

MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

DISPONGO:

19317 REAL DECRETO 2183/2004, de 12 de noviembre, por el que se modifica el Real Decreto 1564/1992, de 18 de diciembre, por el que se desarrolla y regula el régimen de autorización de los laboratorios farmacéuticos e importadores de medicamentos y la garantía de calidad en su fabricación industrial.

Mediante el Real Decreto 1564/1992, de 18 de diciembre, por el que se desarrolla y regula el régimen de autorización de los laboratorios farmacéuticos e importadores de medicamentos y la garantía de calidad en su fabricación industrial, se incorporaron a nuestro ordenamiento jurídico diversas directivas comunitarias como la Directiva 91/356/CEE 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 medicamentos de uso humano, que fue recogida en los capítulos V y VI del referido real decreto. Sin embargo, su ámbito de aplicación no alcanza a los medicamentos en investigación de uso humano.

Posteriormente, la Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de abril de 2001, que se traspuso a nuestro ordenamiento jurídico interno a través del Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, prevé que las directrices detalladas relativas a los elementos que deben tenerse en cuenta en la evaluación de los productos para la liberación de los lotes en la Comunidad Europea se elaborarán siguiendo las directrices de las normas de correcta fabricación. La Comisión Europea, de acuerdo con este criterio, ha adoptado la Directiva 2003/94/CE de la Comisión, de 8 de octubre de 2003, por la que se establecen los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación de los medicamentos de uso humano y de los medicamentos en investigación de uso humano, y ha procedido a ampliar y adaptar lo establecido en la Directiva 91/356/CEE, para cubrir las prácticas correctas de fabricación de medicamentos en investigación.

En consecuencia, es necesario que el artículo 1 del Real Decreto 1564/1992, de 18 de diciembre, amplíe el ámbito de aplicación a los medicamentos en investigación de uso humano y se modifique su capítulo VI, «Garantía de la calidad: normas de correcta fabricación», para que sean aplicables las normas de correcta fabricación a los medicamentos en investigación de uso humano y a los medicamentos para la exportación.

Este real decreto incorpora a nuestro ordenamiento jurídico la mencionada Directiva 2003/94/CE.

Este real decreto, tiene carácter de legislación de productos farmacéuticos a los efectos previstos en el artículo 149.1.16.^a de la Constitución y desarrolla la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento.

En la elaboración de esta norma han sido oídos los sectores afectados y consultadas las comunidades autónomas.

En su virtud, a propuesta de la Ministra de Sanidad y Consumo, con la aprobación previa del Ministro de Administraciones Públicas, de acuerdo con el Consejo de Estado y previa deliberación del Consejo de Ministros en su reunión del día 12 de noviembre de 2004,

Artículo único. *Modificación del Real Decreto 1564/1992, de 18 de diciembre, por el que se desarrolla el régimen de autorización de los laboratorios farmacéuticos e importadores de medicamentos y la garantía de calidad en su fabricación industrial.*

El Real Decreto 1564/1992, de 18 de diciembre, por el que se desarrolla el régimen de autorización de los laboratorios farmacéuticos e importadores de medicamentos y la garantía de calidad en su fabricación industrial, queda modificado en los siguientes términos:

Uno. El apartado 1 del artículo 1, «Ámbito de aplicación», queda redactado del siguiente modo:

«1. Este real decreto se aplica a todas aquellas personas físicas o jurídicas que, previamente autorizadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, fabriquen de forma industrial medicamentos de uso humano o medicamentos en investigación para uso humano o que participen en alguna de sus fases, tales como el envasado, acondicionamiento y presentación para su venta.»

Dos. El apartado 1 del artículo 3, «Garantía de calidad farmacéutica», queda redactado del siguiente modo:

«1. A los efectos de este real decreto, se entenderá por garantía de calidad farmacéutica el conjunto de medidas adoptadas con objeto de asegurar que los medicamentos o medicamentos en investigación sean de la calidad apropiada para el uso al que están destinados.»

