

I. DISPOSICIÓN XERAIS

MINISTERIO DA PRESIDENCIA, RELACIÓNS COAS CORTES E IGUALDADE

5568 *Real decreto 258/2019, do 12 de abril, polo que se modifica o Real decreto 824/2010, do 25 de xuño, polo que se regulan os laboratorios farmacéuticos, os fabricantes de principios activos de uso farmacéutico e o comercio exterior de medicamentos e medicamentos en investigación.*

O Real decreto 824/2010, do 25 de xuño, polo que se regulan os laboratorios farmacéuticos, os fabricantes de principios activos de uso farmacéutico e o comercio exterior de medicamentos e medicamentos en investigación, integrou nunha única disposición os requisitos aplicables á fabricación e importación de medicamentos e principios activos de uso farmacéutico. Até a data, no dito real decreto recolléronse os estándares de calidade contidos nos principios e directrices das normas de correcta fabricación da Unión Europea aplicables aos medicamentos de uso humano, aos medicamentos veterinarios e aos medicamentos en investigación.

Os aspectos básicos correspondentes á fabricación e importación de medicamentos de uso humano foron obxecto de regulación na Directiva 2001/83/CE do Parlamento Europeo e do Consello, do 6 de novembro de 2001, pola cal se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano. A fabricación e importación de medicamentos veterinarios foi, pola súa vez, regulada na Directiva 2001/82/CE do Parlamento Europeo e do Consello, do 6 de novembro de 2001, pola que se establece un código comunitario sobre medicamentos veterinarios. O contido das citadas directivas foi posteriormente incorporado ao noso ordenamento xurídico interno mediante a Lei 29/2006, do 26 de xullo, de garantías e uso racional de medicamentos e produtos sanitarios, na actualidade texto refundido da Lei de garantías e uso racional dos medicamentos e produtos sanitarios, aprobado polo Real decreto legislativo 1/2015, do 24 de xullo.

O Real decreto 824/2010, do 25 de xuño, completou a transposición da Directiva 2001/83/CE do Parlamento Europeo e do Consello, do 6 de novembro de 2001, e puxo termo á separación normativa en materia de fabricación e importación de medicamentos de uso humano e medicamentos veterinarios, así como de principios activos de uso farmacéutico, e medicamentos de uso humano en investigación. Non obstante, a fabricación dos medicamentos de uso humano e dos medicamentos en investigación foron obxecto dunha nova regulación por parte da Unión Europea que separa e diferencia a normativa aplicable a cada un destes tipos de medicamentos.

Así, recentemente publicouse a Directiva (UE) 2017/1572 da Comisión, do 15 de setembro de 2017, pola que se complementa a Directiva 2001/83/CE do Parlamento Europeo e do Consello no que respecta aos principios e directrices das prácticas correctas de fabricación dos medicamentos de uso humano. Esta directiva derroga, pola súa vez, a Directiva 2003/94/CE da Comisión, do 8 de outubro de 2003, pola que se establecen os principios e directrices das prácticas correctas de fabricación dos medicamentos de uso humano e dos medicamentos en investigación de uso humano.

Así mesmo, publicouse o Regulamento delegado (UE) 2017/1569 da Comisión, do 23 de maio de 2017, polo que se complementa o Regulamento (UE) n.º 536/2014 do Parlamento Europeo e do Consello especificando os principios e directrices das normas de correcta fabricación e as disposicións de inspección dos medicamentos en investigación de uso humano. As disposicións do dito regulamento complementan o réxime xurídico dos medicamentos en investigación, regulados polo Regulamento (UE) n.º 536/2014 do Parlamento Europeo e do Consello, do 16 de abril de 2014, sobre os ensaios clínicos de medicamentos de uso humano, e polo que se derroga a Directiva 2001/20/CE.

Coa aprobación destas normas sepáranse os requisitos relativos ás normas de correcta fabricación dos medicamentos de uso humano e dos medicamentos en investigación, regulados até agora de forma conxunta no Real decreto 824/2010, do 25 de xuño, que debe modificarse para reflectir esta nova situación.

