

DIRECTIVAS

DIRECTIVA (UE) 2017/1572 DE LA COMISIÓN

de 15 de septiembre de 2017

por la que se complementa la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo en lo que respecta a los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación de los medicamentos de uso humano

(Texto pertinente a efectos del EEE)

LA COMISIÓN EUROPEA,

Visto el Tratado de Funcionamiento de la Unión Europea,

Vista la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano ⁽¹⁾, y en particular su artículo 47, párrafo primero,

Considerando lo siguiente:

- (1) La Directiva 2003/94/CE de la Comisión ⁽²⁾ se aplica tanto a los medicamentos de uso humano como a los medicamentos en investigación de uso humano.
- (2) De conformidad con el artículo 63, apartado 1, del Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo ⁽³⁾, la Comisión tiene la facultad de adoptar un acto delegado que establezca los principios de las prácticas correctas de fabricación de los medicamentos en investigación de uso humano. Resulta, por lo tanto, necesario adaptar las disposiciones de la Directiva 2003/94/CE mediante la supresión de las referencias a los medicamentos en investigación de uso humano.
- (3) La definición del concepto de «sistema de calidad farmacéutica», así como algunos términos, deben actualizarse para reflejar la evolución internacional o el uso real que de esta terminología hacen los inspectores y los fabricantes.
- (4) Todos los medicamentos de uso humano fabricados o importados en la Unión, incluidos los medicamentos destinados a la exportación, deben fabricarse de acuerdo con los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación de medicamentos. Para poder atenerse a estos principios y directrices, el fabricante debe cooperar con el titular de la autorización de comercialización, cuando se trate de una entidad jurídica diferente. Las obligaciones mutuas del fabricante y el titular de la autorización de comercialización deben definirse en un acuerdo técnico entre ellos.
- (5) El fabricante de los medicamentos debe asegurarse de que estos son aptos para el uso al que están destinados, cumplen con los requisitos de la autorización de comercialización y no ponen en peligro a los pacientes debido a su deficiente calidad. Para lograr este objetivo de calidad de forma eficaz, el fabricante debe poner en marcha un sistema de calidad farmacéutica diseñado de manera exhaustiva y correctamente aplicado, que incorpore las prácticas correctas de fabricación y la gestión de riesgos en materia de calidad.
- (6) Para garantizar la conformidad con los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación, es preciso establecer disposiciones detalladas por lo que respecta a las inspecciones de las autoridades competentes y a determinadas obligaciones del fabricante.
- (7) Es necesario garantizar que todos los medicamentos disponibles en el territorio de la UE cumplan las mismas normas de calidad, por lo que los medicamentos importados en la Unión deben fabricarse de conformidad con normas que sean, como mínimo, equivalentes a las normas de correcta fabricación establecidas en la Unión.

⁽¹⁾ DO L 311 de 28.11.2001, p. 67.

⁽²⁾ 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 (DO L 262 de 14.10.2003, p. 22).

⁽³⁾ Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE (DO L 158 de 27.5.2014, p. 1).

- (8) A fin de garantizar la aplicación coherente de los principios relativos a las prácticas correctas de fabricación, los fabricantes de medicamentos de uso humano y los inspectores deben tener en cuenta las líneas directrices a que se refiere el artículo 47, párrafo segundo, de la Directiva 2001/83/CE. No obstante, en el caso de los medicamentos de terapia avanzada, deben aplicarse las directrices a que se refiere el artículo 5 del Reglamento (CE) n.º 1394/2007 ⁽¹⁾. Deben establecerse los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación de los medicamentos de uso humano en relación con la gestión de la calidad, el personal, las instalaciones y equipos, la documentación, la producción, el control de calidad, la subcontratación, las reclamaciones, la retirada de medicamentos y las autoinspecciones. En lo que respecta a los medicamentos de terapia avanzada, estos principios y directrices deben adaptarse a las características específicas de dichos medicamentos de conformidad con el enfoque basado en el riesgo.
- (9) Puesto que, en aras de la claridad, han de adaptarse muchas de las disposiciones de la Directiva 2003/94/CE, esta debe derogarse.
- (10) Las medidas previstas en la presente Directiva se ajustan al dictamen del Comité Permanente de Medicamentos de Uso Humano.

