

I. DISPOSICIONES GENERALES

MINISTERIO DE LA PRESIDENCIA

10827 *Real Decreto 824/2010, de 25 de junio, por el que se regulan los laboratorios farmacéuticos, los fabricantes de principios activos de uso farmacéutico y el comercio exterior de medicamentos y medicamentos en investigación.*

La Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios es el marco legal en el que se encuadran todas las disposiciones relativas a la autorización y fabricación de los medicamentos que hacen posible las garantías de seguridad, calidad y eficacia de los mismos.

La calidad es una de las características de los medicamentos que reviste una mayor importancia en términos de salud pública. Por ello existe a nivel mundial una amplia tradición en normas y recomendaciones, acordadas internacionalmente, sobre los requisitos que se deben exigir a la fabricación y control de los medicamentos de uso humano y veterinario.

En nuestro ordenamiento jurídico estos aspectos se recogieron en 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 de su fabricación industrial y en el Real Decreto 109/1995, de 27 de enero, sobre medicamentos veterinarios. En dichas normas se consolida, como herramienta básica para garantizar la calidad de los medicamentos, el régimen de autorización previa al funcionamiento de los laboratorios farmacéuticos fabricantes o importadores de medicamentos, que asegura que todos los medicamentos autorizados son fabricados por entidades autorizadas y sometidas a inspecciones periódicas para verificar el cumplimiento de las normas de correcta fabricación de los medicamentos.

El titular de una autorización como fabricante o importador de medicamentos debe ejercer estas actividades de manera que los medicamentos que fabrique o importe se adecuen al uso previsto y cumplan con los requisitos de las autorizaciones de comercialización, sin suponer un riesgo para los pacientes por tener una seguridad, calidad o eficacia inadecuadas. La calidad del medicamento es un requisito de capital importancia, previo y necesario para el cumplimiento de las demás exigencias legales, ya que sin medicamentos de calidad, obtenidos a través de procesos de fabricación controlados y reproducibles, no es posible garantizar la seguridad para los pacientes, la salud animal o la eficacia de un tratamiento farmacológico.

Los estándares de calidad contenidos en los principios y directrices de las normas de correcta fabricación de la Unión Europea están en sintonía con los estándares de calidad internacionalmente reconocidos, en un ámbito en el que la armonización a nivel mundial es cada vez mayor y se percibe como una necesidad por todas las partes interesadas. Por lo tanto, el cumplimiento de estos estándares comunes permite, además, a la industria farmacéutica española competir en un mercado cada vez más global.

A la luz de los avances técnicos y la experiencia adquirida, la Unión Europea consideró necesario actualizar las disposiciones existentes en este ámbito relativos a los medicamentos de uso humano mediante 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.

Para su transposición a la normativa nacional se publicó el 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.

Por otra parte los aspectos básicos correspondientes a la fabricación e importación de medicamentos se incluyeron en 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, modificada entre otras, mediante la Directiva 2004/27/CE, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo, así como en la Directiva 2001/82/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos veterinarios modificada, entre otras, mediante la Directiva 2004/28/CE, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo, y fueron incorporados a nuestro ordenamiento jurídico mediante la Ley 29/2006, de 26 de julio.

La autorización de los fabricantes e importadores de medicamentos reviste una gran importancia en relación con las garantías de calidad de los mismos, como ya se ha mencionado, por ello la normativa europea establece unos requisitos específicos cuya verificación corresponde a las autoridades de los Estados miembros y también establece un sistema para el intercambio de información sobre las autorizaciones concedidas. Es por ello imprescindible que la regulación de las autorizaciones, de lo que a nivel nacional se denomina laboratorios farmacéuticos, se corresponda con las figuras y requerimientos de la normativa europea.

En la elaboración de esta norma se han tenido en cuenta, además, la guía detallada de las normas de correcta fabricación, publicada por la Comisión y cuya versión en castellano, permanentemente actualizada de acuerdo con los avances técnicos, publica el Ministerio de Sanidad y Política Social.

Además, la citada Ley 29/2006, de 26 de julio, introduce un aspecto básico, contenido en las citadas directivas, en relación con los requisitos de calidad exigibles a los principios activos que se utilizan en la fabricación de medicamentos. Se trata de un tema de suma importancia en relación con la calidad de los medicamentos que, hasta hace pocos años, no disponía de unos requisitos específicos para la garantía de su calidad. La implementación de estos requisitos está suponiendo un importante reto para la industria farmacéutica y en este real decreto se desarrollan los aspectos recogidos en la Ley.