Tres. El artículo 30 queda redactado como sigue:

«Artículo 30. *Responsabilidad de los laboratorios en el cumplimiento de las normas de correcta fabricación.*

1. Los laboratorios velarán por que las operaciones de elaboración se lleven a cabo de conformidad con las normas de correcta fabricación y con la autorización de fabricación. Lo dispuesto anteriormente se aplicará también a los medicamentos destinados exclusivamente a la exportación.

2. Para los medicamentos y medicamentos en investigación importados, los importadores se asegurarán de que los medicamentos hayan sido elaborados de conformidad con las normas de correcta fabricación que, como mínimo, serán equivalentes a las establecidas por la Unión Europea.

Se entiende por normas de correcta fabricación la parte de la garantía de calidad que asegura que los medicamentos son elaborados y controlados de acuerdo con las normas de calidad apropiadas para el uso al que están destinados.

3. Los importadores de medicamentos y/o medicamentos en investigación serán responsables de que estos hayan sido elaborados por fabricantes debidamente autorizados.»

Cuatro. Se añade un párrafo final al apartado 1 y se modifica el apartado 2 del artículo 31, «Cumplimiento de las especificaciones autorizadas y actualizadas», que tendrán la siguiente redacción:

«En el caso de los medicamentos en investigación, el laboratorio fabricante será responsable de que las operaciones de elaboración se lleven a cabo de conformidad con las condiciones autorizadas al promotor por la Agencia Española de Medica-

mentos y Productos Sanitarios, de acuerdo con lo establecido en el capítulo VII del Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

2. Los laboratorios revisarán periódicamente sus métodos de elaboración a la luz del progreso científico y técnico y el desarrollo en el caso del medicamento en investigación. Siempre que resulte necesaria una modificación del expediente de autorización de comercialización o una modificación de la solicitud de la autorización del ensayo clínico, la propuesta o solicitud de modificación se presentará a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, conforme a lo establecido en la legislación sobre registro de medicamentos y en la legislación sobre ensayos clínicos.»

Cinco. El título del artículo 32, «Gestión de la calidad», se sustituye por «Sistema de garantía de calidad.»

Seis. El apartado 1 del artículo 33, «Personal», queda redactado del siguiente modo:

«1. El personal recibirá formación inicial y permanente sobre la teoría y aplicación de los conceptos de garantía de calidad y de normas de correcta fabricación y, en su caso, sobre los requisitos específicos de elaboración de los medicamentos en investigación.»

Siete. El apartado 3 del artículo 34, «Locales y equipos», queda redactado del siguiente modo:

«3. Los locales y el equipo destinados a la realización de operaciones de elaboración esenciales para la calidad de los productos deberán ser objeto de una cualificación y una validación apropiadas.»

Ocho. El artículo 35 queda redactado del siguiente modo:

«Artículo 35. *Documentación.*

1. Los laboratorios deberán disponer de un sistema de documentación escrita que, como mínimo, recogerá las especificaciones, la fórmula y el método patrón, las instrucciones de elaboración y acondicionamiento, los procedimientos y los protocolos relativos a las diferentes operaciones de elaboración que lleven a cabo. Los documentos deberán ser claros, exentos de errores y estar permanentemente actualizados. Deberán disponer de procedimientos 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 y hacer el seguimiento de las modificaciones introducidas durante el desarrollo de un medicamento en investigación.

En el caso de los medicamentos, la documentación relativa a los lotes deberá conservarse por lo menos hasta un año después de su fecha de caducidad y, además, en todo caso, hasta cinco años después de la aprobación de puesta en el mercado de cada lote.

En el caso de los medicamentos en investigación, la documentación relativa a los lotes deberá conservarse por lo menos hasta cinco años después de la conclusión o interrupción oficial del último ensayo clínico en el que se utilizó el lote. El promotor, o el titular de una autorización de comercialización o el fabricante si fueran personas diferentes, será el responsable de que los registros se conserven según lo establecido para la autorización de comercialización de conformidad con las normas

y protocolos analíticos, farmacotoxicológicos y clínicos relativos a la realización de pruebas de medicamentos, en caso de que estos sean necesarios para una futura autorización de comercialización.