HA ADOPTADO LA PRESENTE DIRECTIVA:

Artículo 1

Objeto

La presente Directiva establece los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación de los medicamentos de uso humano cuya fabricación o importación exige la autorización a la que se refiere el artículo 40 de la Directiva 2001/83/CE.

Artículo 2

Definiciones

Para los fines de la presente Directiva, se entenderá por:

- 1) «fabricante»: toda persona que realice actividades para las que se requiera la autorización a que se refiere el artículo 40, apartados 1 y 3, de la Directiva 2001/83/CE;
- 2) «sistema de calidad farmacéutica»: el conjunto de medidas adoptadas con el objetivo de garantizar que los medicamentos tengan la calidad exigida para el uso al que están destinados;
- 3) «prácticas correctas de fabricación»: la parte de la garantía de calidad que asegura que los medicamentos se elaboran, importan y controlan sistemáticamente de conformidad con las normas de calidad pertinentes para el uso al que están destinados.

Artículo 3

Inspecciones

1. Los Estados miembros velarán, mediante inspecciones reiteradas como las previstas en el artículo 111, apartado 1 bis, de la Directiva 2001/83/CE, por que los fabricantes autorizados de conformidad con el artículo 40, apartados 1 y 3, de la Directiva 2001/83/CE respeten los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación que establece la presente Directiva.

Asimismo, los Estados miembros tendrán en cuenta la compilación de procedimientos de la Unión sobre inspecciones e intercambio de información publicada por la Comisión.

2. Para la interpretación de los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación, los fabricantes y las autoridades competentes tendrán en cuenta las líneas directrices detalladas a que se refiere el artículo 47, párrafo segundo, de la Directiva 2001/83/CE. En el caso de los medicamentos de terapia avanzada, deberán tenerse en cuenta las directrices sobre prácticas correctas de fabricación específicas para los medicamentos de terapia avanzada a que se refiere el artículo 5 del Reglamento (CE) n.º 1394/2007 sobre medicamentos de terapia avanzada.

⁽¹⁾ Reglamento (CE) n.º 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007, sobre medicamentos de terapia avanzada y por el que se modifican la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) n.º 726/2004 (DO L 324 de 10.12.2007, p. 121).

3. Los Estados miembros establecerán e implementarán un sistema de calidad bien diseñado que será de obligado cumplimiento para el personal y la gerencia de los servicios de inspección. El sistema de calidad se actualizará cuando sea necesario.

Artículo 4

Conformidad con las prácticas correctas de fabricación

1. Los Estados miembros velarán por que los fabricantes lleven a cabo todas las operaciones de fabricación de conformidad con las prácticas correctas de fabricación y con la autorización de fabricación. Esta disposición también se aplicará a los medicamentos destinados exclusivamente a la exportación.
2. En cuanto a los medicamentos importados de terceros países, los Estados miembros se asegurarán de que los medicamentos se hayan fabricado de conformidad con normas que sean, como mínimo, equivalentes a las normas sobre prácticas correctas de fabricación establecidas en la Unión, y de que hayan sido elaborados por fabricantes debidamente autorizados para ello.

Artículo 5

Conformidad con la autorización de comercialización

1. Los Estados miembros velarán por que los fabricantes lleven a cabo todas las operaciones de fabricación o importación de medicamentos sujetos a una autorización de comercialización de conformidad con la información facilitada en la solicitud de autorización de comercialización.
2. Los Estados miembros obligarán al fabricante a revisar periódicamente sus métodos de fabricación a la luz del progreso científico y técnico.

Cuando sea necesario introducir una variación en el expediente de la autorización de comercialización, dicha variación se realizará mediante los mecanismos establecidos de conformidad con el artículo 23 *ter* de la Directiva 2001/83/CE.