Asimismo, la ley establece las bases del registro público de laboratorios farmacéuticos que este real decreto desarrolla para su puesta en marcha. La publicación de estos datos refuerza las garantías de la cadena farmacéutica así como las políticas de transparencia del Ministerio de Sanidad y Política Social.

Por otra parte, el comercio exterior de medicamentos ha sufrido un importante incremento, de manera que estas actividades se han multiplicado en cantidad y complejidad, siendo por ello preciso modificar estos aspectos, tal y como figuraban en la anterior normativa, para adaptarlos a la situación actual de un mercado global, en el que estos requisitos permitan que la calidad de los productos se garantice en todos los casos.

Mediante el presente real decreto se integran en una única disposición los requisitos establecidos en las directivas mencionadas, relativos a la fabricación e importación de medicamentos de uso humano y veterinario y principios activos de uso farmacéutico, completando con ello la transposición al ordenamiento interno de la normativa comunitaria en la materia.

Es preciso significar asimismo que, con la finalidad de completar la incorporación a nuestro Derecho interno de las disposiciones de las mencionadas directivas, relacionadas con las materias de autorización, registro, condiciones de dispensación y farmacovigilancia, tanto de los medicamentos de uso humano como de los medicamentos veterinarios, se adoptaron los Reales Decretos: 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente; 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano; y 1246/2008, de 18 de julio, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y farmacovigilancia de los medicamentos veterinarios fabricados industrialmente.

También conviene señalar, que mediante este real decreto se deroga íntegramente 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 de su fabricación industrial, así como los títulos IV y V del Real Decreto 109/1995, de 27 de enero, sobre medicamentos veterinarios, relativos a la fabricación y garantías sanitarias del comercio intracomunitario y con terceros países de los medicamentos veterinarios.

Por otra parte, en el marco del Plan de Reducción de Cargas Administrativas y de Mejora de la Regulación, es necesario disminuir las cargas administrativas para los solicitantes y aprovechar las ventajas que aportan las tecnologías de la información y la comunicación, por ello, se posibilita la presentación de las solicitudes contempladas en esta disposición, así como el seguimiento de su tramitación, a través de medios electrónicos, y se suprimen algunas intervenciones administrativas. En esta línea, se ha abandonado el procedimiento del nombramiento de los directores técnicos, en favor de un sistema de simple notificación del director técnico designado por el laboratorio. Ello no obsta, para que siguiendo fielmente lo previsto en 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 y en la Directiva 2001/82/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos veterinarios, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, como uno de los requisitos necesarios para otorgar la autorización al laboratorio, pueda realizar las constataciones precisas para asegurar que el director técnico designado por el laboratorio cumple con los requisitos precisos para realizar tal función.

En ese sentido, hay que señalar que el artículo 63.1 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, establece que las personas físicas o jurídicas que se dediquen a la fabricación de medicamentos o a cualquiera de los procesos que ésta pueda comprender, incluso los de fraccionamiento, acondicionamiento y presentación para la venta, deberán estar autorizadas previamente por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Esta autorización será asimismo necesaria para la importación y comercialización de medicamentos e incluso para el supuesto de que el medicamento se fabrique exclusivamente para su exportación. Por su parte, el 63.2.c) comprende como uno de los requisitos para obtener la autorización disponer de un director técnico responsable.

Por último, en relación a los requisitos para ostentar la responsabilidad de director técnico de un laboratorio farmacéutico, se modifican en este real decreto los requisitos de titulación y cualificación con el fin de reflejar escrupulosamente lo previsto en las directivas arriba mencionadas.

En su virtud, a propuesta de las Ministras de Sanidad y Política Social, y de Medio Ambiente, y Medio Rural y Marino, con la aprobación previa de la Vicepresidenta Primera del Gobierno y Ministra de la Presidencia, de acuerdo con el Consejo de Estado y previa deliberación del Consejo de Ministros en su reunión del día 25 de junio de 2010,

DISPONGO:

CAPÍTULO I

Disposiciones generales

Artículo 1. *Objeto y ámbito de aplicación.*

1. Este real decreto tiene por objeto regular:

- a) La fabricación e importación de los medicamentos de uso humano, de los medicamentos de uso veterinario, y de los medicamentos en investigación.
- b) La fabricación de principios activos.
- c) Las normas de correcta fabricación.
- d) La autorización de los laboratorios farmacéuticos.

