

## I. DISPOSICIONS GENERALS

### MINISTERI DE LA PRESIDÈNCIA

**10827** *Reial decret 824/2010, de 25 de juny, pel qual es regulen els laboratoris farmacèutics, els fabricants de principis actius d'ús farmacèutic i el comerç exterior de medicaments i medicaments en recerca.*

La Llei 29/2006, de 26 de juliol, de garanties i ús racional de medicaments i productes sanitaris, és el marc legal en el qual s'enquadren totes les disposicions relatives a l'autorització i fabricació dels medicaments que fan possible les garanties de seguretat, qualitat i eficàcia d'aquests.

La qualitat és una de les característiques dels medicaments que revesteix més importància en termes de salut pública. Per això existeix a nivell mundial una àmplia tradició en normes i recomanacions, acordades internacionalment, sobre els requisits que s'han d'exigir a la fabricació i control dels medicaments d'ús humà i veterinari.

En el nostre ordenament jurídic aquests aspectes es van recollir en el Reial decret 1564/1992, de 18 de desembre, pel qual es desplega i es regula el règim d'autorització dels laboratoris farmacèutics i importadors de medicaments i la garantia de qualitat de la seva fabricació industrial, i en el Reial decret 109/1995, de 27 de gener, sobre medicaments veterinaris. En les normes esmentades es consolida, com a eina bàsica per garantir la qualitat dels medicaments, el règim d'autorització prèvia al funcionament dels laboratoris farmacèutics fabricants o importadors de medicaments, que assegura que tots els medicaments autoritzats són fabricats per entitats autoritzades i sotmeses a inspeccions periòdiques per verificar el compliment de les normes de fabricació correcta dels medicaments.

El titular d'una autorització com a fabricant o importador de medicaments ha d'exercir aquestes activitats de manera que els medicaments que fabriqui o importi s'adeqüin a l'ús previst i compleixin els requisits de les autoritzacions de comercialització, sense suposar un risc per als pacients perquè tinguin una seguretat, qualitat o eficàcia inadequades. La qualitat del medicament és un requisit de capital importància, previ i necessari per al compliment de les altres exigències legals, ja que sense medicaments de qualitat, obtinguts a través de processos de fabricació controlats i reproduïbles, no és possible garantir la seguretat per als pacients, la salut animal o l'eficàcia d'un tractament farmacològic.

Els estàndards de qualitat continguts en els principis i directrius de les normes de fabricació correcta de la Unió Europea estan en sintonia amb els estàndards de qualitat internacionalment reconeguts, en un àmbit en què l'harmonització a nivell mundial és cada vegada més gran i es percep com una necessitat per totes les parts interessades. Per tant, el compliment d'aquests estàndards comuns permet, a més, a la indústria farmacèutica espanyola competir en un mercat cada vegada més global.

Tenint en compte els avenços tècnics i l'experiència adquirida, la Unió Europea va considerar necessari actualitzar les disposicions existents en aquest àmbit relatives als medicaments d'ús humà mitjançant la Directiva 2003/94/CE de la Comissió, de 8 d'octubre de 2003, per la qual s'estableixen els principis i directrius de les pràctiques correctes de fabricació dels medicaments d'ús humà i dels medicaments en investigació d'ús humà.

Per transposar-la a la normativa nacional es va publicar el Reial decret 2183/2004, de 12 de novembre, pel qual es modifica el Reial decret 1564/1992, de 18 de desembre, pel qual es desplega i es regula el règim d'autorització dels laboratoris farmacèutics i importadors de medicaments i la garantia de qualitat en la seva fabricació industrial.

D'altra banda els aspectes bàsics corresponents a la fabricació i importació de medicaments es van incloure en la Directiva 2001/83/CE, del Parlament Europeu i del Consell, de 6 de novembre de 2001, per la qual s'estableix un codi comunitari sobre medicaments per a ús humà, modificada, entre d'altres, mitjançant la Directiva 2004/27/CE,

del Parlament Europeu i del Consell, de 31 de març, així com en la Directiva 2001/82/CE del Parlament Europeu i del Consell, de 6 de novembre de 2001, per la qual s'estableix un codi comunitari sobre medicaments veterinaris modificada, entre d'altres, mitjançant la Directiva 2004/28/CE, del Parlament Europeu i del Consell, de 31 de març, i van ser incorporats al nostre ordenament jurídic mitjançant la Llei 29/2006, de 26 de juliol.

L'autorització dels fabricants i importadors de medicaments revesteix una gran importància en relació amb les garanties de qualitat d'aquests, com ja s'ha esmentat, per això la normativa europea estableix uns requisits específics la verificació dels quals correspon a les autoritats dels estats membres i també estableix un sistema per a l'intercanvi d'informació sobre les autoritzacions concedides. Per això és imprescindible que la regulació de les autoritzacions, del que a nivell nacional es denomina laboratoris farmacèutics, es correspongui amb les figures i requeriments de la normativa europea.

En l'elaboració d'aquesta norma s'han tingut en compte, a més, la guia detallada de les normes de fabricació correcta, publicada per la Comissió i la versió en castellà de la qual, permanentment actualitzada d'acord amb els avenços tècnics, publica el Ministeri de Sanitat i Política Social.

A més, l'esmentada Llei 29/2006, de 26 de juliol, introdueix un aspecte bàsic, contingut a les directives indicades, en relació amb els requisits de qualitat exigibles als principis actius que s'utilitzen en la fabricació de medicaments. Es tracta d'un tema de summa importància en relació amb la qualitat dels medicaments que, fins fa pocs anys, no disposava d'uns requisits específics per a la garantia de la seva qualitat. La implementació d'aquests requisits suposa un repte important per a la indústria farmacèutica, i en aquest Reial decret es despleguen els aspectes que recull la Llei.

Així mateix, la Llei estableix les bases del registre públic de laboratoris farmacèutics que aquest Reial decret desplega per a la seva posada en marxa. La publicació d'aquestes dades reforça les garanties de la cadena farmacèutica així com les polítiques de transparència del Ministeri de Sanitat i Política Social.

D'altra banda, el comerç exterior de medicaments ha experimentat un increment important, de manera que aquestes activitats s'han multiplicat en quantitat i complexitat, i per aquest motiu és necessari modificar els aspectes esmentats, tal com figuraven a la normativa anterior, per adaptar-los a la situació actual d'un mercat global, en què els requisits permetin que la qualitat dels productes es garanteixi en tots els casos.

Mitjançant el present Reial decret s'integren en una única disposició els requisits que estableixen les directives esmentades, relatius a la fabricació i importació de medicaments d'ús humà i veterinaris i principis actius d'ús farmacèutic, i amb això es completa la transposició a l'ordenament intern de la normativa comunitària en la matèria.

S'ha de significar així mateix que, amb la finalitat de completar la incorporació al nostre dret intern de les disposicions de les directives esmentades, relacionades amb les matèries d'autorització, registre, condicions de dispensació i farmacovigilància, tant dels medicaments d'ús humà com dels medicaments veterinaris, es van adoptar els reials decrets: 1345/2007, d'11 d'octubre, pel qual es regula el procediment d'autorització, registre i condicions de dispensació dels medicaments d'ús humà fabricats industrialment; 1344/2007, d'11 d'octubre, pel qual es regula la farmacovigilància de medicaments d'ús humà; i 1246/2008, de 18 de juliol, pel qual es regula el procediment d'autorització, registre i farmacovigilància dels medicaments veterinaris fabricats industrialment.

També convé assenyalar que mitjançant aquest Reial decret es deroga íntegrament el Reial decret 1564/1992, de 18 de desembre, pel qual es desplega i es regula el règim d'autorització dels laboratoris farmacèutics i importadors de medicaments i la garantia de qualitat de la seva fabricació industrial, així com els títols IV i V del Reial decret 109/1995, de 27 de gener, sobre medicaments veterinaris, relatius a la fabricació i garanties sanitàries del comerç intracomunitari i amb tercers països dels medicaments veterinaris.

D'altra banda, en el marc del Pla de reducció de càrregues administratives i de millora de la regulació, és necessari disminuir les càrregues administratives per als sol·licitants i aprofitar els avantatges que aporten les tecnologies de la informació i la comunicació; per aquest motiu, es possibilita la presentació de les sol·licituds que recull aquesta disposició,

així com el seguiment de la seva tramitació, a través de mitjans electrònics, i se suprimeixen algunes intervencions administratives. En aquesta línia, s'ha abandonat el procediment del nomenament dels directors tècnics, a favor d'un sistema de simple notificació del director tècnic designat pel laboratori. Això no obsta perquè, seguint fidelment el que preveuen la Directiva 2001/83/CE, del Parlament Europeu i del Consell, de 6 de novembre de 2001, per la qual s'estableix un codi comunitari sobre medicaments per a ús humà, i la Directiva 2001/82/CE del Parlament Europeu i del Consell, de 6 de novembre de 2001, per la qual s'estableix un codi comunitari sobre medicaments veterinaris, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, com un dels requisits necessaris per atorgar l'autorització al laboratori, pugui realitzar les constatacions necessàries per assegurar que el director tècnic designat pel laboratori compleix els requisits necessaris per realitzar tal funció.

En aquest sentit, s'ha d'assenyalar que l'article 63.1 de la Llei 29/2006, de 26 de juliol, de garanties i ús racional dels medicaments i productes sanitaris, estableix que les persones físiques o jurídiques que es dediquin a la fabricació de medicaments o a qualsevol dels processos que aquesta pugui comprendre, fins i tot els de fraccionament, condicionament i presentació per a la venda, han d'estar autoritzades prèviament per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris. Aquesta autorització és necessària així mateix per a la importació i comercialització de medicaments i fins i tot per al cas que el medicament es fabriqui exclusivament per ser exportat. Per la seva banda, el 63.2.c) comprèn com un dels requisits per obtenir l'autorització disposar d'un director tècnic responsable.

Finalment, en relació amb els requisits per tenir la responsabilitat de director tècnic d'un laboratori farmacèutic, es modifiquen en aquest Reial decret els requisits de titulació i qualificació amb la finalitat de reflectir escrupolosament el que preveuen les directives esmentades més amunt.

