

I. DISPOSICIONES GENERALES

MINISTERIO DE LA PRESIDENCIA, RELACIONES CON LAS CORTES E IGUALDAD

- 5568** *Real Decreto 258/2019, de 12 de abril, por el que se modifica el Real Decreto 824/2010, de 25 de junio, por el que se regulan los laboratorios farmacéuticos, los fabricantes de principios activos de uso farmacéutico y el comercio exterior de medicamentos y medicamentos en investigación.*

El Real Decreto 824/2010, de 25 de junio, por el que se regulan los laboratorios farmacéuticos, los fabricantes de principios activos de uso farmacéutico y el comercio exterior de medicamentos y medicamentos en investigación, integró en una única disposición los requisitos aplicables a la fabricación e importación de medicamentos y principios activos de uso farmacéutico. Hasta la fecha, en dicho real decreto se han venido recogiendo los estándares de calidad contenidos en los principios y directrices de las normas de correcta fabricación de la Unión Europea aplicables a los medicamentos de uso humano, a los medicamentos veterinarios y a los medicamentos en investigación.

Los aspectos básicos correspondientes a la fabricación e importación de medicamentos de uso humano fueron objeto de regulación en la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano. La fabricación e importación de medicamentos veterinarios fue a su vez regulada en la Directiva 2001/82/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos veterinarios. El contenido de las citadas directivas fue posteriormente incorporado a nuestro ordenamiento jurídico interno mediante la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios, en la actualidad texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, aprobado por Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio.

El Real Decreto 824/2010, de 25 de junio, completó la transposición de la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, poniendo término a la separación normativa en materia de fabricación e importación de medicamentos de uso humano y medicamentos veterinarios, así como de principios activos de uso farmacéutico, y medicamentos de uso humano en investigación. Sin embargo, la fabricación de los medicamentos de uso humano y de los medicamentos en investigación ha sido objeto de una nueva regulación por parte de la Unión Europea que separa y diferencia la normativa aplicable a cada uno de estos tipos de medicamentos.

Así, recientemente se ha publicado la Directiva (UE) 2017/1572 de la Comisión, de 15 de septiembre de 2017, por la que se complementa la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo en lo que respecta a los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación de los medicamentos de uso humano. Esta directiva deroga a su vez la Directiva 2003/94/CE de la Comisión, de 8 de octubre de 2003, por la que se establecen los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación de los medicamentos de uso humano y de los medicamentos en investigación de uso humano.

Asimismo, se ha publicado el Reglamento Delegado (UE) 2017/1569 de la Comisión, de 23 de mayo de 2017, por el que se complementa el Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, especificando los principios y directrices de las normas de correcta fabricación y las disposiciones de inspección de los medicamentos en investigación de uso humano. Las disposiciones de dicho reglamento complementan el régimen jurídico de los medicamentos en investigación, regulados por el Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE.

Con la aprobación de estas normas se separan los requisitos relativos a las normas de correcta fabricación de los medicamentos de uso humano y de los medicamentos en investigación, regulados hasta ahora de forma conjunta en el Real Decreto 824/2010, de 25 de junio, que ha de modificarse para reflejar esta nueva situación.

En este contexto, y con el fin de transponer la Directiva (UE) 2017/1572 de la Comisión, de 15 de septiembre de 2017, es necesario suprimir del Real Decreto 824/2010, de 25 de junio, las referencias a la fabricación de los medicamentos en investigación, ya que dicha fabricación está regulada por el Reglamento Delegado (UE) 2017/1569 de la Comisión, de 23 de mayo de 2017, de obligado cumplimiento en todos sus elementos y directamente aplicable en cada Estado miembro. Además, se precisa actualizar la definición del concepto de «sistema de calidad farmacéutica», así como algunos términos a fin de reflejar la evolución internacional y el uso real que de los mismos hacen los inspectores y los fabricantes.