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 periodo de almacenamiento previsto. Los datos almacenados mediante estos sistemas deberán ser fácilmente accesibles en forma legible. Los datos almacenados electrónicamente estarán protegidos contra su pérdida o su alteración (por ejemplo, duplicación o copia de seguridad y transferencia a otro sistema de almacenamiento), a cuyos efectos se llevarán a cabo pruebas de control, y serán accesibles, en su caso, a las autoridades inspectoras.»

Nueve. El artículo 36 queda redactado del siguiente modo:

«Artículo 36. *Producción.*

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

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

En el caso de los medicamentos en investigación, se prestará especial atención a la manipulación de los productos durante y después de las operaciones de enmascaramiento, entendiéndose por enmascaramiento la ocultación deliberada de la identidad de un medicamento en investigación de acuerdo con las instrucciones del promotor.

3. 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.

En el caso de los medicamentos en investigación, deberán validarse los procesos de fabricación en su totalidad en la medida que resulte adecuado, teniendo en cuenta la fase de desarrollo del producto. Se validarán, al menos, las fases cruciales del proceso, como la esterilización. Todas las fases de diseño y desarrollo del proceso de fabricación se documentarán en su totalidad.»

Diez. Los apartados 1, 2, 3 y 4 del artículo 37, «Control de calidad», se sustituyen por los siguientes apartados 1, 2, 3, 4, 5 y 6, con el texto siguiente, y los actuales apartados 5, 6 y 7 pasan a numerarse como apartados 7, 8 y 9:

«1. Los laboratorios establecerán y mantendrán un sistema de control de la calidad, que estará bajo la responsabilidad de una persona que tenga las cualificaciones necesarias según la legislación de medicamentos y sea independiente del proceso de producción.

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

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

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

3. 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 necesarias en relación con las materias primas y los materiales de acondicionamiento, así como los controles de los productos intermedios y acabados.

4. En el caso de los medicamentos, incluidos los importados de terceros países, podrá recurrirse a laboratorios contratados autorizados con arreglo al artículo 28 de este real decreto.

En el caso de los medicamentos en investigación, el promotor garantizará que el laboratorio contratado se ajusta al contenido de la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios de acuerdo con lo previsto en el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero. En el caso de importación de medicamentos de terceros países, el control analítico no será obligatorio si se acredita que se han cumplido normas de correcta fabricación al menos equivalentes a las exigidas en la Unión Europea.

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

6. Se guardarán muestras de cada lote de los medicamentos acabados durante al menos un año a partir de la fecha de caducidad. Deberán conservarse muestras de las materias primas (que no sean disolventes, gases o 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 al período establecido. Todas estas muestras deberán conservarse a disposición de las autoridades inspectoras.

Las muestras de referencia serán del tamaño suficiente para permitir, al menos, repetir un análisis completo y su conservación se hará en las condiciones necesarias para mantener su estabilidad. Para determinados medicamentos fabricados individualmente o en pequeñas cantidades, o cuando su almacenamiento pudiese plantear problemas especiales, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá autorizar otras condiciones de muestreo y de conservación de las muestras.

En el caso de los medicamentos en investigación, se guardarán muestras suficientes de cada lote de los medicamentos formulados a granel y de los principales componentes del acondicionamiento utilizados para cada medicamento acabado durante al menos dos años a partir de la fecha de conclusión o de interrupción oficial del último ensayo clínico en el que se utilizó el lote. De ambas fechas, se escogerá aquella que determine el período más largo.»

Once. El apartado 3 del artículo 38, «Reclamaciones y retirada de productos», que pasa a denominarse «Reclamaciones, retirada de medicamentos y desenmascaramiento en caso de emergencia», queda redactado del siguiente modo, y se añaden dos nuevos apartados 4 y 5:

«3. Los laboratorios deberán informar inmediatamente a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios de cualquier deficiencia que pudiera provocar la retirada del mercado de un medicamento. Siempre que sea posible, indicarán el país de destino. El laboratorio pondrá a disposición de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios toda la información disponible y, en particular, sobre la distribución del lote afectado. Asimismo, los laboratorios deberán informar sobre restricciones anormales de suministro de un medicamento.