Artículo 6

Sistema de calidad farmacéutica

Los Estados miembros velarán por que los fabricantes establezcan, apliquen y mantengan un sistema de calidad farmacéutica eficaz en el que participen activamente los mandos superiores y el personal de los distintos departamentos implicados.

Artículo 7

Personal

1. El fabricante estará obligado a disponer, en todas sus instalaciones de fabricación o importación, de un número suficiente de personal competente y debidamente cualificado para alcanzar el objetivo del sistema de calidad farmacéutica.
2. Las tareas del personal directivo y de supervisión responsable de la aplicación de las prácticas correctas de fabricación, incluidas las de las personas cualificadas a que se refiere el artículo 48 de la Directiva 2001/83/CE, deberán definirse en las descripciones de funciones. Las relaciones jerárquicas se plasmarán en un organigrama. Los organigramas y las descripciones 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 ejercer correctamente sus responsabilidades.
4. El personal recibirá formación inicial y permanente de eficacia comprobada, relativa, en particular, a la teoría y aplicación de los conceptos de garantía de la calidad y de 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, en particular, procedimientos relativos a la salud, las prácticas de higiene y el vestuario del personal.

*Artículo 8***Instalaciones y equipos**

1. Por lo que se refiere a las instalaciones y los equipos de fabricación, el fabricante estará obligado a garantizar que estén ubicados, diseñados, construidos, adaptados y mantenidos en función de las operaciones a que se destinan.
2. Los Estados miembros exigirán que las instalaciones y los equipos de fabricación se dispongan, diseñen y utilicen de tal forma que se reduzca al mínimo el riesgo de error y se facilite una limpieza y un mantenimiento eficaces, con objeto de evitar la contaminación, la contaminación cruzada y, en general, cualquier efecto negativo para la calidad del medicamento.
3. Las instalaciones y equipos que vayan a utilizarse en operaciones de fabricación o de importación esenciales para la calidad de los medicamentos deberán ser objeto de una cualificación y una validación apropiadas.

*Artículo 9***Documentación**

1. El fabricante estará obligado a establecer y mantener un sistema de documentación basado en especificaciones, fórmulas de fabricación, instrucciones de elaboración y acondicionamiento, procedimientos y registros relativos a las diferentes operaciones de fabricación que se lleven a cabo. El sistema de documentación garantizará la calidad y la integridad de los datos. Los documentos deberán ser claros, exentos de errores y actualizados. Deberán estar disponibles procedimientos previamente establecidos para las operaciones y las condiciones generales de fabricación, así como documentos específicos para la fabricación de cada lote. Este conjunto de documentos deberá permitir reconstituir el proceso de fabricación de cada lote.

Se exigirá al fabricante que conserve la documentación relativa a los lotes por lo menos hasta un año después de la fecha de caducidad de los mismos o hasta cinco años desde la certificación a que se refiere el artículo 51, apartado 3, de la Directiva 2001/83/CE, el período que sea más largo.

2. Cuando se utilice un sistema de tratamiento de datos electrónico, fotográfico o de otro tipo en lugar de la documentación escrita, el fabricante deberá primero obtener la validación del sistema demostrando que los datos estarán adecuadamente almacenados durante el período previsto. Los datos almacenados mediante estos sistemas deberán ser fácilmente accesibles en forma legible y se pondrán a disposición de las autoridades competentes cuando los soliciten. Los datos almacenados en soporte electrónico estarán protegidos, mediante técnicas como la duplicación, la realización de copias de seguridad y la transferencia a otro sistema de almacenamiento, contra la pérdida, el daño y el acceso no autorizado a los datos, y se mantendrán pistas de auditoría.

