

Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario

Anexo 14: Fabricación de medicamentos derivados de sangre o plasma humanos.

Bases legales para la publicación de guías detalladas: artículo 47 de la Directiva 2001/83/CE sobre el Código Comunitario relativo a los medicamentos para uso humano y el artículo 51 de la Directiva 2001/82/CE sobre el Código Comunitario relativo a los medicamentos veterinarios. Este documento proporciona una ayuda para la interpretación de los principios y guías de las Normas de Correcta Fabricación (en adelante, NCF) de los medicamentos tal como se establece en la directiva 2003/94/CE para medicamentos de uso humano y la Directiva 91/412/CEE para medicamentos de uso veterinario.

Estado del documento: revisión 1.

Motivos de los cambios: el anexo se ha revisado a la luz de la Directiva 2002/98/CE y de las directivas pertinentes que establecen las normas de calidad y seguridad en la recogida y el análisis de la sangre humana y de sus componentes para cualquier uso, incluida la fabricación de medicamentos.

Fecha de entrada en vigor: 30 de noviembre de 2011.

La Guía de NCF se revisa de forma periódica. Las revisiones se publican en la siguiente dirección que corresponde a la página *web* de la Comisión Europea:
http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm



Glosario.

Sangre: a efectos de la directiva 2002/98/CE (Art. 3a) se entiende por sangre “la sangre total extraída de un donante y tratada para transfusión o para la elaboración de productos derivados”;

Componente sanguíneo: a efectos de la directiva 2002/98/CE (Art. 3b) se entiende por componente sanguíneo “cualquiera de los componentes de la sangre (glóbulos rojos, glóbulos blancos, plaquetas y plasma) utilizados con fines terapéuticos, que pueden prepararse mediante diversos métodos”;

Centro de transfusión sanguínea: a efectos de la directiva 2002/98/CE (Art. 3e) se entiende por centro de transfusión sanguínea “toda entidad u organismo que participe en cualquier aspecto de la extracción y verificación de la sangre humana o sus componentes, sea cual sea su destino, y de su tratamiento, almacenamiento y distribución cuando el destino sea la transfusión. Aunque esta definición no incluye a los servicios de transfusión, se entiende que incluye a los centros donde se realiza plasmaféresis”.

Producto sanguíneo: a efectos de la Directiva 2002/98/CE (Art. 3c) se entiende por producto sanguíneo “cualquier producto terapéutico derivado de sangre total o plasma humanos”;

Fraccionamiento, planta de fraccionamiento: el fraccionamiento es el proceso de fabricación, realizado en una instalación (planta de fraccionamiento) durante el cual, los componentes del plasma se separan/purifican por diversos métodos físicos y químicos como, por ejemplo, precipitación o cromatografía.

Directrices de buenas prácticas: las directrices de buenas prácticas proporcionan una interpretación a las normas y especificaciones comunitarias definidas para los sistemas de calidad de los centros de transfusión sanguínea contempladas en el anexo de la Directiva 2005/62/CE¹.

Medicamentos derivados de sangre o plasma humanos: a efectos de la Directiva 2001/83/CE (Art. 1.10) se entiende por medicamentos derivados de sangre o plasma humanos los “medicamentos a base de constituyentes sanguíneos preparados industrialmente por establecimientos públicos o privados”;

Plasma para fraccionamiento: el plasma para fraccionamiento es la parte líquida de la sangre humana que queda tras separar los elementos celulares de la sangre cuando ésta se recoge en un recipiente que contenga un anticoagulante, o cuando se separa por filtración continua, o por centrifugación de sangre anticoagulada por el procedimiento de aféresis; se emplea en la fabricación de medicamentos derivados de plasma, en particular albúmina, factores de coagulación e inmunoglobulinas de origen humano; su monografía “Plasma humano para fraccionamiento” está recogida en la Farmacopea Europea (monografía 0853)

¹ Al publicar este anexo estaba pendiente por parte de la Comisión Europea la adopción de las directrices de buenas prácticas.