Neste contexto, e co fin de traspor a Directiva (UE) 2017/1572 da Comisión, do 15 de setembro de 2017, cómpre suprimir do Real decreto 824/2010, do 25 de xuño, as referencias á fabricación dos medicamentos en investigación, xa que a dita fabricación está regulada polo Regulamento delegado (UE) 2017/1569 da Comisión, do 23 de maio de 2017, de obrigado cumprimento en todos os seus elementos e directamente aplicable en cada Estado membro. Ademais, cómpre actualizar a definición do concepto de «sistema de calidade farmacéutica», así como algúns termos co fin de reflectir a evolución internacional e o uso real que deles fan os inspectores e os fabricantes.

Este real decreto axústase aos principios de boa regulación a que se refire o artigo 129 da Lei 39/2015, do 1 de outubro, do procedemento administrativo común das administracións públicas, en particular aos principios de necesidade, eficacia, proporcionalidade, seguridade xurídica, transparencia e eficiencia. E así, persegue un interese xeral, xa que busca garantir a aplicación das prácticas correctas de fabricación dos medicamentos de uso humano. Ademais, supón unha regulación imprescindible tendo en conta que a súa finalidade principal é traspor a Directiva (UE) 2017/1572 da Comisión, do 15 de setembro de 2017. Así mesmo, durante o seu procedemento de elaboración favoreceuse a participación activa dos potenciais destinatarios da norma a través do trámite de información pública e non se establecen novas cargas administrativas.

Este real decreto dítase de acordo coa competencia exclusiva que ten o Estado en materia de lexislación sobre produtos farmacéuticos, de conformidade co disposto no artigo 149.1.16.^a da Constitución española.

No proceso de tramitación desta norma consultáronse, entre outros, as comunidades autónomas e as cidades de Ceuta e Melilla. Así mesmo, o Consello Interterritorial do Sistema Nacional de Saúde e o seu Comité Consultivo emitiron informe sobre este real decreto. Ademais, este real decreto foi sometido ao trámite de información pública e, desta forma, favoreceuse a participación activa dos potenciais destinatarios da norma, de conformidade co artigo 26.6 da Lei 50/1997, do 27 de novembro, do Goberno.

Na súa virtude, por proposta da ministra de Sanidade, Consumo e Benestar Social e do ministro de Agricultura, Pesca e Alimentación, coa aprobación previa prevista no artigo 26.5, quinto parágrafo, da Lei 50/1997, do 27 de novembro, de acordo co Consello de Estado, e logo de deliberación do Consello de Ministros na súa reunión do día 12 de abril de 2019,

DISPOÑO:

Artigo único. *Modificación do Real decreto 824/2010, do 25 de xuño, polo que se regulan os laboratorios farmacéuticos, os fabricantes de principios activos de uso farmacéutico e o comercio exterior de medicamentos e medicamentos en investigación.*

O Real decreto 824/2010, do 25 de xuño, polo que se regulan os laboratorios farmacéuticos, os fabricantes de principios activos de uso farmacéutico e o comercio exterior de medicamentos e medicamentos en investigación, queda modificado como segue:

Un. A letra c) do número 1 do artigo 1 queda redactada da seguinte forma:

«c) As normas de correcta fabricación dos medicamentos de uso humano e dos medicamentos veterinarios.»

Dous. A letra b) do número 2 do artigo 1 queda redactada da seguinte forma:

«b) As persoas físicas ou xurídicas que realicen as análises cualitativas e cuantitativas pertinentes para a importación de medicamentos e medicamentos en investigación.»

Tres. Os números 5 e 10 do artigo 2 quedan redactados como segue:

«5. Sistema de calidade farmacéutica: conxunto de medidas adoptadas con obxecto de garantir que os medicamentos teñan a calidade exixida para o uso o que están destinados.

10. Normas de correcta fabricación: a parte do sistema de calidade que asegura que os medicamentos son elaborados, importados e controlados de acordo coas normas de calidade apropiadas para o uso ao que están destinados.»