*Artículo 10***Producción**

1. Los Estados miembros se asegurarán de que los fabricantes lleven a cabo las diferentes operaciones de producción de acuerdo con instrucciones y procedimientos previamente establecidos y de conformidad con las prácticas correctas de fabricación. El fabricante proveerá recursos adecuados y suficientes para la realización de controles durante el proceso de fabricación. Las desviaciones del proceso y las deficiencias de los medicamentos se documentarán y serán objeto de una investigación en profundidad.
2. Los fabricantes estarán obligados a adoptar las medidas técnicas y de organización adecuadas para evitar la contaminación cruzada y las confusiones.
3. Cualquier nueva fabricación o modificación importante de un proceso de fabricación de medicamentos deberá ser validada. Las fases críticas de los procesos de fabricación serán revalidadas periódicamente.

*Artículo 11***Control de calidad**

1. El fabricante estará obligado a establecer y mantener un sistema de control de la calidad, que estará bajo la autoridad de una persona que tenga las cualificaciones necesarias y sea independiente del proceso de producción.

Esta persona dispondrá o podrá acceder a uno o más laboratorios de control, dotados del personal y el equipo adecuados para llevar a cabo los análisis y pruebas necesarios de los materiales de partida y los materiales de acondicionamiento, así como de los medicamentos intermedios y los acabados.

2. En el caso de los medicamentos, incluidos los importados de terceros países, podrá recurrirse a laboratorios contratados autorizados con arreglo al artículo 12 de la presente Directiva y al artículo 20, letra b), de la Directiva 2001/83/CE.

3. Durante el control definitivo de los medicamentos acabados previo a su venta o distribución, el sistema de control de la calidad tendrá en cuenta, además de los resultados de los análisis, información esencial como las condiciones de producción, los resultados de los controles durante el proceso, el examen de los documentos de fabricación y la conformidad del medicamento con sus especificaciones, incluido el acondicionamiento final.

4. Se guardarán muestras de cada lote de medicamentos acabados durante al menos un año después de la fecha de caducidad.

Deberán conservarse muestras de los materiales de partida, que no sean disolventes, gases o agua, utilizados en el proceso de fabricación durante un mínimo de dos años desde la liberación del medicamento. Dicho período podrá reducirse si el período de estabilidad del material, indicado en la especificación pertinente, tiene una duración menor. Dichas muestras deberán ponerse a disposición de las autoridades competentes.

Se podrán definir otras condiciones, mediante acuerdo con la autoridad competente, para el muestreo y la conservación de materiales de partida y determinados medicamentos fabricados individualmente o en pequeñas cantidades, o cuyo almacenamiento pudiera plantear problemas especiales.

Artículo 12

Subcontratación

1. Los Estados miembros exigirán que toda operación de fabricación o importación, o relacionada con ellas, que se subcontrate esté sujeta a un contrato escrito.

2. El contrato definirá con claridad las responsabilidades de cada parte y, en particular, el cumplimiento de las prácticas correctas de fabricación que deberá respetar el contratista y la manera en que la persona cualificada responsable de la certificación de cada lote a que se refiere el artículo 48 de la Directiva 2001/83/CE ejercerá sus responsabilidades.

3. El contratista no subcontratará ninguna parte de los trabajos que le hayan sido confiados mediante el contrato sin la autorización escrita del que otorga el contrato.

4. El contratista cumplirá los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación aplicables a las operaciones de que se trate establecidas en la Unión y se someterá a las inspecciones que lleven a cabo las autoridades competentes de conformidad con lo dispuesto en el artículo 111 de la Directiva 2001/83/CE.

Artículo 13

Reclamaciones y retirada de medicamentos

1. Los Estados miembros se asegurarán de que los fabricantes implementen un sistema de registro y examen de las reclamaciones, así como un sistema eficaz de retirada rápida y permanente de medicamentos de la red de distribución. Toda reclamación relativa a deficiencias será registrada y examinada por el fabricante. El fabricante estará obligado a informar a la autoridad competente y, en su caso, al titular de la autorización de comercialización, de cualquier deficiencia que pudiera provocar la retirada de un medicamento o restricciones anormales del suministro y, siempre que sea posible, indicará los países de destino.

