

## **REAL DECRETO 478/1993, DE 2 DE ABRIL, POR EL QUE SE REGULAN LOS MEDICAMENTOS DERIVADOS DE LA SANGRE Y PLASMA HUMANO**

El artículo 40 de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre (RCL 1990\2643), del Medicamento, incluye dentro de la categoría de medicamentos especiales a los hemoderivados, remitiéndose a disposiciones reglamentarias que determinen las peculiaridades que éstos presentan con respecto al régimen general de los medicamentos de fabricación industrial.

Por otra parte, la Comunidad Europea adoptó la Directiva 89/381/CEE, de 14 de junio de 1989 (LCEur 1989\843), por la que se amplía el ámbito de aplicación de las Directivas 65/65/CEE (LCEur 1965\4) y 75/319/CEE (LCEur 1975\131), relativas a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas, y por la que se adoptan disposiciones especiales sobre los medicamentos derivados de la sangre y del plasma humanos, sentando las bases necesarias para favorecer el comercio de éstos entre los Estados miembros de la Comunidad Europea. Además, la Directiva de la Comisión 91/507/CEE, de 19 de julio de 1991 (LCEur 1991\1136), por la que se modifica el anexo a la Directiva 75/318/CEE (LCEur 1975\130), del Consejo relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre normas y protocolos analíticos, toxicofarmacológicos y clínicos en materia de pruebas de medicamentos, ha introducido disposiciones especiales para los hemoderivados.

El presente Real Decreto se aprueba en virtud de las competencias que en materia de legislación de productos farmacéuticos atribuye al Estado el artículo 149.1.16 de la Constitución (RCL 1978\2836 y ApNDL 2875), con independencia, además, de lo dispuesto en el artículo 40.5 de la Ley 14/1986, de 25 de abril (RCL 1986\1316), General de Sanidad, y establece, conforme al artículo 40 de la citada Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, los requisitos necesarios para garantizar que se observen los criterios de seguridad, eficacia y calidad en la autorización, producción y control de calidad de los medicamentos derivados de la sangre y plasma humano, incorporando a la vez las Directivas comunitarias 89/381/CEE y 91/507/CEE.

En su virtud, a propuesta del Ministro de Sanidad y Consumo, oídos los sectores interesados, previo informe de la Comisión Nacional de Hemoterapia, de acuerdo con el Consejo de Estado y previa deliberación del Consejo de Ministros en su reunión del día 2 de abril de 1993, dispongo:

### **CAPÍTULO I Disposiciones generales**

Artículo 1. Definiciones y ámbito de aplicación.

1. A los efectos de este Real Decreto se entenderán por medicamentos derivados de la sangre o plasma humano, en adelante hemoderivados, aquellos medicamentos, obtenidos por procedimientos industriales en centros autorizados, cuya materia prima sea la sangre o el plasma humano; dichos medicamentos incluyen, en particular, la albúmina, los factores de coagulación y las inmunoglobulinas de origen humano.
2. Quedan excluidos del ámbito de este Real Decreto la sangre completa, el plasma y las células sanguíneas de origen humano.

## CAPÍTULO II

### Evaluación y registro

Artículo 2. Solicitud de autorización sanitaria.

1. La autorización y registro de un medicamento hemoderivado se ajustará a la normativa general en materia de registro de medicamentos.
2. No obstante lo establecido en el apartado anterior, los expedientes de registro que acompañen a la solicitud de autorización adecuarán su contenido a las siguientes especificaciones:
  - a) La composición cuantitativa del medicamento y la de sus componentes se expresará en peso o en unidades de actividad biológica, según proceda; siempre que sea posible se indicará la actividad biológica por unidad de peso o volumen.
  - b) Se indicarán los procedimientos empleados para garantizar al máximo y asegurar la ausencia de agentes potencialmente patógenos que puedan transmitirse por este tipo de medicamentos.

Artículo 3. Garantías de seguridad y pureza de las materias primas.

