monografías de la farmacopea europea.

5.- La red europea de Laboratorios Oficiales de Control de medicamentos (OMCL's).

El organigrama del EDQM se presenta en la Figura 3.

El EDQM está supervisado por un grupo asesor constituido por seis representantes (tres para las vacunas y tres para productos relacionados con sangre) de los distintos EM. Anualmente celebra una reunión plenaria para revisar las actividades de cada año. Como requiere la Directiva 2001/83/CE, los laboratorios estatales son los encargados de realizar la liberación oficial de lote, si el país decide implantar este sistema. El laboratorio oficial de control -OMCL- es la autoridad competente de cada país en el control de medicamentos. Estos controles no serán repetidos cuando ya otro EM lo haya realizado y haya declarado que cumple las especificaciones aprobadas. Para los controles descritos deben utilizarse las monografías de la Ph. Eur., además de cualquier normativa recomendada por el Consejo de Europa y la OMS.

La red de OMCL's es el foro para el intercambio de información confidencial sobre la calidad técnica y los medicamentos humanos biológicos así como sobre los métodos de control relacionados. Esta red coordina la aplicación del procedimiento europeo de liberación oficial de lote (OCABR). Se encarga de hacer las directrices de cada medicamento con los ensayos a realizar para su liberación. Conforme a lo dispuesto por la Comisión Europea, el EDQM actúa como su secretaría para la Farmacopea. La Red de OMCL's celebra una reunión anual de coordinación y revisión del sistema OCABR.

El procedimiento OCABR afecta a los EM de la UE / EEE y también se aplica por cualquier Estado que haya firmado un acuerdo formal con la UE, incluyendo el reconocimiento de OCABR. Terceros países que no pertenecen a la UE también lo solicitan cuando importan medicamentos hemoderivados o vacunas, de la UE, como una medida de seguridad adicional. Países como Suiza, Israel y Canadá lo aplican a través de diferentes acuerdos de Reconocimiento Mutuo.

Por lo que se refiere a los medicamentos hemoderivados, existen directrices específicas elaboradas por el EDQM para la liberación de lotes de: mezclas de plasma utilizado para la fabricación de medicamentos, albúmina humana, inmunoglobulina humana y factores de coagulación, inhibidores de plasma y sellantes de fibrina (24).

Las autoridades nacionales emiten un certificado de liberación oficial de lote europeo cuando los resultados del lote analizado son satisfactorios. Todos los EM están obligados a reconocer el certificado emitido por cualquier otro EM; esto significa que los lotes liberados por las autoridades competentes de un EM son válidos en todos los demás.

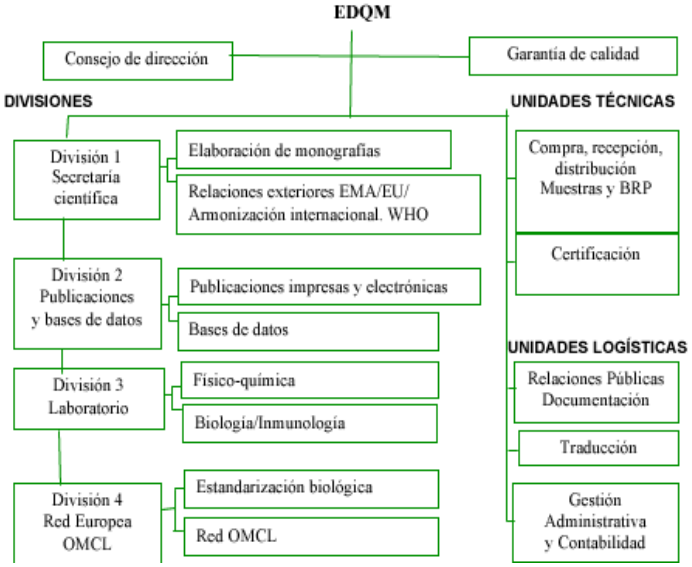


**Figura 3. Organigrama del EDQM.**

## 4. REGULACIÓN ESPAÑOLA

La legislación española relativa a los medicamentos derivados de sangre y plasma humanos es la que se detalla a continuación:

-La Ley 29/2006 (25), *de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios*. Deroga la ley 25/1990 del Medicamento y tiene como finalidad la mejora del funcionamiento del mercado interior de los medicamentos pero sin olvidar la protección de la salud.