Plasma Master File (PMF): a efectos de la Directiva 2001/83/CE (Anexo I, Parte III, 1.1.a) se entiende por Plasma Master File “aquella documentación independiente y separada del expediente de autorización de comercialización que contiene 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, constituidas por los excipientes y principios activos, que forman parte del plasma, de los medicamentos derivados o productos sanitarios”.²

Procesamiento: a efectos de la Directiva 2005/62/CE, procesamiento significa “cada paso en la preparación de un componente sanguíneo realizado entre la extracción de la sangre y el suministro de un componente sanguíneo”. Por ejemplo, la separación y congelación de los componentes sanguíneos. En este Anexo, el procesamiento se refiere además a las operaciones que se realizan en los centros de transfusión sanguínea específicas para el plasma que se va a someter a fraccionamiento.

Persona cualificada (QP): la persona cualificada es la persona a la que se refiere la Directiva 2001/83/CE (Art. 48)

Persona responsable (RP): la persona responsable es la persona a la que se refiere la Directiva 2002/98/CE (Art. 9)

Programa de fraccionamiento por contrato en terceros países: es un contrato de fraccionamiento en una planta de un fraccionador/fabricante en la UE/EEE, utilizando materiales de partida procedentes de terceros países y fabricando productos que no están destinados al mercado de la UE/EEE.

1. Ámbito de aplicación.

1.1 Las disposiciones del presente anexo se aplican a los medicamentos derivados de la sangre y plasma humanos fraccionados o importados en la UE/EEE. El anexo también aplica a los materiales de partida de estos productos (p. ej. plasma humano). De acuerdo con lo establecido en la Directiva 2003/63/CE, los requisitos también son de aplicación a los derivados estables de la sangre o plasma humanos que se incorporan a los productos sanitarios (p. ej. albúmina).

1.2 El Anexo define los requisitos específicos de las Normas de Correcta Fabricación (en adelante, NCF) para el procesamiento, almacenamiento y transporte del plasma humano utilizado para el fraccionamiento y la fabricación de medicamentos derivados de sangre o plasma humanos.

1.3 El Anexo recoge disposiciones específicas para los materiales de partida que se importan de terceros países y para los programas de fraccionamiento por contrato en terceros países.

1.4 El Anexo no aplica a los componentes sanguíneos para transfusión.

² La directiva traduce Plasma Master File como “Archivo Principal sobre Plasma”. No obstante, se ha preferido mantener en este anexo la terminología anglosajona por su extenso uso.



2. Principios.

2.1 Los medicamentos derivados de sangre o plasma humanos (y sus principios activos, que se utilicen como materiales de partida) deben cumplir los principios y directrices de las NCF (de conformidad con lo dispuesto en la Directiva 2003/94/CE y las directrices de la UE sobre NCF publicadas por la Comisión Europea) así como las autorizaciones de comercialización pertinentes (Directiva 2001/83/CE, Art. 46 y 51). Tienen la consideración de medicamentos biológicos y las sustancias biológicas, tales como células o fluidos (incluidos sangre o plasma) de origen humano son materiales de partida (Directiva 2001/83/CE, Anexo I parte I, 3.2.1.1.b). De la naturaleza biológica de estos materiales de partida se derivan ciertas características especiales; por ejemplo, estos materiales pueden estar contaminados con agentes transmisores de enfermedades, en especial, virus. Por lo tanto, la calidad y la seguridad de estos medicamentos dependerán del control de los materiales de partida, de su origen y de los procesos de fabricación posteriores, incluidos los métodos analíticos para detectar marcadores infecciosos y la eliminación e inactivación de virus.