1. [Se adoptarán las medidas necesarias para asegurarse de que todas las materias primas empleadas cumplen con las garantías de seguridad y pureza necesarias, y en especial las tendentes a] A efectos de la extracción y verificación de sangre humana y de plasma humano, se aplicarán las disposiciones del Real Decreto 1088/2005, de 16 de septiembre, por el que se establecen los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y de los centros y servicios de transfusión:
  - a) Evitar la transmisión de enfermedades infecciosas.
  - b) Conocer e identificar claramente los donantes y centros de extracción.
2. Para este fin se describirán en los expedientes de registro:
  - a) Nombre del banco o de los bancos que suministren el plasma.
  - b) [Si el plasma proviene de donantes a los que se les ha realizado las pruebas fijadas en el Real Decreto 1945/1985, de 9 de octubre (RCL 1985\2549 y ApNDL 7050), y disposiciones que lo desarrollan o complementen, definiendo las pruebas de marcadores realizadas sobre cada unidad de plasma] Si el plasma proviene de donantes a los que se les han realizado las pruebas fijadas en el anteriormente mencionado real decreto, definiendo las pruebas de marcadores realizadas sobre cada unidad de plasma.
  - c) En el caso de plasma importado, se indicará, además, si procede de donaciones altruistas o remuneradas.
3. Además de las medidas indicadas en el apartado 1, se cumplirán las especificaciones que se establezcan en el futuro por la Comunidad Europea para estos productos, teniéndose en cuenta en cada momento los nuevos conocimientos que permitan asegurar una mejor calidad y seguridad de los materiales de partida.

Artículo 4. Garantías de identificación e información.

1. Los medicamentos hemoderivados habrán de identificarse mediante una marca o nombre comercial, que irá siempre acompañada por la denominación del principio activo.
2. La ficha técnica de los medicamentos hemoderivados ajustará su contenido a las características especiales de este tipo de medicamentos, en particular en lo referente a:
  - a) Las características cuantitativas del medicamento.

- b) Las características cualitativas y cuantitativas de los componentes.
- c) Los procedimientos seguidos para su inactivación viral.

Artículo 5. Condiciones de la autorización sanitaria.

1. Los fabricantes pondrán a disposición de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios los protocolos de producción y control de los medicamentos hemoderivados cuando sean requeridos para ello.

2. Por razones de salud pública, el Ministerio de Sanidad y Consumo, conforme a lo previsto en el artículo 14.7 de la Ley del Medicamento, podrá exigir, antes de su puesta en circulación, la presentación de muestras de cada uno de los lotes del producto a granel y/o acabado para su examen por el laboratorio estatal a que se refiere el apartado 4 de este artículo u otro laboratorio designado a tal fin.

3. El referido control implicará la revisión de los protocolos de producción y control y, en su caso, la realización de los ensayos analíticos que se consideren oportunos. Cuando el medicamento hemoderivado proceda de alguno de los Estados miembros de la Comunidad Europea, no se someterá al control indicado, siempre que se acredite documentalmente ante el Ministerio de Sanidad y Consumo que el lote ha sido conformado por la autoridad competente del Estado de donde proceda, en los términos establecidos por la Comunidad Europea.

4. El Centro Nacional de Farmacobiología deberá, en el plazo máximo de sesenta días naturales desde el momento de la recogida de muestra por los servicios de inspección, informar a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios de la conformidad o no de los lotes sometidos a control.

Transcurrido dicho plazo, la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios comunicará al laboratorio la resolución que proceda, contra la que éste podrá interponer el recurso pertinente.

### CAPÍTULO III

#### **Garantía de calidad en la fabricación. Inspecciones**

Artículo 6. Autorización del fabricante.

La autorización de laboratorio farmacéutico es condición previa a la autorización de un medicamento hemoderivado, conforme a lo establecido en el artículo 70 de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, y las disposiciones que lo desarrollan.

Artículo 7. Autorización de los procesos de fabricación.

Para garantizar permanentemente la homogeneidad de los lotes y productos, los procedimientos y procesos empleados en la fabricación industrial de los medicamentos hemoderivados deberán ajustarse a las Normas de correcta fabricación de medicamentos y a las directrices complementarias que se incluyen en el anexo de este Real Decreto y estarán permanentemente a disposición del Ministerio de Sanidad y Consumo.

Artículo 8. Medidas de inspección.

1. Las Comunidades Autónomas con competencias de ejecución en materia de legislación de productos farmacéuticos verificarán, mediante inspecciones periódicas, que la producción y control se realiza según lo establecido en los protocolos de producción y control aprobados.

2. Las autoridades sanitarias competentes podrán exigir a los fabricantes muestras de los lotes de materias primas o productos terminados para su análisis por el Centro Nacional de Farmacobiología.