- e) La autorización de los laboratorios titulares de la autorización de comercialización de medicamentos.
- f) El Registro de laboratorios farmacéuticos.
- g) La inspección, toma de muestras y problemas de calidad.
- h) El comercio exterior de medicamentos y el envío de medicamentos autorizados en España a otros Estados miembros, sin perjuicio de la normativa aduanera aplicable.

2. Este real decreto será de aplicación a:

- a) Las personas físicas o jurídicas que fabriquen de forma industrial medicamentos de uso humano, medicamentos de uso veterinario, o medicamentos en investigación.
- b) Las personas físicas o jurídicas que realicen los análisis cualitativos y cuantitativos preceptivos para la importación de medicamentos o medicamentos en investigación.
- c) Los fabricantes de principios activos utilizados como materias primas en la fabricación de medicamentos, cuya actividad consiste en la fabricación completa o parcial o la importación de un principio activo utilizado como materia prima, así como los procesos de fraccionamiento, acondicionamiento y presentación previos a su incorporación en un medicamento, incluidos el reacondicionamiento y reetiquetado.
- d) Las personas físicas o jurídicas que ostenten la titularidad de la autorización de comercialización de medicamentos y que dispongan de instalaciones para su almacenamiento en España.

3. No obstante lo establecido en los puntos anteriores, no se exigirá autorización como fabricante de medicamentos, en el caso de la elaboración de fórmulas magistrales y preparados oficiales realizados únicamente con vistas a su dispensación por farmacéuticos en una oficina de farmacia o servicio farmacéutico autorizado, ni para las preparaciones, fraccionamiento y cambios de acondicionamiento o de presentación de medicamentos que se realicen por las oficinas de farmacia o los servicios de farmacia en el ámbito de sus funciones, si bien será preciso el cumplimiento de los requisitos previstos al respecto en la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios. Asimismo, no se exigirá autorización como fabricante de medicamentos para la elaboración de autovacunas de uso veterinario.

4. Sin perjuicio de la exigencia de normas de calidad específicas, los centros a los que se hace referencia en el artículo 3.2 a) del Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente, no precisan disponer de autorización como fabricante de medicamentos.

Artículo 2. *Definiciones.*

A efectos de la presente disposición se entenderá por:

- 1. Acondicionamiento: todas las operaciones, incluidos el envasado y etiquetado, a que debe someterse un producto a granel para convertirse en producto terminado.
- 2. Director técnico: denominado en la normativa europea persona cualificada, es el máximo garante sanitario de la calidad de los medicamentos, que deberá reunir las condiciones de cualificación y tendrá las responsabilidades y obligaciones establecidas en esta norma.
- 3. Exportación: la salida de medicamentos, principios activos o medicamentos en investigación a terceros países, sin perjuicio de la normativa específica de aquellos medicamentos cuyo comercio intracomunitario está sometido a autorizaciones de exportación.
- 4. Fabricación: todas las operaciones de adquisición de materiales y productos, producción, control de calidad, liberación, almacenamiento, distribución de medicamentos y los controles correspondientes a dichas operaciones.

5. Garantía de calidad farmacéutica: conjunto de medidas adoptadas con objeto de asegurar que los medicamentos y los medicamentos en investigación sean de la calidad requerida para el uso al que están destinados.

6. Importación: entrada de cualquier medicamento, principio activo o medicamento en investigación, procedente de terceros países, sin perjuicio de la normativa específica de aquellos medicamentos cuyo comercio intracomunitario está sometido a autorizaciones de importación.

7. Laboratorio farmacéutico fabricante: denominado en la normativa europea fabricante o, titular de la autorización de fabricación, es la persona física o jurídica que se dedica a la fabricación de medicamentos o medicamentos en investigación.

8. Laboratorio farmacéutico importador: denominado en la normativa europea importador, o titular de la autorización de importación, es la persona física o jurídica que se dedica a la realización de los análisis cualitativos y cuantitativos preceptivos para la importación de medicamentos procedentes de terceros países.