2.2 Las sustancias activas empleadas como materiales de partida de medicamentos han de cumplir los principios y directrices de las NCF (ver 2.1). En el caso de los materiales de partida derivados de sangre y plasma humanos, además han de cumplir las exigencias de extracción y análisis definidos en la Directiva 2002/98/CE. La extracción y el análisis se deben llevar a cabo de acuerdo con un adecuado sistema de calidad que cumpla las normas y especificaciones comunitarias definidas en el anexo de la Directiva 2005/62/CE e interpretadas en las directrices de buenas prácticas, como contempla el artículo 2 (2) de la directiva 2005/62/CE. También son de aplicación las exigencias de la Directiva 2005/61/CE relativas a la trazabilidad y notificación de reacciones adversas graves y de efectos adversos graves del donante al receptor. Además deberán tenerse en cuenta las monografías de la Farmacopea Europea (Directiva 2001/83/EC, anexo 1, parte III, 1.1.b).

2.3 Los materiales de partida para la fabricación de medicamentos derivados de sangre o plasma humanos importados de terceros países y destinados a ser utilizados o distribuidos en la UE/EEE deben cumplir unas normas equivalentes a las normas comunitarias y unas especificaciones de los sistemas de calidad de los centros de transfusión sanguínea como las establecidas en la Directiva 2005/62/CE (Art. 2 (3)), los requisitos relativos a trazabilidad y notificación de reacciones adversas graves y de efectos adversos graves según lo establecido en la Directiva 2005/61/CE (Art. 7) y los requisitos técnicos para la sangre y componentes sanguíneos según lo establecido en la Directiva 2004/33/CE (punto 2.3 del Anexo V).

2.4 En el caso de programas de fraccionamiento por contrato en terceros países, los materiales de partida importados de terceros países deben cumplir los requisitos de calidad y seguridad según lo establecido en la Directiva 2002/98/CE y en el anexo V de la Directiva 2004/33/CE. Las actividades que se lleven a cabo en la UE/EEE deben cumplir completamente las NCF. Se tendrán en cuenta las normas comunitarias y las especificaciones de los sistemas de calidad de los centros de transfusión sanguínea establecidas en la Directiva 2005/62/CE, los requisitos relativos a trazabilidad y notificación de reacciones y efectos adversos graves según lo establecido en la Directiva 2005/61/CE y las directrices y recomendaciones pertinentes de la OMS que se recogen en el apéndice.

2.5 A las fases posteriores a la extracción y análisis (p. ej. procesamiento (incluyendo la separación), congelación, almacenamiento y transporte al fabricante) les serán de aplicación



los requisitos de la Directiva 2001/83/CE y deberán ser llevados a cabo de acuerdo con los principios y directrices de las NCF. Normalmente, estas actividades se llevan a cabo bajo la responsabilidad de una Persona Cualificada en una instalación que cuenta con una autorización de fabricación. En el caso de que alguna fase de procesado de plasma para fraccionamiento tenga lugar en un centro de transfusión sanguínea, el nombramiento específico de una Persona Cualificada puede, sin embargo, no ser proporcionada, dada la presencia y responsabilidad de una Persona Responsable. En esta situación especial, con el fin de garantizar que las responsabilidades legales de la Persona Cualificada están cubiertas, la planta de fraccionamiento/fabricante debe establecer un contrato según el capítulo 7 de la Guía de NCF con el centro de transfusión sanguínea en el que queden definidas las respectivas responsabilidades y los requisitos de una forma detallada con el fin de garantizar su cumplimiento. La Persona Responsable del centro de transfusión sanguínea y la Persona Cualificada de la planta de fraccionamiento/fabricante (ver 3.5) deben participar en la elaboración del contrato. La Persona Cualificada debe asegurar que se llevan a cabo auditorías que confirmen que el centro de transfusión sanguínea cumple el contrato.

2.6 Los requisitos específicos para la documentación y otros acuerdos relativos a los materiales de partida de los medicamentos derivados de plasma están definidos en el PMF.

3. Gestión de la calidad.

3.1 La gestión de la calidad debe abarcar todas las fases, desde la selección del donante hasta el suministro del producto terminado. Hay que remitirse a la Directiva 2005/61/CE sobre la trazabilidad hasta e incluido el suministro del plasma a la planta de fraccionamiento, y a la Directiva 2005/62/CE para todas las fases que afecten a la extracción y análisis de la sangre y plasma humanos que se utilicen en la fabricación de medicamentos.

