

DIRECTIVA DE LA COMISIÓN

de 13 de junio de 1991

por la que se establecen los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación de los medicamentos de uso humano

(91/356/CEE)

LA COMISIÓN DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS.

Visto el Tratado constitutivo de la Comunidad Económica Europea,

Vista la Directiva 75/319/CEE del Consejo, de 20 de mayo de 1975, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias o administrativas sobre especialidades farmacéuticas⁽¹⁾, cuya última modificación la constituye la Directiva 89/381/CEE⁽²⁾, y, en particular, su artículo 19 *bis*,

Considerando que todos los medicamentos de uso humano fabricados o importados en la Comunidad, incluidos los medicamentos destinados a la exportación, deben fabricarse de acuerdo con los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación de medicamentos;

Considerando que, de conformidad con las legislaciones nacionales, los Estados miembros pueden exigir el respeto de esos principios de las prácticas correctas de fabricación en el curso de la fabricación de medicamentos destinados a pruebas clínicas;

Considerando que las líneas directrices detalladas, mencionadas en el artículo 19 *bis* de la Directiva 75/319/CEE, han sido publicadas por la Comisión previa consulta a los servicios de inspección farmacéutica de los Estados miembros en forma de una «Guía de las normas de correcta fabricación de medicamentos»;

Considerando que es necesario que todos los fabricantes porcedan a la gestión eficaz de la calidad de sus operaciones de elaboración, y que esto implica la aplicación de un sistema de garantía de la calidad farmacéutica;

Considerando que los agentes que representan a las autoridades competentes deben informar acerca del cumplimiento por el fabricante de las prácticas correctas de fabricación y que estos informes deben ser remitidos a las autoridades competentes de otro Estado miembro que haya presentado al respecto una solicitud razonada;

Considerando que los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación deben referirse principalmente al personal, instalaciones y equipo, documentación, producción, control de calidad, contratos de ejecución de obra, reclamaciones y retirada de productos y a la autoinspección;

Considerando que los principios y directrices que establece la presente Directiva se ajustan al dictamen del Comité para la adaptación al progreso técnico de las Directivas sobre la eliminación de los obstáculos técnicos al comercio en el sector de las especialidades farmacéuticas creado por el artículo 2 *ter* de la Directiva 75/318/CEE de 20 de mayo de 1975, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre normas y protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos y clínicos en materia de pruebas de especialidades farmacéuticas⁽³⁾, cuya última modificación la constituye la Directiva 89/341/CEE⁽⁴⁾,

HA ADOPTADO LA PRESENTE DIRECTIVA:

CAPÍTULO I

DISPOSICIONES GENERALES

Artículo 1

La presente Directiva establece los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación de medicamentos de uso humano cuya elaboración exige la autorización a la que se refiere el artículo 16 de la Directiva 75/319/CEE.

Artículo 2

A los efectos de la presente Directiva, será de aplicación la definición de medicamento establecida en el punto 2 del artículo 1 de la Directiva 65/65/CEE del Consejo⁽⁵⁾. Además, se entenderá por:

- «fabricante», todo titular de la autorización a la que se refiere el artículo 16 de la Directiva 75/319/CEE;
- «persona cualificada», la persona a que se refiere el artículo 21 de la Directiva 75/319/CEE;
- «garantía de la calidad farmacéutica», el conjunto de medidas adoptadas con objeto de asegurar que los medicamentos sean de la calidad requerida para el uso al que están destinados;
- «prácticas correctas de fabricación», la parte de la garantía de calidad que asegura que los medicamentos son elaborados y controlados de manera constante de acuerdo con las normas de calidad apropiadas para el uso al que están destinados.

⁽¹⁾ DO nº L 147 de 9. 6. 1975, p. 13.

⁽²⁾ DO nº L 181 de 28. 6. 1989, p. 44.

⁽³⁾ DO nº L 147 de 9. 6. 1975, p. 1.

⁽⁴⁾ DO nº L 142 de 25. 5. 1989, p. 11.

⁽⁵⁾ DO nº 22 de 9. 2. 1965, p. 369/65.

Artículo 3

Los Estados miembros velarán, por medio de inspecciones repetidas como las previstas en el artículo 26 de la Directiva 75/319/CEE, por que los fabricantes respeten los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación que establece la presente Directiva.