-La Ley 10/2013 (26), incorpora al ordenamiento jurídico español la Directiva 2010/84/UE (27), sobre Farmacovigilancia y la Directiva 2011/62/UE (28), sobre prevención de la entrada de medicamentos falsificados en la cadena de suministro legal.

-El Real Decreto (RD) 1345/2007 (29) regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. Este RD transpone a la legislación española la Directiva 2001/83/CE y sus posteriores modificaciones (ver Figura 1). Posteriormente ha sido modificado por el RD 686/2013 (30), actualizando la regulación vigente. En la Sección 1ª (MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS) del capítulo IV de este RD, en el artículo 41 se indica que cada lote de fabricación de producto terminado debe ser liberado antes de su comercialización. Se exceptúan, entre otros, los derivados plasmáticos que se utilicen como excipientes o reactivos en la producción de otro medicamento o producto sanitario. La autorización previa de cada lote de fabricación consistirá en la realización de ensayos analíticos junto a la revisión de los protocolos de producción y control, enviados por el titular de la autorización. El plazo máximo para la resolución es de 60 días desde la fecha de su presentación. Si los resultados analíticos son correctos, se emite el certificado de liberación de acuerdo con el sistema europeo (OCABR). Si el lote ha sido certificado por otro EM, se autoriza sin realizar análisis.

-El RD 1088/2005 (31) establece los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y de los centros y servicios de transfusión. Reúne en un único texto la normativa española relativa a la hemodonación y requisitos técnicos, e incorpora al ordenamiento jurídico español la Directiva 2002/98/CE y la Directiva 2004/33/CE.

-El RD 2183/2004 (32) modifica el RD 1564/1992, que desarrolla y regula el régimen de autorización de los laboratorios farmacéuticos y de los importadores de medicamentos y la garantía de calidad en su fabricación industrial. También incorpora en el ordenamiento jurídico español la Directiva 2003/94/CE. Amplia el ámbito de aplicación del real decreto a los medicamentos en investigación de uso humano y modifica el capítulo VI, para que las prácticas correctas de fabricación sean aplicables a los medicamentos en investigación de uso humano y a los medicamentos para exportación.

-El RD 1343/2007 (33) establece normas y especificaciones relativas al sistema de calidad de los centros y servicios de transfusión. Transpone la Directiva 2005/62/CE, por la que se aplica la Directiva 2002/98/CE en lo que se refiere a normas de calidad.

-La Orden SCO/3461/2003 (34) actualiza el anexo II del RD 767/1993, por el que se regula la evaluación, autorización, registro y condiciones de dispensación de especialidades farmacéuticas y otros medicamentos de uso humano. También incorpora al ordenamiento jurídico la Directiva 2003/63/CE de la Comisión.

-Finalmente la Orden SCO/322/2007 (35) establece los requisitos de trazabilidad y de notificación de reacciones y efectos adversos graves de la sangre y de los componentes sanguíneos. Incorpora al ordenamiento jurídico interior la Directiva 2005/61/CE.

En el caso de España, el laboratorio oficial responsable de la liberación oficial de lote, como consta en la lista de contactos del procedimiento de OCABR, es la División de Productos Biológicos y Biotecnología de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

## 5. ASPECTOS DE CALIDAD

Para acreditar el procedimiento OCABR, los laboratorios oficiales de control deben tener un sistema de aseguramiento de la calidad, basado en la norma internacional UNE-EN ISO/IEC 17025:2005. E*valuación de la conformidad. Requisitos generales para la competencia de los laboratorios de ensayo y de calibración* y que sustituye a la norma UNE-EN ISO/IEC 17025:2000.

En España, la entidad nacional de acreditación es ENAC (www.enac.es), que realiza las siguientes actividades:

- Declara la competencia técnica de los evaluadores de la conformidad.
- Promueve la aceptación internacional de las actividades de los evaluadores de la conformidad acreditados.
- Colabora con la Administración y otras organizaciones usuarias de la acreditación.
- Gestiona el sistema de acreditación.
- Promueve y difunde los procedimientos y criterios de acreditación facilitando el acceso de los evaluadores de la conformidad a la acreditación.
- Colabora con las instituciones y organizaciones nacionales e internacionales en los aspectos relacionados con sus objetivos y fines.