Catro. O número 3 do artigo 21 queda redactado da seguinte maneira:

«3. Non será necesario solicitar a modificación das autorizacións de comercialización dos medicamentos para a intervención dun terceiro, de forma transitoria, en operacións de fabricación ou control con carácter excepcional e por un período máximo de seis meses e para unidades e lotes concretos, por petición motivada do titular da autorización de comercialización do medicamento, ben que será preceptiva a autorización previa da Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios. A dita autorización poderá ser renovable por petición motivada do titular da autorización de comercialización do medicamento.»

Cinco. O número 1 do artigo 26 queda redactado como segue:

«1. Os laboratorios farmacéuticos fabricantes e/ou importadores velarán por que todas as operacións de fabricación, importación e/ou control de medicamentos se leven a cabo de conformidade con estas normas de correcta fabricación, así como coas condicións das autorizacións de comercialización. Estas obrigacións serán, así mesmo, de aplicación á fabricación e/ou importación dos medicamentos destinados exclusivamente á exportación.

En relación cos medicamentos en investigación, respectaranse os principios e directrices das normas de correcta fabricación e as disposicións de inspección dos medicamentos en investigación de uso humano, recollidos no Regulamento delegado (UE) 2017/1569 da Comisión, do 23 de maio de 2017, polo que se complementa o Regulamento (UE) n.º 536/2014 do Parlamento Europeo e do Consello especificando os principios e directrices das normas de correcta fabricación e as disposicións de inspección dos medicamentos en investigación de uso humano.»

Seis. O artigo 27 queda redactado da seguinte maneira:

«Artigo 27. *Actualización das especificacións autorizadas.*

1. Os laboratorios farmacéuticos fabricantes e/ou importadores de medicamentos deberán revisar periodicamente os seus métodos de fabricación, co fin de adaptalos ao progreso científico e técnico.

2. Cando, como consecuencia do disposto no número anterior, resulte necesaria a modificación da autorización de comercialización dun medicamento deberase solicitar a citada modificación á Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios, de acordo coa normativa aplicable.»

Sete. O artigo 28 queda redactado como segue:

«Artigo 28. *Sistema de calidade farmacéutica.*

1. Os laboratorios farmacéuticos fabricantes e/ou importadores de medicamentos establecerán, aplicarán e manterán un sistema eficaz de calidade farmacéutica, no cal participarán activamente a dirección e o persoal dos distintos departamentos implicados, de acordo co contido da guía detallada de normas de correcta fabricación.

2. O volume de actividade e o tipo de operacións que realice o laboratorio deberán terse en conta para desenvolver ou modificar o sistema de calidade. Para isto, deberán aplicarse os principios de análise e xestión de riscos máis adecuados, segundo os estándares científicos e técnicos xeralmente aceptados. Deberá traballarse de acordo con obxectivos de mellora continua do sistema de calidade, baseados en procedementos de monitorización e análise da eficacia do sistema. O sistema de calidade farmacéutica dun laboratorio deberá incluír, así mesmo, as actividades contratadas a terceiros.

3. A política do sistema de calidade quedará recollida nun manual de calidade ou documento similar.»

Oito. O artigo 29 queda redactado da seguinte forma:

«Artigo 29. *Persoal.*

1. Os fabricantes e/ou importadores deberán dispor de persoal suficiente, competente e coas cualificacións adecuadas en todas as súas instalacións de fabricación para alcanzar o obxectivo do sistema de calidade farmacéutica.

2. As tarefas do persoal directivo e de supervisión, incluído o persoal cualificado, responsable da aplicación das normas de correcta fabricación deberán definirse na descrición de funcións. As relacións xerárquicas deberán definirse nun organigrama. Os organigramas e as descricións de funcións aprobaranse conforme os procedementos internos do fabricante e/ou importador.

3. O persoal a que se refire o número 2 deberá dispor dos poderes suficientes para desempeñar correctamente as súas funcións.

4. O persoal recibirá formación, inicial e permanente, de eficacia comprobada, relativa, en particular, á teoría e aplicación dos conceptos de garantía da calidade e de normas de correcta fabricación.