Este real decreto se ajusta a los principios de buena regulación a los que se refiere el artículo 129 de la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas, en particular a los principios de necesidad, eficacia, proporcionalidad, seguridad jurídica, transparencia y eficiencia. Y así, persigue un interés general, ya que busca garantizar la aplicación de las prácticas correctas de fabricación de los medicamentos de uso humano. Además, supone una regulación imprescindible habida cuenta de que su finalidad principal es transponer la Directiva (UE) 2017/1572 de la Comisión, de 15 de septiembre de 2017. Asimismo, durante su procedimiento de elaboración se ha favorecido la participación activa de los potenciales destinatarios de la norma a través del trámite de información pública y no se establecen nuevas cargas administrativas.

Este real decreto se dicta de acuerdo con la competencia exclusiva que ostenta el Estado en materia de legislación sobre productos farmacéuticos, de conformidad con lo dispuesto en el artículo 149.1.16.ª de la Constitución Española.

En el proceso de tramitación de esta norma se ha consultado, entre otros, a las comunidades autónomas y a las ciudades de Ceuta y Melilla. Asimismo, este real decreto ha sido informado por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud y por su Comité Consultivo. Además, este real decreto se ha sometido al trámite de información pública y, de esta forma, se ha favorecido la participación activa de los potenciales destinatarios de la norma, de conformidad con el artículo 26.6 de la Ley 50/1997, de 27 de noviembre, del Gobierno.

En su virtud, a propuesta de la Ministra de Sanidad, Consumo y Bienestar Social y del Ministro de Agricultura, Pesca y Alimentación, con la aprobación previa prevista en el artículo 26.5, quinto párrafo, de la Ley 50/1997, de 27 de noviembre, de acuerdo con el Consejo de Estado, y previa deliberación del Consejo de Ministros en su reunión del día 12 de abril de 2019,

DISPONGO:

Artículo único. *Modificación del Real Decreto 824/2010, de 25 de junio, por el que se regulan los laboratorios farmacéuticos, los fabricantes de principios activos de uso farmacéutico y el comercio exterior de medicamentos y medicamentos en investigación.*

El Real Decreto 824/2010, de 25 de junio, por el que se regulan los laboratorios farmacéuticos, los fabricantes de principios activos de uso farmacéutico y el comercio exterior de medicamentos y medicamentos en investigación, queda modificado como sigue:

Uno. El párrafo c) del apartado 1 del artículo 1 queda redactado de la siguiente forma:

«c) Las normas de correcta fabricación de los medicamentos de uso humano y de los medicamentos veterinarios.»

Dos. El párrafo b) del apartado 2 del artículo 1 queda redactado de la siguiente forma:

«b) Las personas físicas o jurídicas que realicen los análisis cualitativos y cuantitativos pertinentes para la importación de medicamentos y medicamentos en investigación.»

Tres. Los apartados 5 y 10 del artículo 2 quedan redactados como sigue:

«5. Sistema de calidad farmacéutica: conjunto de medidas adoptadas con objeto de garantizar que los medicamentos tengan la calidad exigida para el uso al que están destinados.

10. Normas de correcta fabricación: la parte del sistema de calidad que asegura que los medicamentos son elaborados, importados y controlados de acuerdo con las normas de calidad apropiadas para el uso al que están destinados.»

Cuatro. El apartado 3 del artículo 21 queda redactado de la siguiente manera:

«3. No será necesario solicitar la modificación de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos para la intervención de un tercero, de forma transitoria, en operaciones de fabricación o control con carácter excepcional y por un periodo máximo de seis meses y para unidades y lotes concretos, a petición motivada del titular de la autorización de comercialización del medicamento, si bien será preceptiva la autorización previa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Dicha autorización podrá ser renovable a petición motivada del titular de la autorización de comercialización del medicamento.»