Para la interpretación de estos principios y directrices, los fabricantes y los agentes de la autoridad competente seguirán las directrices detalladas a que se refiere el artículo 19 *bis* de la Directiva 75/319/CEE. Estas directrices detalladas han sido publicadas por la Comisión en la «Guía de normas de correcta fabricación de medicamentos» y en sus Anexos (Oficina de Publicaciones Oficiales de las Comunidades Europeas, Normas sobre medicamentos de la Comunidad Europea, volumen IV).

Artículo 4

Los fabricantes velarán por que todas las operaciones de elaboración se lleven a cabo de conformidad con las prácticas correctas de fabricación y con la autorización de fabricación.

Para los medicamentos importados de países terceros, los importadores se asegurarán de que los medicamentos hayan sido elaborados por fabricantes debidamente autorizados que se hayan ajustado a normas de correcta fabricación equivalentes, por lo menos, a las establecidas por la Comunidad.

Artículo 5

Los fabricantes velarán por que todas las operaciones de elaboración sujetas a una autorización de comercialización se lleven a cabo de conformidad con la información facilitada en la solicitud de autorización de comercialización aceptada por las autoridades competentes.

Los fabricantes revisarán periódicamente sus métodos de elaboración a la luz del progreso científico y técnico. Siempre que resulte necesaria una modificación del expediente de autorización de la comercialización, la propuesta de modificación se presentará a las autoridades competentes.

CAPÍTULO II

PRINCIPIOS Y DIRECTRICES DE LAS PRÁCTICAS CORRECTAS DE FABRICACIÓN*Artículo 6***Gestión de la calidad**

Los fabricantes establecerán y aplicarán un sistema eficaz de garantía de la calidad farmacéutica en el que partici-

parán activamente la dirección y el personal de los distintos servicios implicados.

*Artículo 7***Personal**

1. Los fabricantes deberán disponer de personal competente y con las cualificaciones adecuadas en todas sus instalaciones fabriles y en número suficiente para alcanzar el objetivo de garantía de la calidad farmacéutica.

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

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

4. El personal recibirá formación inicial y permanente sobre la teoría y aplicación de los conceptos de garantía de la calidad y de prácticas correctas de fabricación.

5. Se establecerán y aplicarán programas de higiene adaptados a las actividades que vayan a llevarse a cabo. Estos programas incluirán procedimientos relativos a la salud, la higiene y vestuario del personal.

*Artículo 8***Locales y equipo**

1. Los locales y el equipo destinados a la fabricación deberán estar ubicados, diseñados, construidos, adaptados y mantenidos de forma conveniente a las operaciones que deban realizarse.

2. La disposición, el diseño y la utilización de los locales y equipo deberán tener por finalidad reducir al mínimo el riesgo de errores y hacer posible una limpieza y mantenimiento eficaces con objeto de evitar la contaminación, la contaminación cruzada y, en general, cualquier efecto negativo sobre la calidad del producto.

3. Los locales y el equipo destinados a la realización de operaciones de elaboración esenciales para la calidad de los productos deberán reunir las condiciones adecuadas.

*Artículo 9***Documentación**

1. Los fabricantes deberán disponer de un sistema de documentación compuesto por las especificaciones, fórmulas de fabricación, instrucciones de elaboración y acondicionamiento, procedimientos y protocolos relativos a las diferentes operaciones de elaboración que lleve a cabo. Los documentos deberán ser claros, exentos de errores y actualizados. Deberá disponerse de documentos

previamente establecidos para las operaciones y las condiciones generales de elaboración, así como de documentos específicos para la fabricación de cada lote. Este conjunto de documentos deberá permitir reconstituir el proceso de fabricación de cada lote. La documentación relativa a los lotes deberá conservarse por lo menos hasta un año después de la fecha de caducidad de los mismos o, por lo menos, hasta cinco años desde la certificación a que se refiere el apartado 2 del artículo 22 de la Directiva 75/319/CEE.

2. Cuando se utilice un sistema de tratamiento de datos electrónico, fotográfico o de otro tipo en lugar de la documentación escrita, los fabricantes deberán obtener la validación del sistema demostrando que los datos estarán adecuadamente almacenados durante el período de almacenamiento previsto. Los datos almacenados mediante estos sistemas deberán ser fácilmente accesibles en forma legible. Los datos almacenados electrónicamente estarán protegidos contra la pérdida o alteración de los mismos (por ejemplo, duplicación o copia de seguridad y transferencia a otro sistema de almacenamiento).