9. Laboratorio titular de la autorización de comercialización: es la persona física o jurídica responsable de la comercialización del medicamento, para el que ha obtenido la preceptiva autorización de comercialización, y que dispone en España de instalaciones, propias o contratadas, para almacenar y distribuir sus medicamentos.

10. 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.

11. Planta de fabricación: cada una de las instalaciones donde un laboratorio farmacéutico fabricante o importador desarrolla sus actividades de fabricación y/o control.

Artículo 3. *Incompatibilidades.*

1. Sin perjuicio de las incompatibilidades establecidas para el ejercicio de actividades públicas, la prestación de servicios en los laboratorios farmacéuticos, o la existencia de cualquier clase de intereses económicos directos en la fabricación, elaboración, distribución y comercialización de los medicamentos, será incompatible con el ejercicio clínico de la medicina, odontología, veterinaria y otras profesiones sanitarias con facultad para prescribir o indicar la dispensación de los medicamentos.

2. Sin perjuicio de las incompatibilidades establecidas para el ejercicio de actividades públicas, el ejercicio profesional del farmacéutico en oficina de farmacia o en un servicio de farmacia hospitalaria y demás estructuras asistenciales será incompatible con cualquier clase de intereses económicos directos de los laboratorios farmacéuticos.

Artículo 4. *Presentación telemática de las solicitudes.*

Las solicitudes contempladas en el presente real decreto se presentarán por vía o medio telemático a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, conforme a lo previsto en el artículo 27.6 de la Ley 11/2007, de 22 de junio, de acceso electrónico de los ciudadanos a los servicios públicos, salvo que se justifique que no se tiene garantizado el acceso y disponibilidad de los medios tecnológicos precisos.

CAPÍTULO II

Fabricación e importación de medicamentos y medicamentos en investigación

Sección 1.ª Procedimiento de autorización

Artículo 5. *Autorización.*

1. Las personas físicas o jurídicas que se dediquen a la fabricación de medicamentos o medicamentos en investigación o a cualquiera de los procesos que ésta pueda comprender, incluso los de fraccionamiento, acondicionamiento y presentación para la

venta, tendrán la consideración de laboratorios farmacéuticos fabricantes, debiendo ser autorizados previamente por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Esta autorización será asimismo necesaria incluso en el supuesto de que el medicamento se fabrique exclusivamente para su exportación.

2. No obstante lo establecido en el apartado anterior, no se exigirá esta autorización de fabricación para el reetiquetado del precio de los medicamentos, realizado de forma excepcional, por el titular de la autorización de comercialización.

3. La autorización, mencionada en el apartado 1, se exigirá igualmente para los laboratorios farmacéuticos importadores, que realizan los análisis preceptivos para la importación de medicamentos o medicamentos en investigación procedentes de terceros países. Con este fin, las disposiciones incluidas en este real decreto se aplicarán a esta actividad de importación de la misma manera que se hace a la fabricación de medicamentos.

4. La autorización correspondiente a las actividades de fabricación y/o importación irá precedida por una evaluación, que incluirá una inspección realizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, cuyo objeto será la verificación de que la información facilitada en virtud del artículo 6 es exacta.

Artículo 6. Requisitos del solicitante de una autorización de laboratorio farmacéutico fabricante y/o importador.

Para obtener la autorización de laboratorio farmacéutico fabricante o importador, el solicitante deberá cumplir los siguientes requisitos:

- a) Especificar los medicamentos y las formas farmacéuticas que vayan a fabricar o importar, así como el lugar, establecimiento o laboratorio de su fabricación o control.
- b) Disponer de locales, equipos técnicos y de control, adecuados y suficientes, para la actividad que pretende desarrollar, debiendo responder a las exigencias legales, tanto desde el punto de vista de fabricación y del control, como de la conservación de los medicamentos.
- c) Disponer de un director técnico responsable, un responsable de fabricación y un responsable de control de calidad, con la suficiente cualificación. No obstante, en los laboratorios que fabriquen pequeñas cantidades o productos simples, la función de control de calidad podrá ser atribuida al director técnico, si bien la responsabilidad de fabricación deberá corresponder a una persona distinta.