## CAPÍTULO IV

### Comercio exterior

Artículo 9. Comercio exterior.

La entrada y salida de medicamentos hemoderivados del territorio español está sometida a autorización previa por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.

En el supuesto de salida de medicamentos hemoderivados, se requerirá informe previo favorable de la Dirección General de Planificación y Coordinación.

### DISPOSICIONES ADICIONALES

Primera. Registro de medicamentos hemoderivados.

Los medicamentos hemoderivados que se obtengan por procedimientos de biotecnología seguirán para su registro la normativa exigida para este tipo de productos.

Segunda. Competencia normativa.

El presente Real Decreto se dicta al amparo de la competencia exclusiva y plena que reconoce el artículo 149.1.16 de la Constitución al Estado sobre la legislación de productos farmacéuticos.

### DISPOSICIONES TRANSITORIAS

Unica. Plazo de adecuación.

En el plazo de seis meses, a contar desde la entrada en vigor de este Real Decreto, las actuales entidades fabricantes de medicamentos hemoderivados adecuarán sus actividades a las previsiones del mismo y lo comunicarán a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.

### DISPOSICIONES FINALES

Primera. Facultad de desarrollo.

Se faculta al Ministro de Sanidad y Consumo para dictar las disposiciones necesarias para la aplicación y desarrollo del presente Real Decreto.

Segunda. Facultad de modificación.

Se faculta al Ministro de Sanidad y Consumo para modificar las Directrices complementarias a las Normas de correcta fabricación para los medicamentos hemoderivados incluidas en el anexo de este Real Decreto, con el fin de adaptarlas a los avances de la técnica y de la ciencia.

Tercera. Entrada en vigor.

El presente Real Decreto entrará en vigor el día siguiente al de su publicación en el «Boletín Oficial del Estado».

**ANEXO**  
**DIRECTRICES COMPLEMENTARIAS A LAS NORMAS DE CORRECTA**  
**FABRICACIÓN PARA LOS MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS**

Consideraciones generales.

Estas Directrices no sustituyen los conceptos básicos de las Normas de correcta fabricación y control de calidad, sino que complementan puntos y facilitan su cumplimiento y adaptación específica para la elaboración y control de los medicamentos hemoderivados.

1. Definiciones.

1. Fraccionamiento: Es el proceso de separación de las proteínas plasmáticas por métodos físico/ químicos convenientemente validados.
2. Plasma fresco congelado: Plasma proveniente de un solo donante, congelado en un período de tiempo y a una temperatura adecuada para mantener en actividad los factores lábiles de coagulación. Debe asegurar un mínimo del 70 por 100 del Factor VIII originariamente existente y una cantidad similar del resto de los factores de coagulación.
3. Plasma recuperado: Todo plasma que no cumpla los requisitos del plasma frescocongelado en cuanto a los factores lábiles de coagulación.

2. Personal.

1. El centro en el que se realice el fraccionamiento debe estar bajo la autoridad de un Director técnico, conforme establece el artículo 70 de la Ley 25/1990, de 22 de diciembre, del Medicamento, que será el responsable de todos los aspectos relativos a la efectividad de las previsiones de este anexo.
2. El personal responsable de las operaciones de fraccionamiento del plasma, producción, almacenamiento y distribución de hemoderivados poseerá la titulación académica, formación y experiencia necesaria para asegurar el cumplimiento de sus funciones y garantizar que el producto final posee las características de seguridad, pureza, potencia, identidad, calidad y eficacia. Se contará con personal suficiente en razón a las tareas que deben desempeñarse.

3. Locales.

1. En todo laboratorio existirán las siguientes instalaciones que deberán ser independientes y adecuadas al contenido y carácter de la solicitud de autorización:
  - a) Almacenes.
  - b) Locales de fabricación.
  - c) Laboratorio de control.
2. Los locales deben estar diseñados y construidos de forma que permitan extremar la limpieza.
3. Locales de almacenamiento: deben existir, perfectamente diferenciadas, las siguientes áreas:
  - a) Zona de almacenamiento de materias primas con perfecta separación entre el plasma pendiente de ensayos de confirmación y el plasma ya confirmado.