3.2 La sangre o el plasma que se emplee como material de partida en la fabricación de medicamentos debe extraerse en centros de transfusión sanguínea y analizarse en laboratorios que apliquen sistemas de calidad de acuerdo con lo establecido en la Directiva 2005/62/CE, autorizados por una autoridad nacional competente y sujetos a inspecciones periódicas según la Directiva 2002/98/CE. El fabricante debe notificar los programas de fraccionamiento por contrato en terceros países a la autoridad competente de la UE, de acuerdo con la Directiva 2001/83/CE.

3.3 Si el plasma se importa de terceros países, debe adquirirse únicamente a proveedores aprobados (p. ej. centros de transfusión sanguínea, incluidos los almacenes externos). Deben figurar en las especificaciones de los materiales de partida tal y como los define la planta de fraccionamiento/fabricante, y han de estar aceptados por una autoridad competente de la UE/EEE (p. ej. tras una inspección) y por la Persona Cualificada de la planta de fraccionamiento de la UE/EEE. La certificación y la liberación del plasma (plasma para fraccionamiento) como material de partida se mencionan en la sección 6.8.

3.4 La cualificación de los proveedores, incluidas las auditorías, debe realizarla la planta de fraccionamiento/fabricante del producto terminado según los procedimientos escritos. La recualificación de los proveedores debe hacerse a intervalos regulares en base a criterios de riesgo.



3.5 La planta de fraccionamiento/fabricante del producto terminado debe establecer contratos por escrito con los centros de transfusión sanguínea proveedores. Deben incluirse, al menos, los siguientes aspectos claves:

- definición de las tareas y las respectivas responsabilidades;
- requisitos del sistema de calidad y de la documentación;
- criterios de selección de donantes y análisis;
- requisitos para la separación de sangre en plasma y componentes sanguíneos;
- congelación del plasma;
- almacenamiento y transporte del plasma;
- trazabilidad e información tras la donación/extracción (incluidos los efectos adversos).

Los resultados de los ensayos de todas las unidades suministradas por el centro de transfusión sanguínea deben estar a disposición de la planta de fraccionamiento/fabricante del medicamento. Además, debe quedar definida en un contrato por escrito cualquier fase de fraccionamiento que se subcontrate.

3.6 Debe implantarse un sistema formal de control de cambios que permita planificar, evaluar y documentar cualquier cambio que pueda afectar la calidad o la seguridad de los productos, o su trazabilidad. Debe evaluarse el impacto potencial de los cambios propuestos. Debe determinarse la necesidad de realizar análisis y validaciones adicionales, en especial para las etapas de inactivación y eliminación viral.

3.7 Debe existir una estrategia de seguridad adecuada que permita minimizar el riesgo de agentes infecciosos y agentes infecciosos emergentes. Esta estrategia se hará en base a una evaluación del riesgo que:

- defina un tiempo de espera (tiempo de cuarentena interno) antes de procesar el plasma, p. ej. Para eliminar las unidades *look back*³
- considere todos los aspectos para la reducción de virus y/o análisis para detección de agentes infecciosos o derivados
- considere la capacidad de reducción de virus, el tamaño de la mezcla y otros aspectos relevantes del proceso de fabricación.

4. Trazabilidad y medidas posteriores a la extracción.

4.1 Debe haber un sistema que permita la trazabilidad de cada donación, a partir del donante y de la donación vía el centro de transfusión sanguínea hasta el lote del medicamento y viceversa.

4.2 Deben definirse las responsabilidades para la trazabilidad del producto (no puede haber ningún vacío):

- desde el donante y la donación en el centro de transfusión sanguínea a la planta de fraccionamiento (esto es responsabilidad de la PR en el centro de transfusión sanguínea)

3 Son unidades de plasma donadas por donantes en un periodo de tiempo definido, antes de detectar que una donación procedente de un donante de alto riesgo debiera haber sido excluida del procesamiento (por ejemplo, porque se haya obtenido un resultado analítico positivo). Se mantiene el término anglosajón por su extenso uso.