En virtut d'això, a proposta de les ministres de Sanitat i Política Social, i de Medi Ambient, i Medi Rural i Marí, amb l'aprovació prèvia de la vicepresidenta primera del Govern i ministra de la Presidència, d'acord amb el Consell d'Estat i amb la deliberació prèvia del Consell de Ministres en la reunió del dia 25 de juny de 2010,

DISPOSO:

CAPÍTOL I

## Disposicions generals

Article 1. *Objecte i àmbit d'aplicació.*

1. Aquest Reial decret té per objecte regular:
  - a) La fabricació i importació dels medicaments d'ús humà, dels medicaments d'ús veterinari i dels medicaments en investigació.
  - b) La fabricació de principis actius.
  - c) Les normes de fabricació correcta.
  - d) L'autorització dels laboratoris farmacèutics.
  - e) L'autorització dels laboratoris titulars de l'autorització de comercialització de medicaments.
  - f) El Registre de laboratoris farmacèutics.
  - g) La inspecció, presa de mostres i problemes de qualitat.
  - h) El comerç exterior de medicaments i l'enviament de medicaments autoritzats a Espanya a altres estats membres, sense perjudici de la normativa duanera aplicable.
2. Aquest Reial decret és aplicable a:
  - a) Les persones físiques o jurídiques que fabriquen de forma industrial medicaments d'ús humà, medicaments d'ús veterinari o medicaments en investigació.

b) Les persones físiques o jurídiques que realitzin les anàlisis qualitatives i quantitatives preceptives per a la importació de medicaments o medicaments en investigació.

c) Els fabricants de principis actius utilitzats com a primeres matèries en la fabricació de medicaments, l'activitat dels quals consisteix en la fabricació completa o parcial o la importació d'un principi actiu utilitzat com a primera matèria, així com els processos de fraccionament, condicionament i presentació previs a la seva incorporació en un medicament, inclosos el recondicionament i reetiquetatge.

d) Les persones físiques o jurídiques que tinguin la titularitat de l'autorització de comercialització de medicaments i que disposin d'instal·lacions per al seu emmagatzematge a Espanya.

3. No obstant el que estableixen els punts anteriors, no s'exigeix autorització com a fabricant de medicaments en el cas de l'elaboració de fórmules magistrals i preparats oficials realitzats únicament amb vista a la dispensació per farmacèutics en una oficina de farmàcia o servei farmacèutic autoritzat, ni per a les preparacions, fraccionament i canvis de condicionament o de presentació de medicaments que realitzin les oficines de farmàcia o els serveis de farmàcia en l'àmbit de les seves funcions, si bé és necessari el compliment dels requisits previstos en aquest sentit a la Llei 29/2006, de 26 de juliol, de garanties i ús racional de medicaments i productes sanitaris. Així mateix, no s'exigeix autorització com a fabricant de medicaments per a l'elaboració d'autovacunes d'ús veterinari.

4. Sense perjudici de l'exigència de normes de qualitat específiques, els centres als quals fa referència l'article 3.2 a) del Reial decret 1345/2007, d'11 d'octubre, pel qual es regula el procediment d'autorització, registre i condicions de dispensació dels medicaments d'ús humà fabricats industrialment, no cal que disposin d'autorització com a fabricant de medicaments.

## Article 2. *Definicions.*

Als efectes de la present disposició s'entén per:

1. Condicionament: totes les operacions, inclosos l'envasament i l'etiquetatge, a què s'ha de sotmetre un producte a granel per convertir-se en producte acabat.

2. Director tècnic: denominat en la normativa europea persona qualificada, és el màxim garant sanitari de la qualitat dels medicaments, que ha de reunir les condicions de qualificació i té les responsabilitats i obligacions que estableix aquesta norma.

3. Exportació: la sortida de medicaments, principis actius o medicaments en investigació a tercers països, sense perjudici de la normativa específica d'aquells medicaments el comerç intracomunitari dels quals està sotmès a autoritzacions d'exportació.

4. Fabricació: totes les operacions d'adquisició de materials i productes, producció, control de qualitat, alliberament, emmagatzematge, distribució de medicaments i els controls corresponents a les operacions esmentades.

5. Garantia de qualitat farmacèutica: conjunt de mesures adoptades amb l'objectiu d'assegurar que els medicaments i els medicaments en investigació siguin de la qualitat requerida per a l'ús al qual estan destinats.

6. Importació: entrada de qualsevol medicament, principi actiu o medicament en investigació, procedent de tercers països, sense perjudici de la normativa específica d'aquells medicaments el comerç intracomunitari dels quals està sotmès a autoritzacions d'importació.

7. Laboratori farmacèutic fabricant: denominat en la normativa europea fabricant, o titular de l'autorització de fabricació, és la persona física o jurídica que es dedica a la fabricació de medicaments o medicaments en investigació.

8. Laboratori farmacèutic importador: denominat en la normativa europea importador, o titular de l'autorització d'importació, és la persona física o jurídica que es dedica a la realització de les anàlisis qualitatives i quantitatives preceptives per a la importació de medicaments procedents de tercers països.

9. Laboratori titular de l'autorització de comercialització: és la persona física o jurídica responsable de la comercialització del medicament, per al qual ha obtingut l'autorització de

comercialització preceptiva, i que disposa a Espanya d'instal·lacions, pròpies o contractades, per emmagatzemar i distribuir els seus medicaments.

10. Normes de fabricació correcta: la part de la garantia de qualitat que assegura que els medicaments són elaborats i controlats d'acord amb les normes de qualitat apropiades per a l'ús al qual estan destinats.

11. Planta de fabricació: cada una de les instal·lacions on un laboratori farmacèutic fabricant o importador exerceix les seves activitats de fabricació i/o control.

### Article 3. *Incompatibilitats.*

1. Sense perjudici de les incompatibilitats establertes per a l'exercici d'activitats públiques, la prestació de serveis en els laboratoris farmacèutics, o l'existència de qualsevol classe d'interessos econòmics directes en la fabricació, elaboració, distribució i comercialització dels medicaments, és incompatible amb l'exercici clínic de la medicina, odontologia, veterinària i altres professions sanitàries amb facultat per prescriure o indicar la dispensació dels medicaments.

2. Sense perjudici de les incompatibilitats establertes per a l'exercici d'activitats públiques, l'exercici professional del farmacèutic en una oficina de farmàcia o en un servei de farmàcia hospitalària i altres estructures assistencials és incompatible amb qualsevol classe d'interessos econòmics directes dels laboratoris farmacèutics.

### Article 4. *Presentació telemàtica de les sol·licituds.*

Les sol·licituds que preveu el present Reial decret s'han de presentar per una via o mitjà telemàtic a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, de conformitat amb el que preveu l'article 27.6 de la Llei 11/2007, de 22 de juny, d'accés electrònic dels ciutadans als serveis públics, llevat que es justifiqui que no es té garantit l'accés i disponibilitat dels mitjans tecnològics necessaris.

## CAPÍTOL II

### **Fabricació i importació de medicaments i medicaments en investigació**

#### *Secció 1a Procediment d'autorització*

### Article 5. *Autorització.*

1. Les persones físiques o jurídiques que es dediquin a la fabricació de medicaments o medicaments en investigació o a qualsevol dels processos que aquesta pugui comprendre, fins i tot els de fraccionament, condicionament i presentació per a la venda, tenen la consideració de laboratoris farmacèutics fabricants, i han de ser autoritzats prèviament per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris. Aquesta autorització també és necessària fins i tot en el cas que el medicament es fabriqui exclusivament per ser exportat.

2. No obstant el que estableix l'apartat anterior, no s'exigeix l'autorització de fabricació per al reetiquetatge del preu dels medicaments, realitzat de forma excepcional, pel titular de l'autorització de comercialització.

3. L'autorització, esmentada a l'apartat 1, s'exigeix igualment per als laboratoris farmacèutics importadors, que realitzen les anàlisis preceptives per a la importació de medicaments o medicaments en investigació procedents de tercers països. Amb aquest fi, les disposicions incloses en aquest Reial decret s'apliquen a aquesta activitat d'importació de la mateixa manera que es fa a la fabricació de medicaments.

4. L'autorització corresponent a les activitats de fabricació i/o importació ha d'anar precedida per una avaluació, que ha d'incloure una inspecció realitzada per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, l'objecte de la qual és la verificació que la informació facilitada en virtut de l'article 6 és exacta.



*Article 6. Requisits del sol·licitant d'una autorització de laboratori farmacèutic fabricant i/o importador.*

Per obtenir l'autorització de laboratori farmacèutic fabricant o importador, el sol·licitant ha de complir els requisits següents:

- a) Especificar els medicaments i les formes farmacèutiques que hagin de fabricar o importar, així com el lloc, l'establiment o el laboratori de la seva fabricació o control.
- b) Disposar de locals, equips tècnics i de control, adequats i suficients, per a l'activitat que pretén realitzar, i respondre a les exigències legals, tant des del punt de vista de fabricació i del control, com de la conservació dels medicaments.
- c) Disposar d'un director tècnic responsable, un responsable de fabricació i un responsable de control de qualitat, amb la suficient qualificació. No obstant això, en els laboratoris que fabriquin petites quantitats o productes simples, la funció de control de qualitat pot ser atribuïda al director tècnic, si bé la responsabilitat de fabricació ha de correspondre a una persona diferent.

*Article 7. Sol·licitud d'autorització.*

1. Les sol·licituds d'autorització com a laboratori farmacèutic fabricant i/o importador de medicaments s'han de presentar en els termes que preveu l'article 4, a través de l'aplicació informàtica establerta, a aquest efecte, per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

2. La documentació s'ha de presentar, almenys, en castellà. No obstant això, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris pot establir que una o diverses parts de la documentació científicotècnica es pugui presentar en un altre idioma.

3. La sol·licitud d'autorització de laboratori farmacèutic fabricant o importador ha d'anar acompanyada de la informació i documentació següents:

- a) Nom o raó social del sol·licitant i domicili o seu social, NIF o CIF, i, en el cas que es tracti d'una persona jurídica, certificació d'inscripció en el Registre Mercantil; s'ha de recollir en l'objecte social l'activitat que es pretén realitzar.
- b) Nom del representant legal i acreditació de la representació.
- c) Memòria tècnica en la qual es justifiqui el compliment dels requisits detallats a l'article 6, de conformitat amb la guia publicada per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, d'acord amb els documents de consens internacional sobre el contingut de la memòria.
- d) Proposta de director/s tècnic/s, acompanyada dels documents que es detallen a l'article 19.1.
- e) Justificant del pagament de les taxes corresponents, establertes a l'article 111 de la Llei 29/2006, de 26 de juliol.

*Article 8. Admissió a tràmit.*

1. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, després de rebre la documentació i en un termini màxim de deu dies, ha de verificar que la sol·licitud reuneixi els requisits previstos i n'ha de notificar al sol·licitant l'admissió a tràmit.

2. En cas que la sol·licitud no reuneixi els requisits establerts, s'ha de requerir a l'interessat que la solucioni en un termini de deu dies, amb la indicació que, si no ho fa, es considera que ha desistit de la petició d'acord amb el que disposa l'article 71.1 de la Llei 30/1992, de 26 de novembre, de règim jurídic de les administracions públiques i del procediment administratiu comú, prèvia resolució en què es declari aquesta circumstància, amb indicació dels fets produïts i les normes aplicables.

*Article 9. Avaluació de l'expedient, tràmit d'audiència i resolució.*

1. Admesa a tràmit la sol·licitud, s'ha de procedir a l'avaluació de l'expedient. A aquest efecte, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris pot requerir documentació

complementària o aclariments al sol·licitant sobre qualsevol aspecte objecte de la sol·licitud; s'estableix un termini d'un mes per a la presentació de la informació addicional, i queda suspès el termini per notificar la resolució fins que es rebin les dades requerides o transcorri el termini atorgat.