En Europa, el reconocimiento de los organismos de acreditación por las autoridades está establecido en el artículo 11 del Reglamento (CE) nº 765/2008 que establece los requisitos de acreditación y vigilancia del mercado: "Las autoridades nacionales reconocerán la equivalencia de los servicios prestados por los organismos de acreditación […] y aceptarán de ese modo […] los certificados de acreditación de dichos organismos y las certificaciones emitidas por los



@Real Academia Nacional de Farmacia. Spain

organismos de evaluación de la conformidad acreditados por ellos".

En la AEMPS, en el Departamento de Medicamentos de Uso Humano, el Laboratorio de Hemoderivados de la División de Productos Biológicos y Biotecnología está acreditado por ENAC según la norma ISO/IEC 17025:2005 desde Enero de 2004, para las técnicas necesarias para realizar la liberación de lote europeo de acuerdo con el procedimiento OCABR para productos derivados de plasma y hemoderivados tales como el Factor VIII, la albúmina e inmunoglobulinas. Así mismo, el Laboratorio de Virología de la misma División está acreditado para las técnicas de marcadores virales en las mezclas de plasma. En este marco, la AEMPS emite certificados europeos de liberación oficial de lote, de plasma y de producto final de hemoderivados para otros países, tanto países europeos que lo requieren como para terceros países que lo solicitan como una medida adicional de seguridad.

## 6. COMENTARIOS ADICIONALES

La normativa comentada ha ido incorporando nuevas medidas de seguridad que han permitido que los medicamentos hemoderivados sean cada vez más seguros (36, 37, 38). Sin embargo, la regulación europea insiste en la donación altruista como objetivo prioritario, basando la seguridad en la no remuneración. No obstante, la EMA ha emitido un posicionamiento (12) indicando que no hay evidencia, a partir de los estudios clínicos y de farmacovigilancia, de que la remuneración de los donantes incremente el riesgo de transmisión viral por estos medicamentos, y que su seguridad depende de la aplicación de una serie de medidas complementarias.

Por otra parte, ni en España ni en la mayoría de los países europeos está resuelta la autosuficiencia en medicamentos hemoderivados y es necesario importar plasma, cuyo origen es mayoritariamente de donantes remunerados (39). Actualmente, en España estamos muy lejos de alcanzar la capacidad de autosuficiencia de plasma para la fabricación de medicamentos derivados del plasma (esencialmente albúmina, inmunoglobulinas y factores de coagulación). Por ello, si bien es recomendable promover y mejorar la política de donación voluntaria y no remunerada (DVNR) en el sistema transfusional, como indica la Directiva 2002/98, resulta por completo irrealizable el incorporar el objetivo de autosuficiencia en base a la DVNR recomendado por la OMS para los derivados plasmáticos. En efecto, teniendo en cuenta que la DVNR es mayoritariamente de sangre total, se obtendría un exceso de componentes lábiles; es decir, que para los productos hemoderivados habría que estimular la práctica de la plasmaféresis únicamente, sin donación de sangre total. Las características de la plasmaféresis requieren donaciones de más larga duración y mucho más frecuentes y está demostrado que dicha práctica se vincula a la remuneración. Es importante subrayar que a día de hoy todos los derivados plasmáticos fabricados con plasma de origen no español y utilizados en nuestro país, que representan según los productos entre más de la mitad y hasta dos tercios de los derivados, provienen de plasma remunerado/compensado, tanto de países europeos (Alemania y Austria principalmente) como de EEUU. La dependencia actual va además en aumento, porque la necesidad de productos se incrementa mientras que no lo hace el volumen de plasma de origen español enviado a la industria (40). Igualmente, la mayor parte del plasma hiperinmune con el que se producen las inmunoglobulinas específicas, procede también de la donación retribuida.