- desde la planta de fraccionamiento al fabricante del medicamento y a cualquier instalación secundaria, sea un fabricante de un medicamento o de un producto sanitario (esto es responsabilidad de la QP).

4.3 Los datos necesarios para la trazabilidad completa han de conservarse al menos durante 30 años, de acuerdo con lo establecido en el artículo 4 de la directiva 2005/61/CE y el artículo 14 de la directiva 2002/98/CE.⁴

4.4 Los contratos (tal y como se menciona en el punto 3.5) entre los centros de transfusión sanguínea (incluidos los laboratorios de análisis) y la planta de fraccionamiento/fabricante deben garantizar que la trazabilidad y las medidas posteriores a la extracción abarcan toda la cadena, desde la extracción del plasma hasta todos los fabricantes responsables de la liberación de los productos finales.

4.5 Los centros de transfusión sanguínea deben notificar a la planta de fraccionamiento/fabricante cualquier evento que pueda afectar a la calidad o seguridad del producto, incluyendo los recogidos en la parte A del anexo II y en la parte A del anexo III de la Directiva 2005/61/CE, y cualquier otra información hallada tras la aceptación del donante o la liberación del plasma, p. ej. información *look-back*⁵ (información posterior a la extracción). Cuando la planta de fraccionamiento/fabricante se encuentre ubicada en un tercer país, la información debe enviarse al fabricante responsable de la liberación en la UE/EEE de cualquier producto fabricado con el plasma afectado. En ambos casos, esta información debe enviarse a las autoridades competentes responsables de la planta de fraccionamiento/fabricante, si es de relevancia para la calidad o seguridad del producto final⁶.

4.6 El procedimiento de notificación descrito en 4.5 también es de aplicación en el caso de que como resultado de una inspección a un centro de transfusión sanguínea por parte de una autoridad competente se lleve a cabo la retirada de una autorización o certificado.

4.7 La gestión de la información posterior a la extracción debe describirse en procedimientos normalizados de trabajo, teniendo en cuenta las obligaciones y los procedimientos para informar a las autoridades competentes. Las medidas posteriores a la extracción deben estar disponibles, de acuerdo con la edición vigente de la directriz *Note for Guidance on Plasma Derived Medicinal Products* adoptada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) y publicada por la Agencia Europea de Medicamentos⁷.

5. Locales y equipos.

5.1 Con el fin de minimizar la contaminación microbiológica o la introducción de material extraño en la mezcla de plasma, la descongelación y el mezclado de las unidades de plasma debe hacerse en un área que cumpla, al menos, los requisitos del grado D que define el anexo 1 de la Guía de NCF de la UE. Debe llevarse la ropa adecuada, incluidos máscara y guantes.

4 Ambas directivas están ligadas al artículo 109 de la Directiva 2001/83/CE que define normas específicas para los medicamentos derivados de sangre o plasma humanos.

5 Información que surge si una donación posterior de un donante que previamente ha resultado negativa para los marcadores virales resulta positiva para un marcador viral o cualquier otro factor de riesgo que pueda inducir una infección viral.

6 De acuerdo con la Directiva 2001/83/CE.

7 La versión en vigor en la fecha de publicación es CPMP/BWP/269/95.



El resto de las operaciones de fabricación que sean abiertas se harán en las condiciones conforme a los requisitos que corresponda definidos el anexo 1 de la Guía de NCF.

5.2 El ambiente debe monitorizarse de forma regular, especialmente durante la “apertura” de los contenedores de plasma, y durante los procesos siguientes de descongelación y mezclado de acuerdo con el anexo 1 de la Guía de NCF de la UE. Se deben especificar los límites de aceptación.

5.3 En la producción de los medicamentos derivados de plasma, se deben emplear procesos adecuados para la inactivación o eliminación de virus y se deben adoptar medidas para evitar la contaminación cruzada entre los productos tratados y los no tratados. Las etapas de fabricación posteriores al tratamiento de inactivación viral se han de llevar a cabo en locales y equipos dedicados y distintos.