Artículo 7. Solicitud de autorización.

1. Las solicitudes de autorización como laboratorio farmacéutico fabricante y/o importador de medicamentos se presentarán en los términos previstos en el artículo 4, a través de la aplicación informática establecida, a tal efecto, por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

2. La documentación se presentará, al menos, en castellano. No obstante lo anterior, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá establecer que una o varias partes de la documentación científico-técnica pueda presentarse en otro idioma.

3. La solicitud de autorización de laboratorio farmacéutico fabricante o importador deberá ir acompañada de la siguiente información y documentación:

- a) Nombre o razón social del solicitante y domicilio o sede social, NIF o CIF, y, en el caso de tratarse de una persona jurídica, certificación de inscripción en el Registro Mercantil, debiendo recogerse en el objeto social la actividad que se pretende desempeñar.
- b) Nombre del representante legal y acreditación de dicha representación.
- c) Memoria técnica en la que se justifique el cumplimiento de los requisitos relacionados en el artículo 6, de conformidad con la guía publicada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, de acuerdo con los documentos de consenso internacional sobre el contenido de dicha memoria.

d) Propuesta de director/es técnico/s, acompañada de los documentos que se relacionan en el artículo 19.1.

e) Justificante del pago de las tasas correspondientes, establecidas en el artículo 111 de la Ley 29/2006, de 26 de julio.

Artículo 8. *Admisión a trámite.*

1. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, tras la recepción de la documentación y en un plazo máximo de diez días, verificará que la solicitud reúne los requisitos previstos y notificará al solicitante su admisión a trámite.

2. En el caso de que la solicitud no reúna los requisitos establecidos, se requerirá al interesado para que la subsane en un plazo de diez días, con indicación de que, si así no lo hiciera, se le tendrá por desistido de su petición de acuerdo con lo dispuesto en el artículo 71.1 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común, previa resolución en que se declare dicha circunstancia, con indicación de los hechos producidos y las normas aplicables.

Artículo 9. *Evaluación del expediente, trámite de audiencia y resolución.*

1. Admitida a trámite la solicitud, se procederá a la evaluación del expediente. A tal efecto, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá requerir documentación complementaria o aclaraciones al solicitante sobre cualquier extremo objeto de la solicitud, estableciendo un plazo de un mes para la presentación de la información adicional, quedando suspendido el plazo para notificar la resolución hasta que se reciban los datos requeridos o transcurra el plazo otorgado.

2. Evaluada la documentación presentada en la solicitud, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios realizará la preceptiva inspección en las instalaciones correspondientes para comprobar el cumplimiento de lo dispuesto en los artículos 6 y 7.

3. En caso de que el resultado de la evaluación fuera desfavorable, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios notificará al solicitante los motivos por los cuales no procede la autorización solicitada, a fin de que, en un plazo de quince días, pueda efectuar las alegaciones y presentar la documentación que considere oportuno.

4. Cuando los resultados de la evaluación sean favorables, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios emitirá la resolución de autorización, que será comunicada de forma inmediata a las comunidades autónomas por cualquiera de los medios admitidos en derecho, incluidos los electrónicos.

5. Finalizada la instrucción del procedimiento, se dictará resolución motivada que se notificará al interesado, con expresión de los recursos que procedan de acuerdo con lo previsto en la normativa vigente.

6. El plazo máximo para la notificación de la resolución del procedimiento de autorización de un laboratorio farmacéutico fabricante y/o importador será de noventa días, a partir de la fecha de recepción de la solicitud por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Artículo 10. *Contenido de la autorización.*

1. La autorización recogerá los datos de instalaciones, actividad, formas farmacéuticas y directores técnicos.

2. La autorización de laboratorio farmacéutico fabricante o importador se concederá de acuerdo con el estado de los conocimientos científicos y técnicos generalmente aceptados en el momento de la resolución.

3. El documento de autorización de laboratorio farmacéutico fabricante o importador se ajustará al formato armonizado, conforme a los procedimientos comunitarios.