En este sentido, el sistema de plasmaféresis, con donación frecuente, permitiría medidas adicionales de seguridad como la no utilización del plasma en la fabricación hasta obtener una donación posterior con marcadores virales negativos. Por estos motivos, en la realidad actual y en los próximos años, no se puede prescindir de la donación remunerada/compensada. Ello dejaría sin tratamiento a más de la mitad de pacientes que necesitan derivados plasmáticos. Resulta por tanto más recomendable, exclusivamente para obtener derivados plasmáticos (no para uso transfusional, como en el caso de trasplante de órganos), incentivar en España este tipo de donación, como ya existe en otros países europeos (en particular, en Austria y Alemania), en vez de depender, y de manera creciente, del plasma remunerado que procede de estos países y de EEUU. Por ello en nuestra opinión, cualquier política de autosuficiencia en derivados plasmáticos pasa por la promoción de la plasmaféresis remunerada.

## 7. CONCLUSIÓN

La armonización y la mejora continua de la normativa europea ha sido crítica para la seguridad de los pacientes crónicos tratados con medicamentos hemoderivados y, por tanto, relevante para la Salud Pública. La revisión y análisis del marco legal y de las directrices que afectan a los hemoderivados, presentados en este trabajo, constituyen una herramienta eficaz para el entendimiento y utilización de esta normativa tan compleja y extensa, por parte de los profesionales sanitarios, de la industria farmacéutica y de los reguladores.

## 8. REFERENCIAS.

1. Dir. 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001.

Disponible en: (http://www.boe.es/doue/2001/311/L00067-00128.pdf).

2. Dir. 2003/94/CE de la Comisión de 8 de octubre de 2003.

Disponible en: (http://www.boe.es/doue/2003/262/L00022-00026.pdf).

3. Dir. 2002/98/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de enero de 2003.

Disponible en: (http://www.boe.es/doue/2003/033/L00030-00040.pdf).

4. Dir. 2004/27/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004.

Disponible en: (http://www.boe.es/doue/2004/136/L00034-00057.pdf).

5. Documentos OCABR.

Disponible en: (http://www.edqm.eu/en/human-biologicals-611.html).

6. Dir. 2003/63/CE de la Comisión, de 25 de junio de 2003.

Disponible en: (http://www.boe.es/doue/2003/159/L00046-00094.pdf).

7. Dir. 2004/33/CE de la Comisión de 22 de marzo de 2004.

Disponible en: (http://www.boe.es/doue/2004/091/L00025-00039.pdf).

8. Dir. 2005/61/CE de la Comisión de 30 de septiembre de 2005.

Disponible en: (http://www.boe.es/doue/2005/256/L00032-00040.pdf).

9. Dir. 2005/62/CE de la Comisión de 30 de septiembre de 2005.

Disponible en: (http://www.boe.es/doue/2005/256/L00041-00048.pdf).

10. Timón M y Ruiz S. Bases regulatorias de los medicamentos de origen biotecnológico. Rev Esp Econ Salud 2007; 6 (6): 346-351.

11. European Medicines Agency. Plasma-derived medicinal products. CPMP/BWP/706271/2010. Disponible en: (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/07/WC500109627.pdf).

12. European Medicines Agency. Position statement on non-remunerated and remunerated donors: Safety and supply of plasma-derived medicinal products. EMEA/CPMP/BWP/1818/02/Final.2002. Disponible en: (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003794.pdf).

13. European Medicines Agency. Position statement on Creutzfeldt-Jakob disease and plasma-derived and urine-derived medicinal products. CHMP/BWP/303353/2010. Disponible en: (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Position_statement/2011/06/WC500108071.pdf).

14. European Medicines Agency. Investigation of manufacturing processes for plasma-derived medicinal products with regard to variant Creutzfeldt-Jakob disease risk. CPMP/BWP/5136/03. Disponible en: (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003741.pdf).

15. European Medicines Agency. Scientific data requirements for plasma master file. CHMP/BWP/3794/03 Rev. 1. Disponible en: (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003663.pdf).

16. European Medicines Agency. Requirements for plasma master file certification. CHMP/BWP/4663/03. Disponible en: (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003747.pdf).

17. European Medicines Agency. Epidemiological data on blood transmissible infections (plasma master file). CHMP/BWP/548524/2008. Disponible en: (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/10/WC500097728.pdf).

18. European Medicines Agency. Warning on transmissible agents in summary of product characteristics (SmPCs) and package leaflets for plasma-derived medicinal products. CHMP/BWP/360642/2010Disponible en: (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/12/WC500119001.pdf).