Cinco. El apartado 1 del artículo 26 queda redactado como sigue:

«1. Los laboratorios farmacéuticos fabricantes y/o importadores velarán por que todas las operaciones de fabricación, importación y/o control de medicamentos se lleven a cabo de conformidad con estas normas de correcta fabricación, así como con las condiciones de las autorizaciones de comercialización. Estas obligaciones serán asimismo de aplicación a la fabricación y/o importación de los medicamentos destinados exclusivamente a la exportación.

En relación con los medicamentos en investigación, se respetarán los principios y directrices de las normas de correcta fabricación y las disposiciones de inspección de los medicamentos en investigación de uso humano, recogidos en el Reglamento Delegado (UE) 2017/1569 de la Comisión, de 23 de mayo de 2017, por el que se complementa el Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, especificando los principios y directrices de las normas de correcta fabricación y las disposiciones de inspección de los medicamentos en investigación de uso humano.»

Seis. El artículo 27 queda redactado de la siguiente manera:

«Artículo 27. *Actualización de las especificaciones autorizadas.*

1. Los laboratorios farmacéuticos fabricantes y/o importadores de medicamentos deberán revisar periódicamente sus métodos de fabricación, a fin de adaptarlos al progreso científico y técnico.

2. Cuando, como consecuencia de lo dispuesto en el apartado anterior, resulte necesaria la modificación de la autorización de comercialización de un medicamento se deberá solicitar la citada modificación a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, de acuerdo con la normativa aplicable.»

Siete. El artículo 28 queda redactado como sigue:

«Artículo 28. *Sistema de calidad farmacéutica.*

1. Los laboratorios farmacéuticos fabricantes y/o importadores de medicamentos establecerán, aplicarán y mantendrán, un sistema eficaz de calidad farmacéutica, en el que participarán activamente la dirección y el personal de los distintos departamentos implicados, de acuerdo con el contenido de la guía detallada de normas de correcta fabricación.

2. El volumen de actividad y el tipo de operaciones que realice el laboratorio deberán tenerse en cuenta para desarrollar o modificar el sistema de calidad. Para ello, deberán aplicarse los principios de análisis y gestión de riesgos más adecuados, según los estándares científicos y técnicos generalmente aceptados. Deberá trabajarse de acuerdo a objetivos de mejora continua del sistema de calidad, basados en procedimientos de monitorización y análisis de la eficacia del sistema. El sistema de calidad farmacéutica de un laboratorio deberá incluir, asimismo, las actividades contratadas a terceros.

3. La política del sistema de calidad quedará recogida en un manual de calidad, o documento similar.»

Ocho. El artículo 29 queda redactado de la siguiente forma:

«Artículo 29. *Personal.*

1. Los fabricantes y/o importadores deberán disponer de personal suficiente, competente y con las cualificaciones adecuadas en todas sus instalaciones de fabricación para alcanzar el objetivo del sistema de calidad farmacéutica.

2. Las tareas del personal directivo y de supervisión, incluido el personal cualificado, responsable de la aplicación de las normas de correcta fabricación deberán definirse en la descripción de funciones. Las relaciones jerárquicas deberán definirse en un organigrama. Los organigramas y las descripciones de funciones se aprobarán con arreglo a los procedimientos internos del fabricante y/o importador.

3. El personal, a que se refiere el apartado 2, deberá disponer de los poderes suficientes para desempeñar correctamente sus funciones.

4. El personal recibirá formación, inicial y permanente, de eficacia comprobada, relativa, en particular, a la teoría y aplicación de los conceptos de garantía de la calidad y de normas de correcta fabricación.

5. Se establecerán, y aplicarán, programas de higiene adaptados a las actividades que se lleven a cabo. Estos programas incluirán, en particular, procedimientos relativos a la salud, las prácticas de higiene y el vestuario del personal.»