2. Avaluada la documentació presentada en la sol·licitud, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de realitzar la inspecció preceptiva a les instal·lacions corresponents per comprovar el compliment del que disposen els articles 6 i 7.

3. En cas que el resultat de l'avaluació sigui desfavorable, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de notificar al sol·licitant els motius pels quals no és procedent l'autorització sol·licitada, a fi que, en un termini de quinze dies, pugui efectuar les al·legacions i presentar la documentació que consideri oportú.

4. Quan els resultats de l'avaluació siguin favorables, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha d'emetre la resolució d'autorització, que s'ha de comunicar de forma immediata a les comunitats autònomes per qualsevol dels mitjans admesos en dret, inclosos els electrònics.

5. Finalitzada la instrucció del procediment, s'ha de dictar resolució motivada que s'ha de notificar a l'interessat, amb expressió dels recursos que siguin procedents d'acord amb el que preveu la normativa vigent.

6. El termini màxim per a la notificació de la resolució del procediment d'autorització d'un laboratori farmacèutic fabricant i/o importador és de noranta dies, a partir de la data de recepció de la sol·licitud per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

#### Article 10. *Contingut de l'autorització.*

1. L'autorització ha de recollir les dades d'instal·lacions, activitat, formes farmacèutiques i directors tècnics.

2. L'autorització de laboratori farmacèutic fabricant o importador s'ha de concedir d'acord amb l'estat dels coneixements científics i tècnics generalment acceptats en el moment de la resolució.

3. El document d'autorització d'un laboratori farmacèutic fabricant o importador s'ha d'ajustar al format harmonitzat, de conformitat amb els procediments comunitaris.

#### *Secció 2a Modificacions de l'autorització*

#### Article 11. *Procediment per a la modificació de les autoritzacions.*

1. La modificació dels requisits que estableix l'article 6, inclosos en la seva autorització com a laboratori farmacèutic fabricant i/o importador, està subjecta a l'autorització prèvia per part de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, i s'ha de presentar en els termes que preveu l'article 4, a través de l'aplicació informàtica establerta, a aquest efecte, per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

No obstant això, no estan sotmesos a autorització els canvis administratius referents a les dades del laboratori, com ara, entre altres de possibles, els canvis en el nom o raó social del sol·licitant i el domicili o seu social, però és necessària la comunicació a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, amb la finalitat d'emetre una nova autorització actualitzada.

2. En cas que la sol·licitud no reuneixi els requisits establerts, s'ha de requerir a l'interessat que la solucioni en un termini de deu dies, amb la indicació que, si no ho fa, es considera que ha desistit de la petició d'acord amb el que disposa l'article 71.1 de la Llei 30/1992, de 26 de novembre, prèvia resolució en què es declari aquesta circumstància, amb indicació dels fets produïts i les normes aplicables.

3. Admesa a tràmit la sol·licitud, s'ha de procedir a l'avaluació de l'expedient. A aquest efecte, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris pot requerir documentació complementària o aclariments al sol·licitant sobre qualsevol aspecte objecte de la sol·licitud. S'estableix un termini d'un mes per a la presentació de la informació addicional, i queda suspès el termini per notificar la resolució fins que es rebin les dades requerides o transcorri el termini atorgat.

4. La modificació de l'autorització ha d'anar precedida per una avaluació, que pot incloure una inspecció realitzada per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, l'objecte de la qual és la verificació que el sol·licitant disposa dels mitjans personals i materials adequats i establerts per garantir la qualitat farmacèutica en cada una de les operacions objecte de la sol·licitud.

5. En cas que el resultat de l'avaluació sigui desfavorable, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de notificar al sol·licitant els motius pels quals no és procedent l'autorització de la modificació sol·licitada, per tal que, en un termini de quinze dies, pugui efectuar les al·legacions i presentar la documentació que consideri oportú.

6. Quan els resultats de l'avaluació siguin favorables, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha d'emetre la resolució d'autorització corresponent, que s'ha de comunicar de forma immediata a les comunitats autònomes per qualsevol dels mitjans admesos en dret, inclosos els electrònics.

7. Finalitzada la instrucció del procediment, s'ha de dictar resolució motivada que s'ha de notificar a l'interessat, amb expressió dels recursos que siguin procedents d'acord amb el que preveu la normativa vigent.

8. El termini per a la notificació de la resolució dels procediments de modificació de l'autorització és de trenta dies a partir de la data de recepció de la sol·licitud per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, que excepcionalment pot ser prorrogat fins a noranta dies.

9. Les modificacions en el càrrec de director tècnic han de seguir el procediment que preveu l'article 19.

### *Secció 3a Procediment per a la suspensió i revocació de l'autorització, i mesures cautelars*

#### *Article 12. Suspensió i revocació de l'autorització.*

L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris pot acordar la suspensió o revocació, total o parcial, de l'autorització d'un laboratori farmacèutic fabricant i/o importador quan deixi de reunir els requisits que estableix el present Reial decret que es van tenir en compte per atorgar l'autorització.

#### *Article 13. Procediment de suspensió o revocació de l'autorització.*

1. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris pot suspendre o revocar, d'ofici o a instància de part, l'autorització d'un laboratori farmacèutic i/o importador.

2. Quan el procediment sigui iniciat d'ofici, s'ha d'emetre acord d'iniciació concedint audiència a l'interessat.

3. Quan el procediment sigui iniciat a petició de l'interessat, i en cas que la sol·licitud no reuneixi els requisits establerts, s'ha de requerir a l'interessat que la solucioni en un termini de deu dies, amb la indicació que, si no ho fa, es considera que ha desistit de la petició d'acord amb el que disposa l'article 71.1 de la Llei 30/1992, de 26 de novembre, prèvia resolució en què es declari aquesta circumstància, amb indicació dels fets produïts i les normes aplicables. Si la sol·licitud no presenta deficiències o aquestes han estat reparades, ha de ser admesa a tràmit i notificada a l'interessat. Concloua la instrucció del procediment, s'ha de concedir audiència a l'interessat.

4. En els dos supòsits, el termini màxim per a la notificació de la resolució del procediment de suspensió o revocació de l'autorització de laboratori farmacèutic fabricant i/o importador és de sis mesos, a comptar de la data de l'acord d'iniciació o de presentació de la sol·licitud. En cas que s'acordi la suspensió o revocació de l'autorització, el laboratori afectat ha de cessar en l'exercici de les seves activitats des de la data en què li sigui notificada la resolució. L'Agència ha d'informar, de forma immediata, les comunitats autònomes sobre aquestes suspensions i revocacions per qualsevol dels mitjans admesos en dret, inclosos els electrònics.



## Article 14. *Mesures cautelars.*

1. En cas que existeixi o se sospiti raonablement de l'existència d'un risc imminent i greu per a la salut, les autoritats sanitàries poden adoptar les mesures cautelars següents, de conformitat amb el que disposa l'article 99 de la Llei 29/2006, de 26 de juliol:

- a) La posada en quarantena i retirada del mercat de medicaments.
- b) La suspensió d'activitats.

2. L'autoritat sanitària que adopti alguna de les mesures cautelars ho ha de comunicar immediatament a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, a fi que aquesta doni a conèixer als serveis sanitaris, entitats responsables o públic general l'adopció de les mesures esmentades.

3. La durada de les mesures cautelars, sense perjudici de les pròrrogues successives acordades per resolucions motivades, no ha d'excedir el que exigeixi la situació de risc imminent i greu.

4. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, dins el termini de vigència de les mesures cautelars, ha d'acordar la iniciació del procediment de suspensió o del procediment de revocació, previstos a l'article 13, i pronunciar-se sobre la confirmació, modificació o aixecament d'aquestes.

## *Secció 4a Obligacions del titular de l'autorització de laboratori farmacèutic fabricant o importador*

## Article 15. *Obligacions generals.*

1. El titular de l'autorització de laboratori farmacèutic fabricant o importador està obligat, almenys, a:

- a) Disposar del personal suficient i amb la qualificació tècnica necessària per garantir la qualitat dels medicaments fabricats o importats i l'execució dels controls que siguin procedents.
- b) Subministrar els medicaments d'acord amb la legislació vigent.
- c) Obtenir l'autorització preceptiva per realitzar tota modificació que desitgi de l'autorització de fabricació o importació, d'acord amb el que estableix l'article 11 d'aquest Reial decret.
- d) Permetre, en tot moment, a les autoritats competents l'accés per realitzar inspeccions als locals, arxius i documents.
- e) Permetre que el director tècnic pugui complir les seves funcions, posant a la seva disposició tots els mitjans necessaris.
- f) Respondre de les obligacions que els siguin exigibles durant el temps de la seva activitat, fins i tot en cas de suspensió d'aquesta, i durant els cinc anys posteriors a la seva clausura.
- g) Complir els principis i les directrius de les normes de fabricació correcta i utilitzar com a primeres matèries només principis actius, fabricats de conformitat amb les directrius detallades de les normes de fabricació correcta de substàncies actives.
- h) Disposar d'una memòria tècnica actualitzada, el contingut de la qual s'ha d'ajustar a la guia que a aquest efecte publiqui l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, que reflecteixi tant la política del sistema de qualitat i les activitats de garantia de qualitat de l'empresa, com les operacions de fabricació i/o control que es realitzen a les plantes.
- i) Vetllar perquè totes les operacions d'elaboració de medicaments, subjectes a una autorització de comercialització, es portin a terme de conformitat amb aquesta autorització.
- j) Per als medicaments en investigació, assegurar que les operacions de fabricació es portin a terme de conformitat amb el protocol autoritzat per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, i d'acord amb el que estableix el Reial decret 223/2004,

de 6 de febrer, pel qual es regulen els assajos clínics amb medicaments, i el Reial decret 109/1995, de 27 de gener, sobre medicaments veterinaris.

k) En cas de realitzar tasques de distribució han de complir la normativa que sobre aquesta matèria els sigui aplicable.

l) Comunicar la suspensió o cessament de les seves activitats.

2. Els titulars d'autoritzacions de fabricació de medicaments veterinaris, a més de les obligacions que estableix l'apartat anterior, han de portar registres detallats de tots els medicaments veterinaris que hagin subministrat, incloses les mostres.

Aquests registres, que han d'estar a disposició de les autoritats competents almenys durant tres anys, han d'incloure, com a mínim, les dades següents respecte a cada transacció, independentment del fet que sigui retribuïda o no: data, denominació del medicament veterinari, quantitat subministrada, nom i adreça del destinatari i número del lot.

#### Secció 5a Director tècnic

##### Article 16. *Director tècnic.*

1. Cada planta de fabricació ha de tenir un director tècnic.

2. En el cas dels laboratoris farmacèutics que tinguin diverses plantes de fabricació, el titular de l'autorització de laboratori farmacèutic n'ha de designar un, d'entre els directors tècnics de les plantes, a l'efecte d'interlocució amb les autoritats sanitàries.