Por su parte, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios informará de cualquier deficiencia de un medicamento a las autoridades competentes de las comunidades autónomas y a las autoridades sanitarias de todos los países donde se haya podido distribuir el lote o los lotes afectados, e indicará el motivo que ha provocado su retirada. El laboratorio farmacéutico titular de la autorización del medicamento afectado colaborará con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, que es el órgano que tiene potestad para ordenar la retirada de un medicamento, y coordinará con las comunidades autónomas la supervisión de la eficacia de la retirada.

4. En el caso de los medicamentos en investigación, los laboratorios, en colaboración con el promotor del ensayo, implantarán un sistema de registro y examen de las reclamaciones, así como un sistema eficaz de retirada rápida y permanente de medicamentos en investigación que hayan entrado en la red de distribución. El laboratorio fabricante registrará y examinará toda reclamación relativa a deficiencias e informará a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios de cualquier deficiencia que pudiera provocar la retirada de un medicamento o de restricciones anormales del suministro.

Se identificarán todos los centros de ensayo y, siempre que sea posible, se indicará también el país de destino.

En el caso de los medicamentos en investigación con una autorización de comercialización, el laboratorio fabricante del medicamento en investigación, en colaboración con el promotor, notificará al titular de la autorización de comercialización cualquier deficiencia que pueda guardar relación con el medicamento autorizado.

5. El promotor implantará un procedimiento para que puedan identificarse con rapidez los medicamentos enmascarados cuando sea necesario para una retirada rápida con arreglo al apartado 4. El promotor garantizará que la identidad del producto enmascarado sólo se revele en caso necesario. Se entenderá por desenmascaramiento la revelación de la identidad de los productos enmascarados.»

Doce. El artículo 39 queda redactado del siguiente modo:

«Artículo 39. *Autoinspecciones.*

Los laboratorios procederán a efectuar autoinspecciones repetidas que formarán parte del sistema de garantía de la calidad para controlar la aplicación y el respeto de las normas de correcta fabricación y para proponer cualquier medida correctora necesaria. Se llevarán registros de tales autoinspecciones y de toda medida correctora que se adopte como consecuencia de ellas.»

Disposición adicional única. *Aplicación de este real decreto al ámbito de los servicios sanitarios de las Fuerzas Armadas.*

El Ministerio de Defensa, a través de la Inspección General de Sanidad de la Defensa y en coordinación con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, ejercerá en su ámbito las competencias que este real decreto y el Real Decreto 1564/1992, de 18 de diciembre, por el que se desarrolla y regula el régimen de autorización de los laboratorios farmacéuticos e importadores de medicamentos y la garantía de calidad en su fabricación industrial, atribuyen a las comunidades autónomas. Las referencias en el texto a las comunidades autónomas se entenderán hechas a la Inspección General de Sanidad de la Defensa, en el ámbito de las Fuerzas Armadas.

Disposición derogatoria única. *Derogación normativa.*

Quedan derogadas cuantas disposiciones de igual o inferior rango se opongan a lo establecido en este real decreto y, en concreto, la disposición adicional segunda del Real Decreto 1564/1992, de 18 de diciembre, por el que se desarrolla y regula el régimen de autorización de los laboratorios farmacéuticos e importadores de medicamentos y la garantía de calidad en su fabricación industrial.

Disposición final primera. *Carácter de legislación.*

Este real decreto tiene carácter de legislación de productos farmacéuticos a los efectos previstos en el artículo 149.1.16.^a de la Constitución, y se adopta en desarrollo de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento.

Disposición final segunda. *Facultad de desarrollo.*

Se faculta al Ministro de Sanidad y Consumo para dictar las disposiciones necesarias para la aplicación y desarrollo de este real decreto.

Disposición final tercera. *Entrada en vigor.*

El presente real decreto entrará en vigor el día siguiente al de su publicación en el «Boletín Oficial del Estado».
Dado en Madrid, el 12 de noviembre de 2004.

JUAN CARLOS R.

La Ministra de Sanidad y Consumo,
ELENA SALGADO MÉNDEZ