5.4 La validación de los métodos de reducción viral no debe realizarse en las salas de producción a fin de evitar el riesgo de la introducción de contaminación viral en la fabricación rutinaria. La validación se ha de llevar a cabo de acuerdo con la versión en vigor de la directriz *Note for Guidance on Virus Validation Studies: the Design, Contribution and Interpretation of Studies validating the Inactivation and Removal of Viruses* adoptada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos.⁸

6. Fabricación.

Material de partida.

6.1 El material de partida debe cumplir los requisitos de todas las monografías de la Farmacopea Europea que correspondan así como las condiciones establecidas en la respectiva autorización de comercialización, incluyendo el PMF. Los requisitos deben estar definidos en un contrato escrito (ver 3.5) entre el centro de transfusión sanguínea y la planta de fraccionamiento/fabricante y bajo el control del sistema de calidad.

6.2 El material de partida para programas de fraccionamiento por contrato en terceros países ha de cumplir los requisitos, como se especifica en 2.4.

6.3 Según el tipo de extracción (es decir, extracción de sangre total o aféresis automatizada) son necesarios diferentes procesos. Todo proceso debe estar definido en un procedimiento escrito (p. ej. centrifugación y/o separación, muestreo, etiquetado, congelación).

6.4 Hay que evitar cualquier confusión entre las unidades o las muestras, especialmente durante el etiquetado, así como cualquier contaminación (p. ej. al cortar los segmentos de los tubos o al sellar los recipientes)

6.5 La congelación es un paso crítico para la recuperación de proteínas lábiles del plasma, como los factores de coagulación. Por ello, la congelación debe realizarse tan pronto como sea posible tras la extracción (ver la monografía 0853 de la Farmacopea Europea *Human Plasma for Fractionation* y, si procede, la monografía 1646 *Human Plasma pooled and treated for virus inactivation*) siguiendo un método validado.

⁸ La versión en vigor de la directriz cuando se publica este anexo es la CHMP/BWP/268/95



6.6 Se debe definir y registrar el almacenamiento y el transporte de la sangre o plasma en cualquier fase de la cadena de transporte hasta la planta de fraccionamiento. Cualquier desviación de la temperatura definida ha de ser notificada a la planta de fraccionamiento. Se deben emplear equipos cualificados y procedimientos validados.

Certificación/liberación del plasma para fraccionamiento como material de partida.

6.7 El plasma para fraccionamiento solo puede liberarse (es decir, de un estado de cuarentena) mediante un sistema y un procedimiento que garanticen la calidad necesaria para la fabricación del producto terminado. Solo se puede distribuir a la planta de fraccionamiento/fabricante si la Persona Responsable (o en el caso de sangre/plasma extraído en terceros países una persona con unas responsabilidades y una cualificación equivalentes) documenta que el plasma para fraccionamiento cumple los requisitos y las especificaciones definidos en los respectivos contratos escritos y que todas las etapas se han llevado a cabo de acuerdo con las directrices de las NCF, cuando proceda.

6.8 Una vez que entren en la planta de fraccionamiento, las unidades de plasma deben liberarse para fraccionamiento bajo la responsabilidad de la Persona Cualificada. La persona cualificada debe confirmar que el plasma cumple los requisitos de todas las monografías correspondientes y las condiciones establecidas en el expediente de la autorización de comercialización incluido el PMF o, en caso de plasma que vaya a ser utilizado en programas de fraccionamiento por contrato en terceros países, que cumple los requisitos especificados en 2.4.

Procesamiento del plasma para fraccionamiento.

6.9 Los pasos en el proceso de fraccionamiento varían según el producto y el fabricante, y suelen incluir varios procedimientos de fraccionamiento/purificación, algunos de los cuales pueden contribuir a la inactivación y/o eliminación de potencial contaminación.

6.10 Los requisitos de los procesos de mezclado, muestreo de mezclas y fraccionamiento/purificación e inactivación/eliminación de los virus deben estar definidos y se han de seguir estrictamente.