*Sección 2.ª Modificaciones de la autorización**Artículo 11. Procedimiento para la modificación de las autorizaciones.*

1. La modificación de los requisitos establecidos en el artículo 6, incluidos en su autorización como laboratorio farmacéutico fabricante y/o importador, estará sujeta a autorización previa por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, debiendo ser presentada en los términos previstos en el artículo 4, a través de la aplicación informática establecida, a tal efecto, por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

No obstante lo anterior, no estarán sometidos a autorización los cambios administrativos referentes a los datos del laboratorio, tales como, entre otros posibles, los cambios en el nombre o razón social del solicitante y el domicilio o sede social, pero será precisa la comunicación a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, con el fin de emitir nueva autorización actualizada.

2. En el caso de que la solicitud no reúna los requisitos establecidos, se requerirá al interesado para que la subsane en un plazo de diez días, con indicación de que, si así no lo hiciera, se le tendrá por desistido de su petición de acuerdo con lo dispuesto en el artículo 71.1 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, previa resolución en que se declare dicha circunstancia, con indicación de los hechos producidos y las normas aplicables.

3. Admitida a trámite la solicitud, se procederá a la evaluación del expediente, a tal efecto, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá requerir documentación complementaria o aclaraciones al solicitante sobre cualquier extremo objeto de la solicitud, estableciendo un plazo de un mes para la presentación de la información adicional, quedando suspendido el plazo para notificar la resolución hasta que se reciban los datos requeridos o transcurra el plazo otorgado.

4. La modificación de la autorización irá precedida por una evaluación, que podrá incluir una inspección realizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, cuyo objeto será la verificación de que el solicitante cuenta con los medios personales y materiales adecuados y establecidos para garantizar la calidad farmacéutica en cada una de las operaciones objeto de la solicitud.

5. En caso de que el resultado de la evaluación fuera desfavorable, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios notificará al solicitante los motivos por los cuales no procede la autorización de la modificación solicitada, a fin de que, en un plazo de quince días, pueda efectuar las alegaciones y presentar la documentación que considere oportuno.

6. Cuando los resultados de la evaluación sean favorables, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios emitirá la resolución de autorización correspondiente, que será comunicada de forma inmediata a las comunidades autónomas por cualquiera de los medios admitidos en derecho, incluidos los electrónicos.

7. Finalizada la instrucción del procedimiento, se dictará resolución motivada que se notificará al interesado, con expresión de los recursos que procedan de acuerdo con lo previsto en la normativa vigente.

8. El plazo para la notificación de la resolución de los procedimientos de modificación de la autorización será de treinta días a partir de la fecha de recepción de la solicitud por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, que excepcionalmente podrá ser prorrogado hasta noventa días.

9. Las modificaciones en el cargo de director técnico, seguirán el procedimiento previsto en el artículo 19.

Sección 3.ª Procedimiento para la suspensión y revocación de la autorización, y medidas cautelares

Artículo 12. Suspensión y revocación de la autorización.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá acordar la suspensión o revocación, total o parcial, de la autorización de un laboratorio farmacéutico fabricante y/o importador cuando deje de reunir los requisitos establecidos en el presente real decreto que se tuvieron en cuenta para otorgar dicha autorización.

Artículo 13. Procedimiento de suspensión o revocación de la autorización.

1. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá suspender o revocar, de oficio o a instancia de parte, la autorización de un laboratorio farmacéutico y/o importador.

2. Cuando el procedimiento sea iniciado de oficio, se emitirá acuerdo de iniciación concediendo audiencia al interesado.

3. Cuando el procedimiento sea iniciado a petición del interesado, y en el caso de que la solicitud no reúna los requisitos establecidos, se requerirá al interesado para que la subsane en un plazo de diez días, con indicación de que, si así no lo hiciera, se le tendrá por desistido de su petición de acuerdo con lo dispuesto en el artículo 71.1 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, previa resolución en que se declare dicha circunstancia, con indicación de los hechos producidos y las normas aplicables.. Si la solicitud no presentase deficiencias o éstas hubieran sido subsanadas, será admitida a trámite y notificada al interesado. Concluida la instrucción del procedimiento, se concederá audiencia al interesado.