19. Medicamentos hemoderivados: Análisis comparativo de las exigencias actuales de calidad de las Farmacopeas Americana y Europea. Alonso C, Ballesteros J, García A, Massot M, Montoro JB, Montoro J, Rodriguez MC, Vardulaki A. O.F.I.L. 2001; (3):1144-1163.

20. de la Morena C. Curso presentación en el Curso de especialización "Farmacia Industrial y Galénica. Farmacopea Europea y Real farmacopea Española". Universidad de Alcalá de Henares. 2014.

21. Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento.

Disponible en: (https://www.boe.es/boe/dias/1990/12/22/pdfs/A38228-38246.pdf).

22. Real Decreto 294/1995, de 24 de febrero.

Disponible en: (https://www.boe.es/buscar/pdf/1995/BOE-A-1995-8877-consolidado.pdf).

23. Real Decreto 249/2001, de 9 de marzo.

Disponible en: (http://www.boe.es/boe/dias/2001/03/10/pdfs/A08975-08977.pdf).



@Real Academia Nacional de Farmacia. Spain

24. Guías para la liberación europea de lotes. Disponible en: (http://www.edqm.eu/en/Human-OCABR Guidelines1530.html). [actualizada el 1 de agosto de 2014; fecha de acceso: 25 de agosto de 2014].

25. Ley 29/2006, de 26 de julio.
Disponible en: (http://www.boe.es/boe/dias/2006/07/27/pdfs/A28122-28165.pdf).

26. Ley 10/2013, de 24 de julio.
Disponible en: (http://www.boe.es/boe/dias/2013/07/25/pdfs/BOE-A-2013-8083.pdf).

27. Dir. 2010/84/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de diciembre de 2010.
Disponible en: (http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2010_84/dir_2010_84_es.pdf).

28. Dir. 2011/62/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de diciembre de 2010.
Disponible en: (http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2011_62/dir_2011_62_es.pdf).

29. RD 1345/2007, de 11 de octubre.
Disponible en: (http://www.boe.es/boe/dias/2007/11/07/pdfs/A45652-45698.pdf).

30. RD 686/2013, de 16 de septiembre.
Disponible en: (http://www.boe.es/boe/dias/2013/09/17/pdfs/BOE-A-2013-9638.pdf).

31. RD 1088/2005, de 16 de septiembre.
Disponible en: (http://www.boe.es/boe/dias/2005/09/20/pdfs/A31288-31304.pdf).

32. RD 2183/2004, de 12 de noviembre.
Disponible en: http://www.boe.es/boe/dias/2004/11/13/pdfs/A37514-37517.pdf

33. RD 1343/2007, de 11 de octubre.
Disponible en: (http://www.boe.es/boe/dias/2007/11/01/pdfs/A44626-44631.pdf).

34. SCO 3461/2003, de 26 de noviembre.
Disponible en: (http://www.boe.es/boe/dias/2003/12/12/pdfs/A44292-44316.pdf).

35. SCO/322/2007, de 9 de febrero.
Disponible en: (http://www.boe.es/boe/dias/2007/02/17/pdfs/A07010-07016.pdf).

36. Valverde López JL, Risquez Madridejos JP y Cabezas López MªD. El concepto jurídico de la sangre y sus derivados desde la perspectiva del derecho comunitario y español. Ars Pharmaceutica 1999; 40 (3): 131-141.

37. Consensus opinion for the selection and use of therapeutic products for the treatment of haemophilia in Spain. Batlle J ; Villar A; Liras A; Alonso C; Altisent C; Brito D; Moreno ML; Lucia F; Sedano C; Prieto ML; Calvente N; Aznar J A; Jimenez V; Soriano V; Martorell J R; Iruin G; Bergua J M; Aguilar C. Blood Coagul Fibrinolysis 2008; 19 : 333-340.

38. Seguridad de los concentrados plasmáticos y recombinantes. Alonso C. Journal of Hematology 2000; 85(1): 20-27.

39. Mascaretti L, James V, Barbara J, Cárdenas JM, Blagoevska M and Haracic M. Comparative analysis of national regulations concerning blood safety across Europe. Transfusion Med 2004; 14: 105-111.

40. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informe: Hemofilia. Aspectos organizativos. Noviembre 2012. Disponible en: (http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/medicinaTransfusional/publicaciones/docs/Hemofilia_AspectosOrganizativos.pdf).