6.11 Los métodos empleados en los procesos de inactivación viral deben llevarse a cabo ajustándose estrictamente a procedimientos validados y cumpliendo con los métodos utilizados en los estudios de validación viral. Los fallos en los procedimientos de inactivación viral deben investigarse con detalle. Es sumamente importante ajustarse a los procesos de producción validados ya que cualquier desviación de los mismos podría suponer un riesgo en la seguridad del producto final. Debe haber procedimientos que tengan en cuenta el riesgo.

6.12 Solo puede llevarse a cabo un reprocesado o retrabajo tras haber realizado un ejercicio de gestión de riesgos para la calidad y siguiendo los pasos del proceso tal y como están definidos en la autorización de comercialización correspondiente.

6.13 Debe existir un sistema que permita separar/distinguir de forma clara entre los productos o intermedios que hayan estado sometidos a un proceso de reducción viral de los que no.



6.14 Cuando se procese en una misma planta plasma/intermedios de orígenes distintos se hará un riguroso análisis de gestión de riesgos (que tenga en cuenta posibles diferencias epidemiológicas); en función del resultado, se procederá a realizar una producción por campañas que incluya una clara separación y la definición de procedimientos de limpieza validados. Los requisitos de estas medidas deben basarse en la recomendaciones de la directriz *Guideline on Epidemiological Data on Blood Transmissible Infections*⁹. El proceso de gestión de riesgos debe considerar si en los programas de fraccionamiento por contrato de terceros países es necesario utilizar equipos dedicados.

6.15 Cuando los intermedios vayan a almacenarse, hay que definir un periodo de validez en base a los datos de estabilidad.

6.16 Tanto el almacenamiento como el transporte de productos intermedios y terminados en cualquier fase de la cadena de transporte debe estar especificado y quedar registrado. Se han de emplear equipos cualificados y procedimientos validados.

7 Control de calidad.

7.1 Los requisitos analíticos de virus u otros agentes infecciosos han de considerarse a la luz del conocimiento emergente en agentes infecciosos y en función de la disponibilidad de métodos analíticos adecuados y validados.

7.2 La primera mezcla homogénea de plasma (p. ej. tras separar el crioprecipitado de la mezcla de plasma) debe analizarse con un método analítico validado con la sensibilidad y especificidad adecuada, de acuerdo con las monografías correspondientes de la Farmacopea Europea (p. ej. la nº 0853).

8 Liberación de productos intermedios y terminados.

8.1. Solo pueden liberarse aquellos lotes procedentes de las mezclas de plasma que, tras haber sido analizadas hayan dado un resultado negativo para marcadores virales/anticuerpos y que cumplan con las monografías correspondientes de la Farmacopea Europea, incluido cualquier valor límite de virus específicos, y con las especificaciones aprobadas (p. ej. Plasma Master File).

8.2 La liberación de intermedios que vayan a ser sometidos a otros procesos internos o suministrados a otro lugar y la liberación de productos terminados, debe realizarla la Persona Cualificada, de acuerdo con la autorización de comercialización aprobada.

8.3 La liberación de productos intermedios y terminados utilizados en programas de fraccionamiento por contrato en terceros países debe realizarla la Persona Cualificada en base a las normas que haya acordado con el contratante y cumpliendo las NCF de la UE. Puede no ser de aplicación el cumplimiento de las monografías de la Farmacopea Europea ya que estos productos no se comercializan en el mercado europeo.

⁹ EMEA/CPMP/BWP/125/04



9. Retención de las muestras de la mezcla de plasma.

Una mezcla de plasma puede emplearse en la fabricación de más de un lote y/o producto. Las muestras de retención de cada mezcla y sus correspondientes registros deben conservarse al menos durante un año tras de la fecha de caducidad del producto terminado obtenido de la mezcla con el periodo de validez más largo.