5. Estableceranse e aplicaranse programas de hixiene adaptados ás actividades que se leven a cabo. Estes programas incluírán, en particular, procedementos relativos á saúde, ás prácticas de hixiene e ao vestiario do persoal.»

Nove. O artigo 31 queda redactado da seguinte forma:

«Artigo 31. *Documentación.*

1. Os fabricantes e/ou importadores establecerán e manterán un sistema de documentación baseado en especificacións, fórmulas de fabricación, instrucións de elaboración e acondicionamento, procedementos e protocolos relativos ás diferentes operacións de elaboración que se leven a cabo. O sistema de documentación garantirá a calidade e a integridade dos datos. Os documentos deberán ser claros, exentos de erros e actualizados.

Deberán estar dispoñibles procedementos, previamente establecidos, para as operacións e as condicións xerais de elaboración, así como os documentos específicos para a fabricación de cada lote. Este conxunto de documentos deberá permitir reconstituír o proceso de fabricación de cada lote.

2. A documentación relativa aos lotes deberá conservarse, polo menos, até un ano despois da súa data de caducidade ou até cinco anos desde a certificación a que se refire o artigo 18.2, en función do período que sexa máis longo.

3. Cando se utilice un sistema de tratamento de datos electrónico, fotográfico ou doutro tipo, en lugar da documentación escrita, os fabricantes e/ou importadores deberán primeiro obter a validación do sistema, demostrando que os datos estarán adecuadamente almacenados durante o período previsto. Os datos almacenados mediante estes sistemas deberán ser facilmente accesibles, en forma lexible e poranse á disposición das autoridades competentes cando os soliciten. Os datos almacenados en soporte electrónico estarán protexidos mediante métodos, como a duplicación, a realización de copias de seguridade e a transferencia a outro sistema de almacenamento, de forma que non sufran perdas, danos ou accesos non autorizados a eles, e manteranse rexistros de auditoría.»

Dez. O artigo 32 queda redactado da seguinte forma:

«Artigo 32. *Producción.*

1. As diferentes operacións de produción levaranse a cabo de acordo con instrucións e procedementos previamente establecidos e de conformidade coas normas de correcta fabricación. Deberá disporse de recursos adecuados e suficientes para a realización de controis durante o proceso de fabricación. As desviacións do proceso e os defectos dos produtos documentaranse e serán obxecto dunha investigación en profundidade.

2. Adoptaranse as medidas técnicas ou organizativas oportunas para evitar contaminacións cruzadas e mesturas de produtos.

3. Calquera nova fabricación ou modificación relevante dun proceso de fabricación deberá ser validada. As fases críticas dos procesos de fabricación serán revalidadas periodicamente.»

Once. O artigo 33 queda redactado da seguinte forma:

«Artigo 33. *Control de calidade.*

1. Os fabricantes e/ou importadores establecerán e manterán un sistema de control da calidade, que estará baixo a responsabilidade dunha persoa que teña as cualificacións necesarias e sexa independente do proceso de produción.

2. Os laboratorios adoptarán os sistemas de control conforme as especificacións autorizadas que, como mínimo, deberán comprender:

a) O control de fabricación final e en proceso, que se establecerá nos seus puntos clave.

b) O control analítico de calidade, que deberá garantir que todos os exemplares dun medicamento son idénticos na súa composición e reúnen os requisitos exixidos polas disposicións legais.

3. A unidade de control de calidade deberá dispor de un ou de máis laboratorios de control, co persoal e equipamento adecuados para levar a cabo as análises e probas necesarias en relación cos materiais de partida e os materiais de acondicionamento, así como os controis dos produtos intermedios e acabados.

4. No caso dos medicamentos, incluídos os importados de terceiros países, poderá recorrerse a laboratorios contratados, autorizados conforme os artigos 21 e 34.