2. Las retiradas deben efectuarse de conformidad con los requisitos establecidos en el artículo 123 de la Directiva 2001/83/CE.

Artículo 14

Autoinspección

El fabricante procederá a efectuar autoinspecciones reiteradas que formarán parte del sistema de calidad farmacéutica para el control de la aplicación y el respeto de las prácticas correctas de fabricación y para proponer cualquier medida correctora o acción preventiva necesaria. Se llevarán registros de tales autoinspecciones y de toda acción correctora que se emprenda posteriormente.

*Artículo 15***Derogación de la Directiva 2003/94/CE**

Queda derogada la Directiva 2003/94/CE con efecto a partir de seis meses después de la fecha de publicación en el *Diario Oficial de la Unión Europea* del anuncio a que se hace referencia en el artículo 82, apartado 3, del Reglamento (UE) n.º 536/2014, o bien el 1 de abril de 2018, si esta última fecha es posterior.

Las referencias a la Directiva derogada se entenderán hechas a la presente Directiva y al Reglamento Delegado (UE) 2017/1569 de la Comisión ⁽¹⁾ y se leerán con arreglo a la tabla de correspondencias que figura en el anexo.

*Artículo 16***Transposición**

1. Los Estados miembros adoptarán y publicarán, a más tardar el 31 de marzo de 2018, las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas necesarias para dar cumplimiento a lo establecido en la presente Directiva. Comunicarán inmediatamente a la Comisión el texto de dichas disposiciones.

Aplicarán dichas disposiciones una vez transcurridos seis meses desde la fecha de publicación en el *Diario Oficial de la Unión Europea* del anuncio a que se hace referencia en el artículo 82, apartado 3, del Reglamento (UE) n.º 536/2014, o bien el 1 de abril de 2018, si esta última fecha es posterior.

Cuando los Estados miembros adopten dichas disposiciones, estas 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.

2. Los Estados miembros comunicarán a la Comisión el texto de las principales disposiciones de Derecho interno que adopten en el ámbito regulado por la presente Directiva.

*Artículo 17***Entrada en vigor**

La presente Directiva entrará en vigor a los veinte días de su publicación en el *Diario Oficial de la Unión Europea*.

*Artículo 18***Destinatarios**

Los destinatarios de la presente Directiva serán los Estados miembros.

Hecho en Bruselas, el 15 de septiembre de 2017.

Por la Comisión
El Presidente
Jean-Claude JUNCKER

⁽¹⁾ Reglamento Delegado (UE) 2017/1569 de la Comisión, de 23 de mayo de 2017, por el que se complementa el Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo especificando los principios y directrices de las normas de correcta fabricación y las disposiciones de inspección de los medicamentos en investigación de uso humano (véase la página 12 del presente Diario Oficial).

ANEXO

Tabla de correspondencias

Directiva 2003/94/CE	La presente Directiva	Reglamento Delegado (UE) 2017/1569 de la Comisión por el que se complementa el Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo especificando los principios y directrices de las normas de correcta fabricación y las disposiciones de inspección de los medicamentos en investigación de uso humano
Artículo 1	Artículo 1	Artículo 1
Artículo 2	Artículo 2	Artículo 2
Artículo 3	Artículo 3	—
Artículo 4	Artículo 4	Artículo 3
Artículo 5	Artículo 5	Artículo 4
Artículo 6	Artículo 6	Artículo 5, párrafo primero
Artículo 7	Artículo 7	Artículo 6
Artículo 8	Artículo 8	Artículo 7
Artículo 9	Artículo 9	Artículo 8
Artículo 10	Artículo 10	Artículo 9
Artículo 11	Artículo 11	Artículo 10
Artículo 12	Artículo 12	Artículo 13
Artículo 13	Artículo 13	Artículo 14
Artículo 14	Artículo 14	Artículo 15
Artículo 15	—	—
Artículo 16	—	—
Artículo 17	—	—
Artículo 18	—	—
Artículo 19	—	—