Nueve. El artículo 31 queda redactado de la siguiente forma:

«Artículo 31. *Documentación.*

1. Los fabricantes y/o importadores establecerán y mantendrán un sistema de documentación basado en especificaciones, fórmulas de fabricación, instrucciones de elaboración y acondicionamiento, procedimientos y protocolos relativos a las diferentes operaciones de elaboración que se lleven a cabo. El sistema de documentación garantizará la calidad y la integridad de los datos. Los documentos deberán ser claros, exentos de errores y actualizados.

Deberán estar disponibles procedimientos, previamente establecidos, para las operaciones y las condiciones generales de elaboración, así como los documentos específicos para la fabricación de cada lote. Este conjunto de documentos deberá permitir reconstituir el proceso de fabricación de cada lote.

2. La documentación relativa a los lotes deberá conservarse, por lo menos, hasta un año después de la fecha de caducidad de los mismos o hasta cinco años

desde la certificación a que se refiere el artículo 18.2, en función del período que sea más largo.

3. Cuando se utilice un sistema de tratamiento de datos electrónico, fotográfico o de otro tipo, en lugar de la documentación escrita, los fabricantes y/o importadores deberán primero obtener la validación del sistema, demostrando que los datos estarán adecuadamente almacenados durante el periodo previsto. Los datos almacenados mediante estos sistemas deberán ser fácilmente accesibles, en forma legible y se pondrán a disposición de las autoridades competentes cuando los soliciten. Los datos almacenados en soporte electrónico estarán protegidos mediante métodos, como la duplicación, la realización de copias de seguridad y la transferencia a otro sistema de almacenamiento, de forma que no sufran pérdidas, daños o accesos no autorizados a los mismos, y se mantendrán registros de auditoría.»

Diez. El artículo 32 queda redactado de la siguiente forma:

«Artículo 32. *Producción.*

1. Las diferentes operaciones de producción se llevarán a cabo de acuerdo con instrucciones y procedimientos previamente establecidos y de conformidad con las normas de correcta fabricación. Deberá disponerse de recursos adecuados y suficientes para la realización de controles durante el proceso de fabricación. Las desviaciones del proceso y los defectos de los productos se documentarán y serán objeto de una investigación en profundidad.

2. Se adoptarán las medidas técnicas u organizativas oportunas para evitar contaminaciones cruzadas y mezclas de productos.

3. Cualquier nueva fabricación o modificación relevante de un proceso de fabricación deberá ser validada. Las fases críticas de los procesos de fabricación serán revalidadas periódicamente.»

Once. El artículo 33 queda redactado de la siguiente forma:

«Artículo 33. *Control de calidad.*

1. Los fabricantes y/o importadores establecerán, y mantendrán, un sistema de control de la calidad, que estará bajo la responsabilidad de una persona que tenga las cualificaciones necesarias y sea independiente del proceso de producción.

2. Los laboratorios adoptarán los sistemas de control conforme a las especificaciones autorizadas que, como mínimo, deberán comprender:

a) El control de fabricación final y en proceso, que se establecerá en sus puntos clave.

b) El control analítico de calidad, que deberá garantizar que todos los ejemplares de un medicamento son idénticos en su composición y reúnen los requisitos exigidos por las disposiciones legales.

3. La unidad de control de calidad deberá disponer de uno o más laboratorios de control, con el personal y equipo adecuados para llevar a cabo los análisis y pruebas necesarias en relación con los materiales de partida y los materiales de acondicionamiento, así como los controles de los productos intermedios y acabados.

4. En el caso de los medicamentos, incluidos los importados de terceros países, podrá recurrirse a laboratorios contratados, autorizados con arreglo a los artículos 21 y 34.

5. Durante el control definitivo de los medicamentos acabados, previo a su venta o distribución, el sistema de control de calidad, además de los resultados analíticos, tendrá en cuenta los otros elementos indispensables, como las condiciones de producción, los resultados de los controles durante el proceso, el examen de los documentos de fabricación y la conformidad de los productos con sus especificaciones, incluido el acondicionamiento final.