3. Quan el laboratori disposi d'instal·lacions d'emmagatzematge de medicaments en ubicacions diferents de les de les plantes de fabricació, el director tècnic ha de disposar de l'assistència d'un tècnic responsable a cada un dels magatzems, que ha de tenir la qualificació que estableix l'article 17.1 i 2.

4. El titular de l'autorització de fabricació ha de disposar, en cada planta de fabricació, d'un director tècnic de forma permanent i contínua.

5. El laboratori ha de disposar, almenys, d'un director tècnic suplent per cada director tècnic titular, que l'ha de substituir en cas d'absència temporal, i al qual li són aplicables els mateixos requisits de qualificació i obligacions que al director tècnic titular.

##### Article 17. *Qualificació del director tècnic.*

1. El director tècnic ha de tenir un diploma, un certificat o un altre títol que acrediti un cicle de formació universitària –o un cicle de formació equivalent– que tingui una durada mínima de quatre anys d'ensenyament teòric i pràctic en una de les especialitats científiques següents: farmàcia, medicina, veterinària, química, química i tecnologia farmacèutiques, biologia.

No obstant això, la durada mínima del cicle de formació universitària pot ser de tres anys i mig quan el cicle vagi seguit per un període de formació teòrica i pràctica d'una durada mínima d'un any, i que inclogui un període de pràctiques d'almenys sis mesos en una farmàcia oberta al públic, i sigui sancionat per un examen de nivell universitari.

2. El cicle de formació ha de contenir un ensenyament teòric i pràctic que pot versar almenys sobre les assignatures bàsiques següents:

- física experimental,
- química general i inorgànica,
- química orgànica,
- química analítica,
- química farmacèutica, incloent l'anàlisi de medicaments,
- bioquímica general i aplicada (mèdica),
- fisiologia,
- microbiologia,
- farmacologia,
- tecnologia farmacèutica,

- toxicologia,
- farmacognòsia (estudi de la composició i efectes de les substàncies actives naturals d'origen vegetal o animal).

En la mesura que alguns diplomes, certificats o altres títols indicats en el primer paràgraf no respectin els criteris que estableix el present apartat, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris s'ha d'assegurar que l'interessat hagi donat prova de coneixements satisfactoris en l'àmbit de les assignatures en qüestió.

3. El director tècnic ha d'haver exercit, durant almenys dos anys i en una o diverses empreses que hagin obtingut una autorització de fabricació, d'activitats d'anàlisi qualitativa de medicaments, d'anàlisi quantitativa de substàncies actives, així com de proves i verificacions necessàries per assegurar la qualitat dels medicaments.

La durada de l'experiència pràctica es pot disminuir en un any quan el cicle de formació universitària tingui una durada d'almenys cinc anys, i en un any i mig quan el cicle de formació tingui una durada mínima de sis anys.

4. Quan es disposi d'instal·lacions radioactives, el director tècnic ha de tenir, a més, llicència de supervisor de les esmentades instal·lacions.

#### Article 18. *Responsabilitats del director tècnic.*

1. El director tècnic és el responsable que:

a) En el cas de medicaments fabricats a Espanya, cada lot de medicaments hagi estat fabricat i controlat d'acord amb la legislació vigent i en l'observança de les exigències requerides per a l'autorització de comercialització.

b) En el cas dels medicaments procedents de tercers països, encara que hagin estat fabricats a la Unió Europea, que cada lot de fabricació importat hagi estat objecte, en un Estat membre, d'una anàlisi qualitativa completa, d'una anàlisi quantitativa, almenys, de tots els principis actius i de totes les altres proves o verificacions necessàries per garantir la qualitat dels medicaments, en observança de les exigències requerides per a l'autorització de comercialització.

Els lots de medicaments controlats en un Estat membre, als quals es refereixen les lletres a) i b), queden exceptuats dels controls quan es comercialitzin a Espanya, si bé han d'anar acompanyats de les actes de control signades pel director tècnic.

c) En el cas de medicaments importats des de tercers països amb els quals la Unió Europea hagi adoptat disposicions adequades que garanteixin que el fabricant del medicament aplica normes de fabricació correcta, almenys equivalents a les establertes per la Unió Europea, el director tècnic de l'importador s'ha d'assegurar que s'han efectuat en el país exportador els controls que esmenta la lletra b), i queda dispensat de realitzar-los.

2. En tots els casos, i en particular abans de l'alliberament al mercat dels medicaments, el director tècnic ha de certificar que cada lot de fabricació respon a les disposicions del present article, en un registre o document equivalent previst; el registre o document equivalent s'ha de tenir al dia, a mesura que es vagin efectuant les operacions, i estar a disposició de l'autoritat sanitària competent durant un període de cinc anys, com a mínim.

3. El director tècnic ha d'auxiliar les autoritats inspectores en l'exercici de les seves funcions i ha de ser l'interlocutor, per part del laboratori, davant les autoritats sanitàries competents per als aspectes que recull aquest Reial decret.

#### Article 19. *Designació del director tècnic.*

1. La designació de director tècnic s'ha de notificar a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, signada pel representant legal del laboratori i el director tècnic proposat, acompanyada dels documents següents:

a) Certificacions acadèmiques que acreditin que el director tècnic proposat reuneix les condicions que estableix l'article 17.

- b) Documentació que acrediti que el director tècnic proposat té l'experiència adquirida, d'acord amb el que disposa l'apartat 3 de l'article 17.3.
- c) Declaració, del director tècnic proposat, de no incórrer en les incompatibilitats legalment establertes.
- d) Acreditació de la relació laboral entre el laboratori i el director tècnic proposat.

2. Una vegada notificada la designació de director tècnic i en el cas que aquesta no reuneixi els requisits establerts, s'ha de requerir a l'interessat que la solucioni o adjunti els documents exigits en un termini de deu dies, amb la indicació que, si no ho fa, es considera que ha desistit de la petició d'acord amb el que disposa l'article 71.1 de la Llei 30/1992, de 26 de novembre, prèvia resolució en què es declari aquesta circumstància, amb indicació dels fets produïts i les normes aplicables.

3. Si, després de l'avaluació de la documentació presentada, es comprova que la designació notificada no compleix les disposicions que li són aplicables, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de notificar a l'interessat la resolució corresponent amb indicació dels motius pels quals no és procedent el nomenament proposat per al càrrec de director tècnic, per tal que, en un termini de quinze dies, pugui efectuar les al·legacions i presentar la documentació que consideri oportú.

4. Quan el resultat de l'avaluació sigui favorable, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de procedir a incloure el nomenament en el contingut de l'autorització del laboratori, emesa d'acord amb l'article 10. Aquest nomenament s'ha de posar en coneixement de les comunitats autònomes, de forma immediata i per qualsevol dels mitjans admesos en dret, inclosos els electrònics.

5. Per a la notificació de la designació del director tècnic suplent, s'ha de seguir el procediment que estableix aquest article.

#### Article 20. *Vacant i substitució del director tècnic.*

1. Quan quedi vacant el càrrec de director tècnic, se n'ha d'informar immediatament l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, i comunicar el cessament i la substitució temporal per un director tècnic suplent. L'Agència n'ha d'informar, de forma immediata, l'autoritat competent de la comunitat autònoma on estigui ubicat el laboratori per qualsevol dels mitjans admesos en dret, inclosos els electrònics.

2. La substitució temporal del director tècnic titular no pot excedir el termini màxim de quatre mesos a partir de la data en què es produeixi la vacant, i s'ha de tramitar la designació d'un titular definitiu d'acord amb el que estableix l'article 19.

#### *Secció 6a Fabricació per tercers*

#### Article 21. *Autorització.*

1. La realització, en casos justificats, de determinades fases de la fabricació o bé determinats controls per tercers requereix autorització per part de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, que ha de verificar el compliment dels requisits que estableix l'article 67 de la Llei 29/2006, de 26 de juliol, i la capacitat dels tercers de complir les especificacions autoritzades, en cada cas, per al medicament.

2. L'autorització a què es refereix l'apartat anterior, quan suposi la participació permanent del tercer en una fase de la fabricació o control, s'ha de concedir conjuntament amb l'autorització del medicament. Tota modificació en les condicions autoritzades que afectin la intervenció de tercers en la fabricació o control dels medicaments es regeix pel que disposa el capítol VI del Reial decret 1345/2007, d'11 d'octubre, pel qual es regula el procediment d'autorització, registre i condicions de dispensació dels medicaments d'ús humà fabricats industrialment, i pel capítol VI del Reial decret 1246/2008, de 18 de juliol, pel qual es regula el procediment d'autorització, registre i farmacovigilància dels medicaments veterinaris fabricats industrialment.

3. No és necessari sol·licitar la modificació de les autoritzacions de comercialització dels medicaments per a la intervenció d'un tercer, de forma transitòria, en operacions de

fabricació o control amb caràcter excepcional i per un període màxim de sis mesos, a petició motivada del titular de l'autorització de comercialització del medicament, si bé és preceptiva l'autorització prèvia de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris. L'autorització pot ser renovable a petició motivada del titular de l'autorització de comercialització del medicament.

## Article 22. *Procediment d'autorització.*

1. En el cas que descriu l'article 21.3, la sol·licitud d'autorització de fabricació o control per tercers s'ha de presentar d'acord amb el procediment telemàtic establert per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, i s'hi han d'especificar els medicaments, les formes farmacèutiques i les operacions que s'hagin de realitzar, i designar els laboratoris que hagin de participar en les operacions esmentades.

2. A la sol·licitud, s'hi ha d'adjuntar el contracte i la documentació necessària per acreditar que les dues parts tenen les autoritzacions pertinents per a l'exercici de les seves activitats. El contracte ha de:

a) Precisar les fases de fabricació o anàlisi acordades, així com qualsevol acord tècnic relacionat amb l'objecte del contracte, i delimitar les comeses de cada part.

b) Estar signat pels directors tècnics de les parts, en els aspectes tècnics del contracte.

c) Fer constar la forma en què el director tècnic del laboratori farmacèutic fabricant i/o importador ha de portar a terme les seves responsabilitats en l'alliberament de cada lot.

3. En cas que la sol·licitud no reuneixi els requisits establerts, s'ha de requerir a l'interessat que la solucioni en un termini de deu dies, amb la indicació que, si no ho fa, es considera que ha desistit de la petició d'acord amb el que disposa l'article 71.1 de la Llei 30/1992, de 26 de novembre, prèvia resolució en què es declari aquesta circumstància, amb la indicació dels fets produïts i les normes aplicables.

4. Admesa a tràmit la sol·licitud, en cas que el resultat de l'avaluació sigui desfavorable, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de notificar al sol·licitant els motius pels quals no és procedent l'autorització sol·licitada, per tal que, en un termini de quinze dies, pugui efectuar les al·legacions i presentar la documentació que consideri oportú.