Artículo 10

Producción

Las diferentes operaciones de producción se llevarán a cabo de acuerdo con instrucciones y procedimientos previamente establecidos y de conformidad con las prácticas correctas de fabricación. Deberá disponerse de recursos adecuados y suficientes para la realización de controles durante el proceso de fabricación.

Se adoptarán las medidas técnicas y/o de organización adecuadas para evitar la contaminación cruzada y las mezclas de productos.

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

Artículo 11

Control de calidad

1. Los fabricantes establecerán y mantendrán un departamento de control de la calidad. Este departamento será independiente de otros y estará bajo la autoridad de una persona que tenga las cualificaciones necesarias.

2. El departamento de control de la calidad deberá disponer de uno o más laboratorios de control con el personal y equipo adecuados para llevar a cabo los análisis y pruebas necesarios en relación con los materiales de partida y los materiales de acondicionamiento así como

los controles de los productos intermedios y acabados. Podrá autorizarse, de conformidad con el artículo 12, el recurso a laboratorios externos una vez concedida la autorización a que se refiere la letra b) del artículo 5 de la Directiva 75/319/CEE.

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

4. Se guardarán muestras de cada lote de productos acabados durante al menos un año a partir de la fecha de caducidad. A menos que en el Estado miembro donde se realice la fabricación se exija un período más largo, deberán conservarse muestras de los materiales de partida (que no sean disolventes, gases y agua) durante un mínimo de dos años desde la liberación del producto terminado. Dicho período podrá abreviarse si su estabilidad, mencionada en la especificación pertinente, es inferior. Todas estas muestras deberán ponerse a disposición de las autoridades competentes.

Para determinados medicamentos fabricados individualmente o en pequeñas cantidades, o cuando su almacenamiento pudiese plantear problemas especiales, se podrán definir otras condiciones de muestreo y de conservación de muestras en acuerdo con la autoridad competente.

Artículo 12

Contratos de ejecución de obra

1. Cualquier operación de elaboración, o relacionada con la fabricación, que se lleve a cabo en virtud de un contrato estará sujeta a un contrato escrito entre la parte que encomienda la obra y el ejecutante.

2. El contrato deberá precisar las responsabilidades de cada parte y, en particular, el respeto de las prácticas correctas de fabricación por parte del ejecutante y la manera en que la(s) persona(s) cualificada(s) responsable(s) de la aprobación de cada lote asumirá(n) su plena responsabilidad.

3. El ejecutante no subcontratará ninguna parte de los trabajos que le hayan sido confiados en virtud del contrato sin la autorización escrita de la otra parte contratante.

4. El ejecutante respetará los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación y se someterá a las inspecciones que lleven a cabo las autoridades competentes de conformidad con lo dispuesto en el artículo 26 de la Directiva 75/319/CEE.

*Artículo 13***Reclamaciones y retirada de productos**

Los fabricantes deberán disponer de un sistema de registro y de examen de las reclamaciones, así como de un sistema eficaz de retirada rápida y permanente de los medicamentos presentes en la red de distribución. Toda reclamación relativa a deficiencias será registrada y examinada por el fabricante. El fabricante informará a la autoridad competente de cualquier deficiencia que pudiese provocar la retirada de un medicamento o restricciones anormales del suministro. Siempre que sea posible, se indicará también el país de destino. Toda retirada de un medicamento se efectuará de conformidad con el artículo 33 de la Directiva 75/319/CEE.

*Artículo 14***Autoinspección**

Los fabricantes procederán a efectuar autoinspecciones repetidas que formarán parte del sistema de garantía de la calidad para controlar la aplicación y el respeto de las prácticas correctas de fabricación y para proponer cualquier medida correctora necesaria. Se llevarán registros de tales autoinspecciones y de toda medida correctora adicional.

CAPÍTULO III

DISPOSICIONES FINALES*Artículo 15*

Los Estados miembros adoptarán las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas necesarias para cumplir la presente Directiva, a más tardar, el 1 de enero de 1992. Informarán inmediatamente de ello a la Comisión.

Cuando los Estados miembros adopten dichas disposiciones, éstas harán referencia a la presente Directiva o irán acompañadas de dicha referencia en su publicación oficial. Los Estados miembros establecerán las modalidades de la mencionada referencia.

Artículo 16

Los destinatarios de la presente Directiva serán los Estados miembros.

Hecho en Bruselas, el 13 de junio de 1991.

Por la Comisión

Martin BANGEMANN

Vicepresidente