5. Durante o control definitivo dos medicamentos acabados, previamente á súa venda ou distribución, o sistema de control de calidade, ademais dos resultados analíticos, terá en conta os outros elementos indispensables, como as condicións de produción, os resultados dos controis durante o proceso, o exame dos documentos de fabricación e a conformidade dos produtos coas súas especificacións, incluído o acondicionamento final.

6. Deberán conservarse mostras de cada lote dos medicamentos acabados durante, ao menos, un ano a partir da data de caducidade e dos materiais de partida

(que non sexan disolventes, gases ou auga) durante un mínimo de dous anos desde a liberación do medicamento. Deberán estar á disposición das autoridades inspectoras.

Estes períodos poderán abreviarse se a súa estabilidade, mencionada na especificación pertinente, é inferior ao período establecido.

As mostras de referencia serán do tamaño suficiente para permitir, ao menos, repetir dúas análises completas e a súa conservación farase nas condicións necesarias para manter a súa estabilidade.

7. Para determinados materiais de partida, determinados medicamentos fabricados individualmente ou en pequenas cantidades, ou cando o seu almacenamento puiden presentar problemas especiais, a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios poderá autorizar outras condicións de mostraxe e de conservación das mostras.

8. Toda unidade de control de calidade manterá protocolos das mostras analizadas, onde deberá consignar, ademais da individualización detallada e precisa delas, o seguinte:

- a) Os resultados das análises executadas, incluíndo observacións e datos de cada proba efectuada.
- b) A referencia ao patrón de control aplicado.
- c) Nome e sinatura das persoas que efectuasen a análise.
- d) Informe final, datado e asinado polo técnico responsable do departamento ou do laboratorio externo, segundo proceda.»

Doce. O artigo 34 queda redactado da seguinte forma:

«Artigo 34. *Subcontratación.*

Calquera operación de fabricación ou importación ou operación relacionada con elas se levará a cabo en virtude dun contrato escrito e deberá cumprir as condicións descritas na sección 6.^a do capítulo II.»

Trece. O artigo 35 queda modificado do seguinte modo:

«Artigo 35. *Reclamacións e retirada de medicamentos.*

1. Os laboratorios farmacéuticos fabricantes implantarán un sistema de rexistro e exame das reclamacións, así como un sistema eficaz de retirada rápida e permanente de medicamentos da rede de distribución.

2. Cada fabricante e/ou importador rexistrará e investigará toda reclamación relativa a deficiencias, así como toda decisión e medida adoptada como resultado da reclamación.

3. Os titulares de autorizacións de comercialización, ou os fabricantes e/ou importadores para medicamentos non comercializados en España, deberán informar inmediatamente a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios de calquera deficiencia que poida provocar a retirada do mercado dun medicamento, de acordo co establecido no artigo 51, con indicación dos países de destino dos medicamentos. O titular da autorización de comercialización deberá informar, así mesmo, sobre as restricións anormais de subministración de calquera medicamento, tan pronto como teña coñecemento delas.»

Catorce. O artigo 36 queda redactado da seguinte maneira:

«Artigo 36. *Autoinspección.*

Os fabricantes e/ou importadores efectuarán autoinspeccións repetidas, que formarán parte do sistema de calidade farmacéutica, para o control da aplicación e o respecto das normas de correcta fabricación e para propor calquera medida

correctora ou acción preventiva necesaria. Deberase levar un rexistro das autoinspeccións e de toda medida correctora que se adopte como consecuencia delas.»

Quince. O artigo 43 queda redactado da seguinte forma:

«Artigo 43. *Aspectos xerais das inspeccións.*

1. A Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios e as autoridades sanitarias das comunidades autónomas, no ámbito das súas respectivas competencias, realizarán inspeccións aos laboratorios farmacéuticos co fin de verificar o cumprimento das normas de correcta fabricación. Estas inspeccións serán periódicas cada tres anos, ben que este prazo pode ser aumentado ou reducido por razóns de risco xustificadas. A súa realización poderá ser comunicada con antelación ou levarse a cabo sen aviso previo. Na súa realización terase en conta a compilación dos procedementos da Unión que publicou a Comisión Europea en materia de inspeccións e intercambio de información.