5. Finalitzada la instrucció del procediment, s'ha de dictar resolució motivada que s'ha de notificar a l'interessat, amb l'expressió dels recursos que contra aquesta siguin procedents, en el termini màxim de trenta dies des de la data de recepció de la sol·licitud per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

6. El tercer no pot subcontractar cap part dels treballs que li hagin estat confiats en virtut del contracte, sense l'autorització escrita de l'altra part contractant, i queda sotmès al règim d'inspeccions que regula el capítol VII.

7. Les parts han de vetllar per l'aplicació de les normes de fabricació correcta.

## CAPÍTOL III

### Fabricació de principis actius

#### Article 23. *Principis generals.*

1. La fabricació, total o parcial, així com la importació de principis actius utilitzats com a primeres matèries de medicaments s'ha de realitzar d'acord amb les normes de fabricació correcta, publicades pel Ministeri de Sanitat i Política Social.

2. Les entitats fabricants de principis actius no requereixen autorització com a laboratori farmacèutic fabricant i/o importador, i per tant no els són aplicables les inspeccions de seguiment rutinari de normes de fabricació correcta, amb excepció de les activitats de fabricació o importació de principis actius estèrils o d'origen biològic, per a les quals s'ha de disposar de l'autorització corresponent com a laboratori farmacèutic.



Article 24. *Obligacions dels laboratoris farmacèutics en relació amb els principis actius.*

1. Els laboratoris farmacèutics fabricants o importadors tenen l'obligació de:

a) Assegurar el compliment de les normes de fabricació correcta per part dels fabricants dels principis actius que utilitzin en la fabricació dels medicaments. Amb aquesta finalitat, s'han d'auditar a intervals regulars, com a màxim cada tres anys, els fabricants de principis actius utilitzats com a materials de partida, per confirmar que compleixen els requisits de les normes de fabricació correcta de primeres matèries. En les auditories s'han de tenir en compte els principis del sistema de gestió de riscos.

b) Documentar la cadena de subministrament de cada material de partida.

c) El director tècnic, per a cada principi actiu, ha d'emetre una declaració que digui que aquest es fabrica d'acord amb els principis de les normes de fabricació correcta de primeres matèries, de conformitat amb el coneixement adquirit mitjançant la realització d'auditories.

2. En el cas dels laboratoris farmacèutics importadors, l'auditoria que preveu l'apartat 1 a) pot ser delegada en el fabricant del medicament ubicat en un tercer país, sempre que quedin establertes les responsabilitats de cada part en un contracte, d'acord amb el que estableix l'article 22.2.

Article 25. *Declaració anual d'activitats i registre d'empreses fabricants o importadores de principis actius.*

1. Les empreses fabricants o importadores de principis actius i excipients estan obligades a efectuar, anualment, una declaració de les seves activitats a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris. La declaració s'ha de realitzar per via telemàtica, emplenant el qüestionari establert a aquest efecte.

2. S'ha de mantenir un registre d'empreses fabricants o importadores de principis actius i excipients, en el qual s'han d'inscriure les empreses que remetin la declaració anual d'activitats. Aquest registre ha de ser accessible a les autoritats competents de les comunitats autònomes.

3. Els laboratoris fabricants o importadors de principis actius estèrils o d'origen biològic estan exempts d'efectuar aquesta declaració anual, ja que aquesta activitat es recull en la seva autorització de laboratori.

## CAPÍTOL IV

### Normes de fabricació correcta

Article 26. *Compliment de les normes de fabricació correcta.*

1. Els laboratoris farmacèutics fabricants i/o importadors han de vetllar perquè totes les operacions de fabricació i/o control de medicaments es portin a terme de conformitat amb les normes de fabricació correcta, així com amb les condicions de les autoritzacions de comercialització. Aquestes obligacions són aplicables així mateix a la fabricació i/o importació dels medicaments destinats exclusivament a l'exportació.

2. Per als medicaments i medicaments en investigació d'ús humà importats, els laboratoris farmacèutics importadors s'han d'assegurar que els productes hagin estat elaborats:

a) De conformitat amb normes que siguin, almenys, equivalents a les normes de fabricació correcta establertes per la Unió Europea.

b) Per fabricants degudament autoritzats.

3. La interpretació dels principis i les directrius de les normes de fabricació correcta s'ha d'efectuar d'acord amb la guia detallada de normes de fabricació correcta publicada per la Comissió Europea, traduïda i publicada pel Ministeri de Sanitat i Política Social.

4. Els fabricants de principis actius utilitzats com a primeres matèries de medicaments, així com els fabricants dels excipients que estableixi la Comissió Europea, estan obligats a complir les directrius relatives a primeres matèries, recollides a la part II de la guia detallada de normes de fabricació correcta, així com els annexos que els siguin aplicables.

*Article 27. Actualització de les especificacions autoritzades.*

1. Els laboratoris farmacèutics fabricants i/o importadors de medicaments, així com de medicaments en investigació d'ús humà, han de revisar periòdicament els seus mètodes de fabricació, per tal d'adaptar-los al progrés científic, tècnic i el desenvolupament del medicament en investigació.

2. Quan, com a conseqüència del que disposa l'apartat anterior, sigui necessària la modificació de l'autorització de comercialització d'un medicament, o la modificació de l'autorització d'un assaig clínic, s'han de sol·licitar les modificacions a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, d'acord amb la normativa aplicable.

*Article 28. Sistema de garantia de qualitat.*

1. Els laboratoris farmacèutics fabricants i/o importadors de medicaments han d'establir, i aplicar, un sistema eficaç de garantia de qualitat farmacèutica, en el qual han de participar activament la direcció i el personal dels diferents departaments implicats, d'acord amb el contingut de la guia detallada de normes de fabricació correcta.

2. El volum d'activitat i el tipus d'operacions, que realitzi el laboratori, s'han de tenir en compte per desenvolupar o modificar el sistema de garantia de qualitat. Per a això, s'han d'aplicar els principis d'anàlisi i gestió de riscos més adequats, segons els estàndards científics i tècnics generalment acceptats. S'ha de treballar d'acord amb objectius de millora contínua del sistema de garantia de qualitat, basats en procediments de monitorització i anàlisi de l'eficàcia del sistema. El sistema de garantia de qualitat farmacèutica d'un laboratori ha d'incloure, així mateix, les activitats contractades a tercers.

3. La política de garantia de qualitat ha de quedar recollida en un manual de qualitat, o document similar.

*Article 29. Personal.*

1. Els fabricants i/o importadors han de disposar de personal suficient, competent i amb les qualificacions adequades a totes les seves instal·lacions de fabricació per a aconseguir l'objectiu de garantia de la qualitat farmacèutica.

2. Les tasques del personal directiu i de supervisió, inclòs el personal qualificat, responsable de l'aplicació de les normes de fabricació correcta s'han de definir en la descripció de funcions. Les relacions jeràrquiques s'han de definir en un organigrama. Els organigrames i les descripcions de funcions s'han d'aprovar d'acord amb els procediments interns del fabricant i/o importador.

3. El personal, a què es refereix l'apartat 2, ha de disposar dels poders suficients per realitzar correctament les seves funcions.

4. El personal ha de rebre formació, inicial i permanent, d'eficàcia comprovada, relativa, en particular, a la teoria i aplicació dels conceptes de garantia de la qualitat i de normes de fabricació correcta i, si s'escau, els requisits específics d'elaboració de medicaments en investigació.

5. S'han d'establir, i aplicar, programes d'higiene adaptats a les activitats que es portin a terme. Aquests programes han d'incloure, en particular, procediments relatius a la salut, les pràctiques d'higiene i el vestuari del personal.

*Article 30. Instal·lacions i equips.*

1. Les instal·lacions i equips de fabricació han d'estar situats, dissenyats, construïts, adaptats i mantinguts, per a les operacions previstes.

2. La disposició, el disseny i la utilització de les instal·lacions i equips de fabricació han de permetre reduir al mínim el risc d'error i efectuar una neteja, i un manteniment, eficaços, per tal d'evitar la contaminació, la contaminació encreuada i, en general, qualsevol efecte negatiu per a la qualitat del producte.

3. Les instal·lacions i equips, que s'hagin d'utilitzar en operacions essencials per a la qualitat dels productes, han de ser objecte d'una qualificació i una validació apropiades.

#### Article 31. *Documentació.*

1. Els fabricants i/o importadors han d'establir, i mantenir, un sistema de documentació basat en especificacions, fórmules de fabricació, instruccions d'elaboració i condicionament, procediments i protocols relatius a les diferents operacions d'elaboració que es portin a terme. Els documents han de ser clars, exempts d'errors i actualitzats.

Han d'estar disponibles procediments, prèviament establerts, per a les operacions i les condicions generals d'elaboració, així com els documents específics per a la fabricació de cada lot. Aquest conjunt de documents han de permetre reconstituir el procés de fabricació de cada lot i rastrejar les modificacions introduïdes durant el desenvolupament d'un medicament en investigació.

2. En el cas dels medicaments, la documentació relativa als lots s'ha de conservar, almenys, fins al cap d'un any de la data de caducitat o fins a cinc anys des de la certificació a què es refereix l'article 18.2 del present Reial decret, en funció del període que sigui més llarg.

3. En el cas dels medicaments en investigació, la documentació relativa als lots s'ha de conservar durant els cinc anys següents a la conclusió o interrupció oficial de l'últim assaig clínic en què es va utilitzar el lot.

El promotor de l'assaig clínic o el titular d'una autorització de comercialització, si són persones diferents, és el responsable que els registres es conservin segons el que s'ha establert per a l'autorització de comercialització, de conformitat amb les normes i els protocols analítics, farmacotoxicològics i clínics relatius a la realització de proves de medicaments, en cas que aquests siguin necessaris per a una futura autorització de comercialització.

4. Quan s'utilitzi un sistema de tractament de dades electrònic, fotogràfic o d'un altre tipus, en lloc de la documentació escrita, els fabricants i/o importadors primer han d'obtenir la validació del sistema, i demostrar que les dades estaran adequadament emmagatzemades durant el període previst. Les dades emmagatzemades mitjançant aquests sistemes han de ser fàcilment accessibles, en forma llegible, i s'han de posar a disposició de les autoritats competents quan les sol·licitin. Les dades emmagatzemades en suport electrònic han d'estar protegides mitjançant mètodes com la realització de còpies de seguretat i la transferència a un altre sistema d'emmagatzematge, de forma que no pateixin pèrdues ni danys, i a aquests efectes s'han de portar a terme controls i han de ser accessibles a les autoritats inspectores.

#### Article 32. *Producció.*

1. Les diferents operacions de producció s'han de portar a terme d'acord amb instruccions i procediments prèviament establerts i de conformitat amb les normes de fabricació correcta. S'ha de disposar de recursos adequats i suficients per a la realització de controls durant el procés de fabricació. Les desviacions del procés i els defectes dels productes s'han de documentar i han de ser objecte d'una investigació en profunditat.