10. Eliminación de residuos.

Debe haber procedimientos escritos que garanticen que el almacenamiento y la eliminación de los residuos, los productos desechables y los rechazados sea segura y esté documentada (p. ej. unidades contaminadas, unidades de donantes infectados y sangre, plasma, productos intermedios o terminados fuera de plazo).

Apéndice

A) Los estados miembros deben implementar las siguientes directivas y directrices:

1. Para la extracción y análisis de sangre y componentes sanguíneos.

Directiva/directriz	Título	Ámbito de aplicación
Directiva 2002/98/CE del Parlamento Europeo y del Consejo	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 y por la que se modifica la directiva 2001/83/CE.	El Art.2 define las normas para extracción y verificación de la sangre humana o sus componentes, sea cual sea su destino, y su tratamiento, almacenamiento y distribución cuando el destino sea la transfusión.
Directiva de la Comisión 2004/33/CE	Por la que se aplica la Directiva 2002/98/CE del Parlamento Europeo y del Consejo en lo que se refiere a determinados requisitos técnicos de la sangre y los componentes sanguíneos.	Define el suministro de información a los posibles donantes y la información exigida a los donantes (partes A y B del anexo II), la selección de donantes (anexo III), las condiciones de almacenamiento, transporte y distribución de la sangre y los componentes sanguíneos (anexo IV) y los requisitos de calidad y seguridad de la sangre y los componentes sanguíneos (anexo V).
Directiva de la Comisión 2005/61/CE	Por la que se 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	Define los requisitos para la trazabilidad de los centros sanguíneos, de los donantes, de la sangre y los componentes sanguíneos y para el destino final de cada unidad. Además define los requisitos para la Notificación de reacciones y efectos adversos graves.
Directiva de la Comisión 2005/62/EC	Por la que se 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.	Define la implementación de las normas y especificaciones de un sistema de calidad, tal y como establece el Art. 47 de la directiva 2001/83.



2. Para la extracción y presentación reglamentaria de datos/información de plasma para fraccionamiento.

Directiva/directriz	Título	Ámbito de aplicación
Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo	Por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano.	Art. 2: aplica a los medicamentos para uso humano destinados a ser comercializados en los Estados miembros, y que hayan sido fabricados industrialmente o mediante métodos que incluyan un proceso industrial, incluyendo los medicamentos derivados de la sangre o plasma humano.
Directiva de la Comisión 2003/63/CE	Modifica Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano. Modificando el Anexo de documentación de medicamentos	
Directiva de la Comisión 2003/94/CE	Por la que se establecen los principios y directrices de las normas de correcta fabricación de los medicamentos de uso humano y de los medicamentos en investigación de uso humano	El Art. 1 establece los principios y directrices de las normas de correcta fabricación de medicamentos de uso humano cuya elaboración exige la autorización a que se refiere el artículo 40 de la Directiva 2001/83/CE, y de los medicamentos en investigación de uso humano cuya elaboración exige la autorización a que se refiere el artículo 13 de la Directiva 2001/20/CE.
Directrices de la UE sobre NCF	Interpretan los principios de las NCF.	
EMA/CHMP/BWP /3794/03 Rev.1, 15. Nov. 2006	<i>Guideline on the Scientific data requirements for a Plasma Master File (PMF). Revisión 1</i>	
EMA/CHMP/BWP /548524/2008 Directriz de la EMA	<i>Guideline on Epidemiological Data on Blood Transmissible Infections</i>	



B) Otros documentos de relevancia:

Directiva/directriz	Título	Ámbito de aplicación
<i>Recommendation No. R (95) 15 (Council of Europe)</i>	<i>Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components</i>	
<i>WHO Recommendations for the production, control and regulation of human plasma for fractionation. Annex 4. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Fifty-sixth report. Geneva, WHO 2007 (WHO Technical Report Series, No. 941)</i>	<i>WHO Recommendations for the production, control and regulation of human plasma for fractionation.</i>	La producción, el control y la regulación del plasma humano para fraccionamiento.
<i>WHO guidelines on Good Manufacturing Practices for blood establishments.</i>		