2. A Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios e as autoridades sanitarias das comunidades autónomas, no ámbito das súas respectivas competencias, realizarán tamén inspeccións aos fabricantes, importadores e distribuidores de principios activos co fin de verificar o cumprimento das normas de correcta fabricación e boas prácticas de distribución aplicables. A frecuencia destas inspeccións será establecida con base nunha análise de riscos. A súa realización poderá ser comunicada con antelación ou realizarse sen aviso previo.

3. Ao termo de cada unha das inspeccións levantarase unha acta de inspección regulamentaria, que será asinada polo inspector ou inspectores actuantes e polo director técnico da planta ou do técnico responsable ou, se for o caso, pola persoa responsable da empresa fabricante, importadora ou distribuidora de principios activos. Nela faranse constar os feitos e achados máis relevantes que resultasen das actuacións inspectoras, así como, se for o caso, a adopción de medidas cautelares necesarias conforme o establecido no artigo 14.

4. Tras cada inspección, os inspectores redactarán, se for o caso, un informe sobre o cumprimento das normas de correcta fabricación, publicadas polo Ministerio de Sanidade, Consumo e Benestar Social, de acordo co formato establecido a nivel europeo. Antes de adoptar o informe, a autoridade competente dará á entidade inspeccionada correspondente a oportunidade de presentar comentarios. No caso de que no informe se recollan deficiencias relativas a incumprimentos das normas de correcta fabricación ou da normativa aplicable á fabricación de medicamentos, a entidade inspeccionada deberá informar sobre as medidas que adoptase ou prevexa adoptar para a súa corrección, así como dos prazos para a súa implantación.

Cando nunha inspección sexa necesario realizar toma de mostras, esta realizarase conforme o establecido no artigo 48.

5. Anualmente elaborase, coa participación de todas as autoridades competentes, un plan de inspección de normas de correcta fabricación, baseado en criterios de xestión de riscos.

6. As autoridades competentes auxiliaranse mutuamente para efectos de inspección.

7. As autoridades das comunidades autónomas e da Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios intercambiarán a información correspondente sobre as inspeccións realizadas en virtude do establecido nos números anteriores.

8. A Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios e as autoridades sanitarias das comunidades autónomas, de acordo co marco competencial vixente, establecerán e implementarán un sistema de calidade ben deseñado que será de obrigado cumprimento para o persoal e a dirección dos servizos de inspección. O sistema de calidade actualizarase cando sexa necesario.»

Dezaseis. Incorpórase un novo número 7 ao artigo 47 coa seguinte redacción:

«7. Igualmente, a Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios poderá compartir os resultados das súas inspeccións e das inspeccións realizadas polas autoridades sanitarias das comunidades autónomas de acordo cos procedementos de intercambio de información establecidos e acordados entre as autoridades nacionais sanitarias dos Estados membros da Unión Europea, a Axencia Europea de Medicamentos e os países con que estas partes teñan asinados acordos de recoñecemento mutuo.»

Disposición derradeira primeira. *Incorporación de Dereito da Unión Europea.*

Mediante este real decreto incorpórase ao dereito español a Directiva (UE) 2017/1572 da Comisión, do 15 de setembro de 2017, pola que se complementa a Directiva 2001/83/CE do Parlamento Europeo e do Consello no que respecta aos principios e directrices das prácticas correctas de fabricación dos medicamentos de uso humano.

Disposición derradeira segunda. *Entrada en vigor.*

O presente real decreto entrará en vigor transcorridos seis meses desde a data de publicación no «Diario Oficial de la Unión Europea» do anuncio a que se fai referencia no artigo 82, número 3 do Regulamento (UE) 536/2014 do Parlamento Europeo e do Consello, do 16 de abril de 2014, sobre os ensaios clínicos de medicamentos de uso humano, e polo que se derroga a Directiva 2001/20/CE.

Dado en Madrid o 12 de abril de 2019.

FELIPE R.

A vicepresidenta do Goberno e ministra da Presidencia,
Relacións coas Cortes e Igualdade,
CARMEN CALVO POYATO