2. S'han d'adoptar les mesures tècniques o organitzatives oportunes per evitar contaminacions encreuades i mesclades de productes. En el cas dels medicaments en investigació, s'ha de prestar una atenció especial a la manipulació dels productes durant les operacions d'emascament i després, entenent per emascament l'ocultació deliberada de la identitat d'un medicament en investigació, d'acord amb les instruccions del promotor.

3. En el cas dels medicaments, qualsevol nova fabricació o modificació rellevant d'un procés de fabricació ha de ser validada. Les fases crítiques dels processos de fabricació han de ser revalidades periòdicament.

En el cas dels medicaments en investigació, s'han de validar els processos de fabricació en la seva totalitat, en la mesura que sigui adequat, tenint en compte la fase de desenvolupament del producte. S'han de validar, almenys, les fases crucials del procés, com l'esterilització. Totes les fases de disseny i desenvolupament del procés de fabricació s'han de documentar en la seva totalitat.

#### Article 33. *Control de qualitat.*

1. Els fabricants i/o importadors han d'establir, i mantenir, un sistema de control de la qualitat, que ha d'estar sota la responsabilitat d'una persona que tingui les qualificacions necessàries i sigui independent del procés de producció.

2. Els laboratoris han d'adoptar els sistemes de control de conformitat amb les especificacions autoritzades que, com a mínim, han de comprendre:

a) El control de fabricació final i en procés, que s'ha d'establir en els seus punts clau.

b) El control analític de qualitat, que ha de garantir que tots els exemplars d'un medicament són idèntics en la composició i reuneixen els requisits exigits per les disposicions legals.

3. La unitat de control de qualitat ha de disposar d'un o més laboratoris de control, amb el personal i l'equip adequats per portar a terme les anàlisis i proves necessàries en relació amb les primeres matèries i els materials de condicionament, així com els controls dels productes intermedis i acabats.

4. En el cas dels medicaments, inclosos els importats de tercers països, es pot recórrer a laboratoris contractats, autoritzats d'acord amb els articles 21 i 34 de la present disposició.

En el cas dels medicaments en investigació, el promotor ha de garantir que el laboratori contractat s'ajusta al contingut de l'autorització de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, a què es refereix el capítol IV del Reial decret 223/2004, de 6 de febrer, pel qual es regulen els assajos clínics amb medicaments. En cas d'importació d'aquests medicaments de tercers països, el control analític no és obligatori si s'acredita que s'han complert uns requisits, almenys, equivalents a les normes de fabricació correcta exigides a la Unió Europea.

5. Durant el control definitiu dels medicaments acabats, previ a la venda o distribució, o a la seva utilització en assajos clínics, la unitat de control de qualitat, a més dels resultats analítics, ha de tenir en compte els altres elements indispensables, com les condicions de producció, els resultats dels controls durant el procés, l'examen dels documents de fabricació i la conformitat dels productes amb les seves especificacions, inclòs el condicionament final.

6. S'han de conservar mostres de cada lot dels medicaments acabats almenys durant un any a partir de la data de caducitat, i de les primeres matèries (que no siguin dissolvents, gasos o aigua) durant un mínim de dos anys des de l'alliberament del producte acabat, i han d'estar a disposició de les autoritats inspectores.

Els períodes esmentats es poden escurçar si la seva estabilitat, esmentada en l'especificació pertinent, és inferior al període establert.

Les mostres de referència han de ser de la mida suficient per permetre, almenys, repetir dues anàlisis completes i la conservació s'ha de fer en les condicions necessàries per mantenir-ne l'estabilitat.

7. Per a determinats medicaments fabricats individualment o en petites quantitats, o quan l'emmagatzematge pugui plantejar problemes especials, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris pot autoritzar altres condicions de mostreig i de conservació de les mostres.

En el cas dels medicaments en investigació, s'han de guardar mostres suficients de cada lot dels medicaments formulats a granel i dels principals components del condicionament utilitzats per a cada medicament acabat durant, almenys, dos anys a partir de la data de conclusió o suspensió de l'últim assaig clínic en el qual es va utilitzar el lot. De les dues dates, s'ha d'escollir la que determini el període més llarg.

8. Tota unitat de control de qualitat ha de mantenir protocols de les mostres analitzades, on han de consignar, a més de la individualització detallada i precisa de cada una d'aquestes, el següent:

- a) Els resultats de les anàlisis executades, incloses observacions i dades de cada prova efectuada.
- b) La referència al patró de control aplicat.
- c) Nom i signatura de les persones que hagin efectuat l'anàlisi.
- d) Informe final, datat i signat pel tècnic responsable del departament o del laboratori extern, segons escaigui.

#### Article 34. *Fabricació i anàlisi per contracte.*

Qualsevol operació de fabricació o operació relacionada s'ha de portar a terme en virtut d'un contracte escrit i ha de complir les condicions descrites a la secció 6a del capítol II.

#### Article 35. *Reclamacions, retirada de productes i desemmascarament en cas d'emergència.*

1. Els laboratoris farmacèutics fabricants han d'implantar un sistema de registre i examen de les reclamacions, així com un sistema eficaç de retirada ràpida i permanent de medicaments de la xarxa de distribució.

2. Cada fabricant i/o importador ha de registrar i investigar tota reclamació relativa a deficiències, així com tota decisió i mesura adoptada com a resultat de la reclamació.

3. Els titulars d'autoritzacions de comercialització, o els fabricants i/o importadors per a medicaments no comercialitzats a Espanya, han d'informar immediatament l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris de qualsevol deficiència que pugui provocar la retirada del mercat d'un medicament, d'acord amb el que estableix l'article 51, amb indicació dels països de destí dels medicaments. El titular de l'autorització de comercialització ha d'informar, així mateix, sobre les restriccions anormals de subministrament de qualsevol medicament.

4. En el cas dels medicaments en investigació, els fabricants, en col·laboració amb el promotor de l'assaig, han d'implantar un sistema de registre i examen de les reclamacions, així com un sistema eficaç de retirada ràpida i permanent de medicaments en investigació que hagin entrat a la xarxa de distribució, i s'han d'identificar tots els centres de l'assaig i, sempre que sigui possible, el país de destí.

5. En el cas dels medicaments en investigació que tinguin una autorització de comercialització, el fabricant del medicament en investigació, en col·laboració amb el promotor, ha de notificar al titular de l'autorització de comercialització qualsevol deficiència que pugui tenir relació amb el medicament autoritzat.

6. El promotor de l'assaig clínic ha d'implantar un procediment perquè es puguin identificar amb rapidesa els productes emmascarats quan sigui necessari per a una retirada ràpida. El promotor ha de garantir que la identitat del producte emmascarat només es reveli en cas que sigui necessari.

#### Article 36. *Autoinspecció.*

Els fabricants i/o importadors han d'efectuar autoinspeccions repetides, que han de formar part del sistema de garantia de la qualitat, per al control de l'aplicació i el respecte de les normes de fabricació correcta i per proposar qualsevol mesura correctora necessària. S'ha de portar un registre de les autoinspeccions i de tota mesura correctora que s'adopti com a conseqüència d'aquestes.



## CAPÍTOL V

### Laboratoris titulars de l'autorització de comercialització

Article 37. *Laboratori titular de l'autorització de comercialització.*

1. Sense perjudici de les obligacions que estableixen el Reial decret 1345/2007, d'11 d'octubre, i el Reial decret 1246/2008, de 18 de juliol, els titulars d'autoritzacions de comercialització que disposin d'instal·lacions, siguin pròpies o contractades, per emmagatzemar els seus medicaments a Espanya, han de disposar de l'autorització com a laboratori titular de l'autorització de comercialització.

2. Quan un laboratori farmacèutic fabricant o importador sigui a més titular de l'autorització de comercialització d'un o diversos medicaments, l'autorització com a laboratori titular de l'autorització de comercialització s'ha d'incloure en la seva autorització com a laboratori farmacèutic fabricant o importador.

Article 38. *Requisits per a l'autorització de laboratori titular de l'autorització de comercialització.*

Per obtenir l'autorització de laboratori titular de l'autorització de comercialització, el sol·licitant ha d'acreditar, almenys, els requisits següents:

- a) Especificar els medicaments dels quals sigui titular i que hagi d'emmagatzemar.
- b) Disposar de locals, equips tècnics i de control i mitjans apropiats i suficients per al correcte emmagatzematge i distribució, que responguin a les exigències legals per a la conservació dels medicaments.
- c) Disposar de forma permanent i continuada d'un tècnic responsable, segons els requisits de l'article 17.1 i 2, que ha de realitzar les funcions encomanades en la normativa vigent al titular de l'autorització de comercialització en l'àmbit de l'emmagatzematge i la distribució de medicaments, d'acord amb els aspectes aplicables de les bones pràctiques de distribució.

Article 39. *Procediment d'autorització i requisits documentals.*

1. La sol·licitud d'autorització de laboratori titular s'ha de presentar, en els termes que preveu l'article 4, a través de l'aplicació informàtica que estableix a aquest efecte l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, i ha d'anar acompanyada de la informació i documentació següent:

- a) Nom o raó social del sol·licitant i domicili o seu social, NIF o CIF, i, en el cas que es tracti d'una persona jurídica, certificació d'inscripció en el Registre Mercantil; en l'objecte social s'ha de recollir l'activitat que es pretén portar a terme.
- b) Nom del representant legal i acreditació de la representació.
- c) Memòria tècnica en què es justifiqui el compliment dels requisits detallats a l'article 38, de conformitat amb la guia publicada per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris sobre el contingut de la memòria.
- d) Acreditació, per l'autoritat sanitària competent, del compliment de les bones pràctiques de distribució de les instal·lacions on s'emmagatzemin els medicaments.
- e) Proposta d'un tècnic responsable, acompanyada de la documentació acreditativa del compliment dels requisits que estableix l'article 38.
- f) Justificant del pagament de taxes, establertes a l'article 111 de la Llei 29/2006, de 26 de juliol.

2. La tramitació d'aquestes autoritzacions, així com de les seves modificacions, s'ha de desenvolupar segons el que disposa el capítol II.

Article 40. *Representant local del titular de l'autorització de comercialització per a l'emmagatzematge de medicaments a Espanya.*

1. El titular de l'autorització de comercialització pot designar el seu representant local a Espanya, per a l'exercici de les funcions relacionades amb l'emmagatzematge i distribució dels seus medicaments.

2. Quan el representant local realitzi aquesta activitat en instal·lacions que no estiguin autoritzades per fabricar, importar o emmagatzemar per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, ha de tenir autorització expressa de l'Agència.

3. En aquests casos són aplicables els requisits i la tramitació que preveuen els articles 38 i 39.

4. La designació d'aquest representant no exonera el titular d'autorització de comercialització de les seves responsabilitats en aquest àmbit.

Article 41. *Suspensió i revocació de l'autorització del laboratori titular.*

1. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris pot acordar la suspensió i revocació de l'autorització de laboratori titular quan:

a) Les autoritzacions dels medicaments dels quals és titular estiguin suspeses o revocades.

b) Deixi de reunir els requisits que estableix l'article 38.