- b) Zona de almacenamiento de material de acondicionamiento.
- c) Zona de almacenamiento de producto terminado.
- d) Zona para la destrucción del plasma en el que se haya confirmado una contaminación y/o defectos graves de actividad. Esta zona debe estar aislada del resto de las áreas de almacenamiento.

#### 4. Fabricación y control.

##### 1. Material de partida.

Cada unidad de plasma ha de ser examinada visualmente antes de su uso para verificar su integridad, coloración anormal y otras alteraciones, así como su correcta identificación. Si existieran defectos, la unidad será rechazada.

##### 2. Procedimientos normalizados de fabricación:

- a) Cada fabricante validará cada uno de los procesos críticos de las áreas de producción y control de calidad de los medicamentos hemoderivados.
- b) Una vez validado el proceso, deberán ser controlados rutinariamente los parámetros críticos para confirmar que corresponden a los especificados inicialmente en la validación.
- c) Si el proceso o alguna etapa de la fabricación se modifica en algún momento, deberán ser revalidados para comprobar que no afecta a la calidad del producto y/o a la reproducibilidad del proceso. Esta revalidación será efectuada bajo la supervisión de personal cualificado y autorizado.
- d) Los procedimientos normalizados de fabricación estarán escritos e incluirán todos los pasos que hayan de seguirse en el procesamiento, almacenamiento y distribución del plasma.

Estos procedimientos incluirán, como mínimo, las siguientes descripciones:

- 1.<sup>a</sup> Métodos de ensayo de calidad y criterios de aceptación, incluyendo valores máximos y mínimos cuando sean factores determinantes.
- 2.<sup>a</sup> Métodos utilizados en la fabricación del producto, incluyendo los controles en proceso y criterios de aceptación.
- 3.<sup>a</sup> Todos los ensayos realizados al plasma antes y durante el proceso, incluyendo la determinación del Ags de la hepatitis B (VHB) y los anticuerpos contra los virus de la inmunodeficiencia (VIH) y contra el virus de la hepatitis C (VHC).
- 4.<sup>a</sup> Temperaturas de almacenamiento y controles.
- 5.<sup>a</sup> Fechas de caducidad y período de validez.
- 6.<sup>a</sup> Protocolos y procedimientos de mantenimiento de equipos y calibrado.
- 7.<sup>a</sup> Procedimientos de etiquetado, incluyendo garantías para impedir confusiones.
- 8.<sup>a</sup> Los fabricantes de medicamentos hemoderivados utilizarán métodos y procedimientos adecuados para inactivar los posibles contaminantes infecciosos que pudiera contener el material de partida (plasma), productos intermedios y productos finales, que serán comunicados al Ministerio de Sanidad y Consumo. Se prestará especial atención a los virus de la hepatitis B y C y retrovirus humanos. Se validará la efectividad de los métodos utilizados en la inactivación.
- 9.<sup>a</sup> La fabricación de medicamentos hemoderivados será considerada satisfactoria, cuando se hayan seguido los procedimientos que otorguen al producto las características de calidad y eficacia, y se haya asegurado, hasta donde sea posible, la inactivación de los contaminantes infecciosos.

#### 5. Documentación.

1. Se registrarán:

a) Cada una de las etapas de procesamiento, almacenamiento y distribución de cada unidad de plasma; todas las etapas habrán de registrarse de modo claro e inequívoco.

b) Cada uno de los lotes de plasma utilizados, indicando:

1.º Nombre del banco.

2.º Número de autorización del banco.

3.º Fecha de extracción de cada bolsa o unidad.

4.º Tipo y denominación del plasma

5.º Número o símbolo de identificación de la donación o unidad.

6.º Identificación de cada donante.

7.º Volumen de cada bolsa o unidad.

8.º Evidencia del resultado de cada test.

El sistema de registro de las unidades que conforman un lote de plasma debe permitir, en cualquier caso, la posibilidad de identificar a todos los donantes de las unidades que lo componen, así como la posibilidad de conocer el lote de plasma al que pertenece la donación de un determinado donante.

2. Se mantendrán registros que incluyan, como mínimo, los siguientes datos, cuando sean aplicables:

a) Procesamiento de plasma, resultados e interpretaciones de todos los ensayos y reensayos.

b) Preparación de los componentes, incluyendo todos los datos relevantes y períodos de tiempo en que se realizan.

c) Etiquetado, incluyendo el nombre del Director técnico.