6. Deberán conservarse muestras de cada lote de los medicamentos acabados durante, al menos, un año a partir de la fecha de caducidad y de los materiales de partida (que no sean disolventes, gases o agua) durante un mínimo de dos años desde la liberación del medicamento, debiendo estar a disposición de las autoridades inspectoras.

Dichos períodos podrán abreviarse si su estabilidad, mencionada en la especificación pertinente, es inferior al período establecido.

Las muestras de referencia serán del tamaño suficiente para permitir, al menos, repetir dos análisis completos y su conservación se hará en las condiciones necesarias para mantener su estabilidad.

7. Para determinados materiales de partida, determinados medicamentos fabricados individualmente o en pequeñas cantidades, o cuando su almacenamiento pudiere plantear problemas especiales, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá autorizar otras condiciones de muestreo y de conservación de las muestras.

8. Toda unidad de control de calidad mantendrá protocolos de las muestras analizadas, donde deberán consignar, además de la individualización detallada y precisa de las mismas, lo siguiente:

- a) Los resultados de los análisis ejecutados, incluyendo observaciones y datos de cada prueba efectuada.
- b) La referencia al patrón de control aplicado.
- c) Nombre y firma de las personas que hayan efectuado el análisis.
- d) Informe final, fechado y firmado por el técnico responsable del departamento o del laboratorio externo, según proceda.»

Doce. El artículo 34 queda redactado de la siguiente forma:

«Artículo 34. *Subcontratación.*

Cualquier operación de fabricación o importación u operación relacionada con ellas, se llevará a cabo en virtud de un contrato escrito y deberá cumplir las condiciones descritas en la sección 6.^a del capítulo II.»

Trece. El artículo 35 queda modificado del siguiente modo:

«Artículo 35. *Reclamaciones y retirada de medicamentos.*

1. Los laboratorios farmacéuticos fabricantes implantarán un sistema de registro y examen de las reclamaciones, así como un sistema eficaz de retirada rápida y permanente de medicamentos de la red de distribución.

2. Cada fabricante y/o importador registrará e investigará toda reclamación relativa a deficiencias, así como toda decisión y medida adoptada como resultado de la reclamación.

3. Los titulares de autorizaciones de comercialización, o los fabricantes y/o importadores para medicamentos no comercializados en España, deberán informar inmediatamente a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios de cualquier deficiencia que pudiera provocar la retirada del mercado de un medicamento, de acuerdo con lo establecido en el artículo 51, con indicación de los países de destino de los medicamentos. El titular de la autorización de comercialización deberá informar, así mismo, sobre las restricciones anormales de suministro de cualquier medicamento, tan pronto como tenga conocimiento de las mismas.»

Catorce. El artículo 36 queda redactado de la siguiente manera:

«Artículo 36. *Autoinspección.*

Los fabricantes y/o importadores efectuarán autoinspecciones repetidas, que formarán parte del sistema de calidad farmacéutica, para el control de la aplicación y el respeto de las normas de correcta fabricación y para proponer cualquier medida correctora o acción preventiva necesaria. Se deberá llevar un registro de las autoinspecciones y de toda medida correctora que se adopte como consecuencia de ellas.»

Quince. El artículo 43 queda redactado de la siguiente forma:

«Artículo 43. *Aspectos generales de las inspecciones.*

1. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y las autoridades sanitarias de las comunidades autónomas, en el ámbito de sus respectivas competencias, realizarán inspecciones a los laboratorios farmacéuticos con el fin de verificar el cumplimiento de las normas de correcta fabricación. Estas inspecciones serán periódicas cada tres años, si bien este plazo puede ser aumentado o reducido por razones de riesgo justificadas. Su realización podrá ser comunicada con antelación o llevarse a cabo sin previo aviso. En su realización se tendrá en cuenta la compilación de los procedimientos de la Unión que ha publicado la Comisión Europea en materia de inspecciones e intercambio de información.

2. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y las autoridades sanitarias de las comunidades autónomas, en el ámbito de sus respectivas competencias, realizarán también inspecciones a los fabricantes, importadores y distribuidores de principios activos con el fin de verificar el cumplimiento de las normas de correcta fabricación y buenas prácticas de distribución aplicables. La frecuencia de estas inspecciones será establecida con base en un análisis de riesgos. Su realización podrá ser comunicada con antelación o realizarse sin previo aviso.

3. Al término de cada una de las inspecciones, se levantará un acta de inspección reglamentaria, que será firmada por el inspector o inspectores actuantes y por el director técnico de la planta o del técnico responsable o, en su caso, por la persona responsable de la empresa fabricante, importadora o distribuidora de principios activos. En ella se harán constar los hechos y hallazgos más relevantes que hayan resultado de las actuaciones inspectoras, así como, en su caso, la adopción de medidas cautelares necesarias conforme a lo establecido en el artículo 14.

4. Tras cada inspección, los inspectores redactarán, en su caso, un informe sobre el cumplimiento de las normas de correcta fabricación, publicadas por el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, de acuerdo con el formato establecido a nivel europeo. Antes de adoptar el informe, la autoridad competente dará a la entidad inspeccionada correspondiente la oportunidad de presentar comentarios. En el caso de que en el informe se recojan deficiencias relativas a incumplimientos de las normas de correcta fabricación o de la normativa aplicable a la fabricación de medicamentos, la entidad inspeccionada deberá informar sobre las medidas que haya adoptado o prevea adoptar para su corrección, así como de los plazos para su implantación.

Cuando en una inspección sea necesario realizar toma de muestras, esta se realizará conforme a lo establecido en el artículo 48.

5. Anualmente se elaborará, con la participación de todas las autoridades competentes, un Plan de Inspección de normas de correcta fabricación, basado en criterios de gestión de riesgos.

6. Las autoridades competentes se auxiliarán mutuamente a efectos de inspección.

7. Las autoridades de las comunidades autónomas y de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios intercambiarán la información correspondiente sobre las inspecciones realizadas en virtud de lo establecido en los apartados anteriores.

8. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y las autoridades sanitarias de las comunidades autónomas, de acuerdo con el marco competencial vigente, establecerán e implementarán un sistema de calidad bien diseñado que será de obligado cumplimiento para el personal y la dirección de los servicios de inspección. El sistema de calidad se actualizará cuando sea necesario.»

Dieciséis. Se incorpora un nuevo apartado 7 al artículo 47 con la siguiente redacción:

«7. Igualmente, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá compartir los resultados de sus inspecciones y de las inspecciones realizadas por las autoridades sanitarias de las comunidades autónomas de acuerdo con los procedimientos de intercambio de información establecidos y acordados entre las autoridades nacionales sanitarias de los Estados miembros de la Unión Europea, la Agencia Europea de Medicamentos y los países con los que estas partes tengan firmados acuerdos de reconocimiento mutuo.»

Disposición final primera. *Incorporación de Derecho de la Unión Europea.*

Mediante este real decreto se incorpora al derecho español la Directiva (UE) 2017/1572 de la Comisión, de 15 de septiembre de 2017, por la que se complementa la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo en lo que respecta a los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación de los medicamentos de uso humano.

Disposición final segunda. *Entrada en vigor.*

El presente real decreto entrará en vigor transcurridos seis meses desde la fecha de publicación en el «Diario Oficial de la Unión Europea» del anuncio a que se hace referencia en el artículo 82, apartado 3 del Reglamento (UE) 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE.

Dado en Madrid, el 12 de abril de 2019.

FELIPE R.

La Vicepresidenta del Gobierno y Ministra de la Presidencia,
Relaciones con las Cortes e Igualdad,
CARMEN CALVO POYATO