2. Els procediments de suspensió i revocació de l'autorització de laboratori titular s'han d'ajustar als que estableix l'article 13.

## CAPÍTOL VI

### **Registre de laboratoris farmacèutics**

Article 42. *Registre de laboratoris farmacèutics.*

1. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de mantenir un registre de laboratoris farmacèutics, segons el que disposa l'article 66 de la Llei 29/2006, de 26 de juliol.

2. El registre de laboratoris farmacèutics té com a finalitat la inscripció de les autoritzacions de:

a) Els laboratoris farmacèutics fabricants i/o importadors.

b) Els laboratoris titulars de l'autorització de comercialització.

Així mateix s'han d'inscriure en aquest registre les autoritzacions resultants de qualsevol transmissió, modificació o extinció que es produeixi.

3. La inscripció en aquest registre s'ha de realitzar d'acord amb les dades de la resolució d'autorització del laboratori.

4. Aquest registre ha de ser públic i el seu accés s'ha de realitzar a través de la pàgina web de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

## CAPÍTOL VII

### **Inspecció, presa de mostres i problemes de qualitat**

Article 43. *Aspectes generals de les inspeccions.*

1. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris i les autoritats sanitàries de les comunitats autònomes, en l'àmbit de les seves competències respectives, han de realitzar inspeccions als laboratoris farmacèutics amb la finalitat de verificar el compliment de les normes de fabricació correcta. Aquestes inspeccions han de ser periòdiques, com a màxim cada tres anys, i poden ser planificades i comunicades amb antelació o realitzar-se

sense previ avís, i s'han de fer d'acord amb el marc competencial vigent. En la seva realització s'ha de tenir en compte la recopilació dels procediments comunitaris que ha publicat la Comissió Europea en matèria d'inspeccions i intercanvi d'informació.

2. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris i les autoritats sanitàries de les comunitats autònomes, d'acord amb el marc competencial vigent, també poden realitzar inspeccions als fabricants, importadors i distribuïdors de principis actius, a fi de verificar el compliment de la part II de la guia de les normes de fabricació correcta, sota les premisses d'una gestió de riscos. Aquestes inspeccions poden ser planificades i comunicades o realitzar-se sense avís previ.

3. Al final de cada una de les inspeccions, s'ha d'aixecar una acta d'inspecció reglamentària, que han de signar l'inspector o inspectors actuants i el director tècnic de la planta o el tècnic responsable o, si s'escau, la persona responsable de l'empresa fabricant, importadora o distribuïdora de principis actius. S'hi han de fer constar els fets i troballes més rellevants que hagin resultat de les actuacions inspectores.

4. Després de cada inspecció, els inspectors han de redactar, si s'escau, un informe sobre el compliment de les normes de fabricació correcta, publicades pel Ministeri de Sanitat i Política Social. El contingut de l'informe ha de ser comunicat a l'inspeccionat. Quan en una inspecció sigui necessari realitzar presa de mostres, aquesta s'ha de fer de conformitat amb el que estableix l'article 48.

5. Anualment s'ha d'elaborar, amb la participació de totes les autoritats competents, un Pla d'inspecció de normes de fabricació correcta, basat en criteris de gestió de riscos.

6. Les autoritats competents s'han d'auxiliar mútuament als efectes d'inspecció.

7. Les autoritats de les comunitats autònomes i de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris han d'intercanviar la informació corresponent sobre les inspeccions realitzades en virtut del que estableixen els apartats anteriors.

*Article 44. Inspeccions per a l'autorització de laboratoris farmacèutics i inspeccions en tercers països.*

1. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de realitzar les inspeccions oportunes, prèvies a l'autorització de les noves instal·lacions o a les modificacions d'aquestes, per comprovar que compleixen les prescripcions legals que els són aplicables.

2. Sense perjudici de possibles acords establerts entre la Unió Europea i un país tercer, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris pot sol·licitar a un fabricant de medicaments establert en un tercer país que se sotmeti a les inspeccions corresponents, per tal de verificar el compliment de les normes de fabricació correcta.

*Article 45. Emissió de certificats de compliment de les normes de fabricació correcta.*

Una vegada realitzada la visita d'inspecció i comprovada la conformitat amb el compliment de les normes de fabricació correcta, en els noranta dies següents a aquesta, les autoritats sanitàries actuants han d'expedir al laboratori farmacèutic un certificat de compliment de les normes, sense perjudici de l'emissió, si s'escau, de l'autorització corresponent per part de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris. La validesa del certificat ha de ser, com a màxim, de tres anys des de la visita d'inspecció.

*Article 46. Inspeccions a fabricants de principis actius.*

1. Les inspeccions a fabricants de principis actius poden ser realitzades, d'acord amb els processos que abraça la fabricació de principis actius, tant en les instal·lacions de producció com en les d'importació, emmagatzematge o distribució on es realitzin activitats de manipulació, fraccionament, envasament o reetiquetatge.

2. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris pot portar a terme inspeccions a petició del fabricant, i d'acord amb les instruccions que s'emetin, a les instal·lacions, ubicades tant en el territori nacional com en un tercer país, amb el fi de revisar el procés de fabricació d'un o diversos principis actius relacionats amb un expedient

de registre d'un medicament. La valoració de l'oportunitat de la inspecció l'han de realitzar les autoritats competents, d'acord amb criteris de gestió de riscos.

3. Una vegada realitzada la visita d'inspecció i comprovada la conformitat amb el compliment de les normes de fabricació correcta, en els noranta dies següents a aquesta, les autoritats sanitàries actuants han d'expedir al fabricant un certificat de compliment de les normes. La validesa del certificat ha de ser, com a màxim, de 3 anys des de la visita d'inspecció.

4. No obstant això, aquest certificat, o un altre que hagi estat emès per una altra autoritat sanitària competent de la Unió Europea o d'un país amb Acord de Reconeixement Mutu, no eximeix els titulars d'autorització de fabricació de medicaments de l'obligació d'assegurar-se del compliment de les normes de fabricació correcta per part dels fabricants de principis actius.

#### Article 47. *Cooperació amb les autoritats sanitàries dels estats membres de la Unió Europea.*

1. Quan una autoritat sanitària d'un Estat membre de la Unió Europea sol·liciti informació relativa a una inspecció mitjançant un escrit motivat, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de remetre l'informe corresponent.

2. Si la inspecció ha estat efectuada per les comunitats autònomes, en l'exercici de les funcions que estableix l'article 98 de la Llei 29/2006, de 26 de juliol, aquestes han de remetre la informació corresponent a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris als efectes del seu trasllat a l'Estat membre.

3. Quan sigui necessari sol·licitar informació sobre un fabricant o importador a un altre Estat membre, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris s'ha d'adreçar a l'organisme competent de l'esmentat estat, mitjançant un escrit motivat, i s'ha de requerir la informació corresponent.

4. En el supòsit que preveu l'apartat anterior, si l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris considera que no es poden acceptar les dades aportades per un altre Estat membre, abans de prendre una decisió, i després d'intentar arribar a un acord amb l'Estat membre interessat, ha de sotmetre la qüestió a la Comissió Europea.

5. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha d'enviar a l'Agència Europea de Medicaments la informació que conté l'autorització, esmentada a l'article 10, per registrar aquesta informació en una base de dades comunitària. A més, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha de consignar els certificats de normes de fabricació correcta que s'expedeixin en el seu territori en aquesta base de dades, administrada per l'Agència Europea de Medicaments en nom de la Unió Europea.

6. Si després d'una inspecció a un laboratori farmacèutic, o un fabricant de principis actius, s'arriba a la conclusió que el fabricant no respecta els principis i directrius de les normes de fabricació correcta, aquesta informació també s'ha de consignar a la base de dades comunitària a la qual es refereix l'apartat anterior.

#### Article 48. *Preses de mostres.*

1. La presa de mostres s'ha de realitzar mitjançant una acta formalitzada per triplicat davant el director tècnic o tècnic responsable de l'establiment on es porta a terme la visita d'inspecció. L'acta ha de recollir íntegrament totes les dades i circumstàncies que siguin necessàries per a la identificació i caracterització de les mostres. Juntament amb les mostres, l'inspector pot recollir una còpia de qualsevol documentació rellevant per als fins de la inspecció.

2. Cada presa de mostres s'ha d'efectuar per triplicat i cada una ha de permetre, com a mínim, efectuar-ne una anàlisi completa. Les mostres han de ser condicionades, precintades i etiquetades de manera que, amb aquestes formalitats i amb les signatures dels intervinents, estampades sobre cada extracció, es garanteixi la identitat de les mostres amb el seu contingut durant el temps que aquestes es conservin.

3. De les mostres preses, un dels exemplars ha de quedar en poder del laboratori, juntament amb una còpia de l'acta, per tal que es pugui utilitzar en prova contradictòria si

és necessari. Els altres dos exemplars han de ser retirats per l'inspector, que els ha de remetre al laboratori oficial de control de medicaments.

Article 49. *Anàlisi de les mostres.*

1. Les autoritats inspectores han d'encarregar al laboratori oficial de control de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, o a un altre organisme acreditat, la realització de les proves analítiques pertinents.

2. El laboratori que hagi de realitzar l'anàlisi ha de rebre un exemplar de la mostra i la documentació pertinent per realitzar-la. Una vegada acabada, ha d'emetre amb la màxima brevetat possible els resultats obtinguts i, en cas que se sol·liciti, un informe tècnic, en què es pronuncii de manera clara i precisa sobre la qualificació que mereixi la mostra analitzada.

3. Quan del resultat de l'anàlisi inicial es dedueixi que les mostres no responen als requisits de qualitat previstos i el laboratori farmacèutic no accepti els resultats, sense perjudici d'acreditar el que convingui al seu dret per qualsevol mitjà de prova, pot sol·licitar a l'instructor de l'expedient la realització de l'anàlisi contradictòria.

4. L'anàlisi contradictòria s'ha de realitzar en el laboratori oficial de control de medicaments o en el laboratori que hagi practicat l'anàlisi inicial, seguint les instruccions del perit de part que el laboratori designi i en presència del tècnic que va certificar les anàlisis esmentades. Amb aquesta finalitat, l'instructor de l'expedient o el mateix laboratori ha de comunicar a l'interessat data i hora de realització de l'anàlisi contradictòria.

5. Si l'interessat renuncia, expressament o tàcitament, a efectuar l'anàlisi contradictòria o no aporta la mostra que figura en el seu poder s'ha d'aixecar acta que deixi constància d'aquest fet i atenuar-se als resultats de la primera anàlisi.

6. Si hi ha desacord entre els dictàmens de les anàlisis inicials i l'anàlisi contradictòria, l'òrgan competent ha de designar un altre laboratori oficial o oficialment acreditat que, tenint a la vista els antecedents de les anàlisis anteriors i utilitzant la tercera mostra, ha de realitzar amb caràcter urgent una tercera anàlisi, que ha de ser diriment i definitiva.

Article 50. *Pla anual de presa de mostres de medicaments al mercat.*

1. Anualment s'ha d'elaborar, per part de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris i amb la participació de totes les autoritats sanitàries competents, un Pla de presa de mostres amb la finalitat de garantir la qualitat dels medicaments existents al mercat.

2. Les mostres, recollides en els establiments de distribució o dispensació, han de ser substituïdes, sense cap cost per a aquests establiments, pel titular de l'autorització de comercialització.

Article 51. *Retirades per problemes de qualitat.*

1. El titular de l'autorització de comercialització o el fabricant i/o importador, en el cas de medicaments no comercialitzats a Espanya, han de notificar immediatament a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris a través del sistema electrònic establert per aquesta, qualsevol problema de qualitat que pugui portar a la retirada del medicament del mercat, i subministrar tota la informació disponible i en particular la relativa a la distribució del lot o els lots afectats.

2. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha d'ordenar la retirada del medicament i informar de qualsevol deficiència d'un medicament les autoritats competents de les comunitats autònomes i les autoritats sanitàries de tots els països on s'hagi pogut distribuir el lot o els lots afectats, i indicar el motiu de la retirada.

3. El titular de l'autorització de comercialització del medicament afectat ha de col·laborar amb l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, que ha de coordinar amb les comunitats autònomes la supervisió de l'eficàcia de la retirada.

4. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris i les autoritats sanitàries competents de les comunitats autònomes han de portar a terme les inspeccions oportunes



per investigar els problemes de qualitat que hagin motivat una retirada del mercat del medicament, en els seus àmbits de competència respectius.

## CAPÍTOL VIII

### **Comerç exterior de medicaments i enviament de medicaments autoritzats a Espanya a altres estats membres**

#### *Article 52. Importació de medicaments autoritzats.*

1. La importació de medicaments autoritzats a Espanya i fabricats en tercers països, l'ha de realitzar el laboratori farmacèutic importador o el titular de l'autorització de comercialització, d'acord amb l'autorització de comercialització de l'esmentat medicament.

2. Cada lot de fabricació importat ha de ser objecte, en un Estat membre de la Unió Europea, d'una anàlisi qualitativa completa, d'una anàlisi quantitativa, almenys, de tots els principis actius, i de totes les altres proves o verificacions necessàries per garantir la qualitat dels medicaments en observança de les exigències requerides per a l'autorització de comercialització, i és aplicable tot el que disposa l'article 18 a aquest efecte.

3. Quan el laboratori farmacèutic importador, responsable d'aquest recontrol, estigui ubicat en un altre país de la Unió Europea, però la importació la realitzi el titular de l'autorització de comercialització a través d'Espanya, el mostreig corresponent de cada lot s'ha d'efectuar a Espanya, llevat que s'hagi validat una forma de mostreig alternativa.

#### *Article 53. Importació de medicaments no autoritzats.*

1. La importació de medicaments no autoritzats a Espanya i fabricats en tercers països que hagin de patir a Espanya alguna fase de la seva fabricació per a la seva posterior comercialització en un Estat membre de la Unió Europea o en un tercer país, l'ha de realitzar un laboratori farmacèutic importador i ha de ser autoritzada prèviament per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

2. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, amb l'informe previ del Ministeri de Medi Ambient, i Medi Rural i Marí, pot autoritzar l'entrada de medicaments d'ús veterinari per motius de sanitat animal, per a la prevenció o el tractament de determinades malalties. En el cas de l'entrada de medicaments veterinaris per a l'ús exclusiu en una o diverses explotacions ramaderes o en animals de companyia, prèvia prescripció veterinària específica, i per tant sense comercialització del medicament, no és necessària l'anàlisi prevista en l'article 52.2 ni es requereix autorització prèvia com a laboratori importador.

3. D'altra banda, queda permesa l'entrada a Espanya de medicaments veterinaris no autoritzats, amb excepció dels immunològics, quan es tracti de petites quantitats destinades als animals en trànsit assistents a exposicions o concursos ramaders o de companyia en visites turístiques.

#### *Article 54. Exportació i enviament a altres estats membres de medicaments autoritzats.*

1. L'exportació de medicaments autoritzats a Espanya, la pot realitzar el laboratori titular de l'autorització de comercialització, els laboratoris fabricants i/o importadors així com els magatzems majoristes, de conformitat amb el que disposa l'article 73 de la Llei 29/2006, de 26 de juliol.

2. L'exportació de medicaments d'ús humà, autoritzats i inscrits en el Registre de medicaments, l'ha de notificar a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris l'interessat que hagi de realitzar l'exportació. A la notificació s'han de fer constar els medicaments que es pretenen exportar a cada un dels països de destí.

3. No s'exigeix que el medicament a exportar compleixi les condicions autoritzades per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, pel que fa a format, presentació, textos, etiquetatge o característiques dels envasos, sempre que es respectin els principis de la Llei 29/2006, de 26 de juliol, sobre garanties d'informació a professionals i usuaris.

4. L'exportació dels medicaments en investigació, prèvia acreditació de l'autorització de l'assaig per les autoritats sanitàries del país de destí, la poden realitzar els laboratoris farmacèutics fabricants.

5. L'enviament de medicaments d'ús humà autoritzats a Espanya a altres estats membres requereix la notificació prèvia a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, d'acord amb les instruccions que s'emetin.

6. En el cas de l'exportació o enviament a altres estats membres de medicaments d'ús veterinari, autoritzats i inscrits en el Registre de medicaments, es pot requerir la notificació d'aquestes activitats quan l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ho consideri necessari.

#### Article 55. *Exportació de medicaments no autoritzats.*

1. Els laboratoris farmacèutics fabricants que vulguin fabricar medicaments no autoritzats a Espanya per exportar-los han de sol·licitar a l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris l'autorització expressa corresponent per portar a terme aquesta fabricació. Per obtenir l'autorització és necessari comunicar-ne la forma farmacèutica i la composició qualitativa i quantitativa completa, així com disposar de l'autorització de fabricació corresponent a la forma farmacèutica i tipus de medicament de què es tracti.

2. Les autoritzacions de fabricació, a què fa esment l'apartat anterior, han de ser renovades periòdicament de conformitat amb el que determini l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris. Si les autoritzacions no són renovades el laboratori ha de deixar de fabricar el medicament no registrat.

3. L'emissió de l'autorització de fabricació porta implícita l'emissió d'un certificat per a l'exportació al país de destí. L'exportació, també la poden realitzar altres laboratoris amb els quals s'hagi contractat aquesta activitat.

#### Article 56. *Certificacions per al comerç exterior.*

1. A sol·licitud d'un exportador o de les autoritats d'un país tercer importador, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha d'expedir certificats que acreditin que el fabricant del medicament està degudament autoritzat i compleix les normes de fabricació correcta.

2. Així mateix, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris ha d'emetre qualsevol altre certificat relatiu a les característiques del producte, que sigui exigible per a l'exportació de medicaments.

#### Disposició addicional primera. *Modificació de l'article 33 del Reial decret 223/2004, de 6 de febrer, pel qual es regulen els assajos clínics amb medicaments.*

L'article 33 del Reial decret 223/2004, de 6 de febrer, pel qual es regulen els assajos clínics amb medicaments, queda redactat en els termes següents:

«1. L'etiquetatge dels medicaments en investigació ha de figurar, almenys, en castellà i s'ha d'adequar al que estableix l'annex 13 de les normes de fabricació correcta de medicaments a la Unió Europea.

2. L'etiquetatge dels medicaments en investigació ha de garantir la protecció del subjecte i la traçabilitat, permetre la identificació del producte i l'assaig, i facilitar l'ús correcte del medicament en investigació.»

#### Disposició addicional segona. *Fabricació d'autovacunes d'ús veterinari.*

La fabricació d'autovacunes d'ús veterinari, regulada per la seva normativa específica, ha de seguir uns principis equivalents a les normes de fabricació correcta a l'efecte de garantir la qualitat dels medicaments esmentats.

#### Disposició addicional tercera. *Actuacions de la inspecció de gèneres medicinals.*

Les actuacions que descriu el capítol VIII, relatives al comerç exterior de medicaments, s'entenen sense perjudici de les que s'atribueixen a la inspecció de gèneres medicinals en la normativa vigent.

Disposició transitòria primera. *Adequació de les autoritzacions actuals al nou règim d'autorització.*

En el termini de sis mesos des de l'entrada en vigor del present Reial decret s'han de presentar les sol·licituds que siguin necessàries per adequar les autoritzacions actuals al que aquest disposa; transcorregut el termini, s'entenen revocades les autoritzacions els titulars de les quals no hagin sol·licitat l'adequació al nou règim. La taxa a pagar en aquest supòsit és la que preveu l'article 109.4 de la Llei 29/2006, de 26 de juliol, de garanties i ús racional dels medicaments i productes sanitaris.

Disposició transitòria segona. *Presentació de sol·licituds per via o mitjà no telemàtic.*

La presentació de les sol·licituds que preveu el present Reial decret es pot efectuar, durant un termini de sis mesos des de la seva entrada en vigor, segons el que estableix l'article 38.4 de la Llei 30/1992, de 26 de novembre, de règim jurídic de les administracions públiques i del procediment administratiu comú.

Disposició transitòria tercera. *Continuïtat directors tècnics.*

Segueixen sent vàlids, a tots els efectes, els nomenaments existents de directors tècnics que s'hagin efectuat a l'empara de la normativa vigent amb anterioritat a l'entrada en vigor d'aquest Reial decret.

Disposició derogatòria única. *Derogació normativa.*

Queden derogades totes les disposicions del mateix rang o inferior que s'oposin al que estableix el present Reial decret, i en particular:

- a) El Reial decret 1564/1992, de 18 de desembre, pel qual es desplega i es regula el règim d'autorització dels laboratoris farmacèutics i importadors de medicaments i la garantia de qualitat de la seva fabricació industrial.
- b) El títol IV i V del Reial decret 109/1995, de 27 de gener, sobre medicaments veterinaris.

Disposició final primera. *Legislació sobre productes farmacèutics.*

Aquest Reial decret es dicta a l'empara de l'article 149.1.16a de la Constitució espanyola, que atribueix a l'Estat la competència exclusiva en matèria de legislació sobre productes farmacèutics.

Disposició final segona. *Desplegament normatiu.*

S'autoritza el titular del Ministeri de Sanitat i Política Social per dictar totes les disposicions que siguin necessàries per a l'aplicació i el desplegament d'aquest Reial decret.

Disposició final tercera. *Entrada en vigor.*

El present Reial decret entra en vigor l'endemà de la publicació en el «Butlletí Oficial de l'Estat».

Madrid, 25 de juny de 2010.

JUAN CARLOS R.

La vicepresidenta primera del Govern  
i ministra de la Presidència,  
MARÍA TERESA FERNÁNDEZ DE LA VEGA SANZ