4. En ambos supuestos, el plazo máximo para la notificación de la resolución del procedimiento de suspensión o revocación de la autorización de laboratorio farmacéutico fabricante y/o importador será de seis meses, a contar desde la fecha del acuerdo de iniciación o de presentación de la solicitud. En caso de que se acuerde la suspensión o revocación de la autorización, el laboratorio afectado deberá cesar en el desempeño de sus actividades desde la fecha en que le sea notificada la resolución. La Agencia informará, de forma inmediata, a las comunidades autónomas sobre estas suspensiones y revocaciones por cualquiera de los medios admitidos en derecho, incluidos los electrónicos.

Artículo 14. Medidas cautelares.

1. En el caso de que exista o se sospeche razonablemente la existencia de un riesgo inminente y grave para la salud, las autoridades sanitarias podrán adoptar las siguientes medidas cautelares, de conformidad con lo dispuesto en el artículo 99 de la Ley 29/2006, de 26 de julio:

- a) La puesta en cuarentena y retirada del mercado de medicamentos.
- b) La suspensión de actividades.

2. La autoridad sanitaria que adopte alguna de las medidas cautelares, deberá comunicarlo inmediatamente a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, a fin de que ésta dé a conocer a los servicios sanitarios, entidades responsables o público general la adopción de las citadas medidas.

3. La duración de las medidas cautelares, sin perjuicio de las prórrogas sucesivas acordadas por resoluciones motivadas, no excederá de lo que exija la situación de riesgo inminente y grave.

4. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, dentro del plazo de vigencia de las medidas cautelares, deberá acordar la iniciación del procedimiento de suspensión o del procedimiento de revocación, previstos en el artículo 13, pronunciándose sobre la confirmación, modificación o levantamiento de las mismas.

Sección 4.ª Obligaciones del titular de la autorización de laboratorio farmacéutico fabricante o importador

Artículo 15. Obligaciones generales.

1. El titular de la autorización de laboratorio farmacéutico fabricante o importador estará obligado, al menos a:

a) Disponer del personal suficiente y con la cualificación técnica necesaria para garantizar la calidad de los medicamentos fabricados o importados y la ejecución de los controles procedentes.

b) Suministrar los medicamentos de acuerdo a la legislación vigente.

c) Obtener la preceptiva autorización para realizar toda modificación que desee de la autorización de fabricación o importación, de acuerdo con lo establecido en el artículo 11 de este real decreto.

d) Permitir, en todo momento, a las autoridades competentes el acceso para realizar inspecciones a los locales, archivos y documentos.

e) Permitir que el director técnico pueda cumplir sus funciones, poniendo a su disposición todos los medios necesarios.

f) Responder de las obligaciones que les sean exigibles durante el tiempo de su actividad, incluso en caso de suspensión de la misma, y durante los cinco años posteriores a su clausura.

g) Cumplir los principios y directrices de las normas de correcta fabricación y utilizar como materias primas solo principios activos, fabricados de conformidad con las directrices detalladas de las normas de correcta fabricación de sustancias activas.

h) Disponer de una memoria técnica actualizada, cuyo contenido se ajustará a la guía que a tal efecto publique la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, que refleje tanto la política del sistema de calidad y las actividades de garantía de calidad de la empresa, como las operaciones de fabricación y/o control que se realizan en las plantas.

i) Velar porque todas las operaciones de elaboración de medicamentos, sujetas a una autorización de comercialización, se lleven a cabo de conformidad con la misma.

j) Para los medicamentos en investigación, asegurar que las operaciones de fabricación se lleven a cabo de conformidad con el protocolo autorizado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, y con arreglo a lo establecido en el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, y el Real Decreto 109/1995, de 27 de enero, sobre medicamentos veterinarios.

k) En caso de realizar tareas de distribución deberán cumplir con la normativa que sobre esa materia les resulte de aplicación.

l) Comunicar la suspensión o cese de sus actividades.

2. Los titulares de autorizaciones de fabricación de medicamentos veterinarios, además de las obligaciones establecidas en el apartado anterior, deberán llevar registros detallados de todos los medicamentos veterinarios que hayan suministrado, incluidas las muestras.

Estos registros, que deberán estar a disposición de las autoridades competentes al menos durante tres años, deberán incluir, como mínimo, los siguientes datos respecto a cada transacción, independientemente de que sea retribuida o no: fecha, denominación del medicamento veterinario, cantidad suministrada, nombre y dirección del destinatario y número del lote.

*Sección 5.ª Director Técnico**Artículo 16. Director técnico.*

1. Cada planta de fabricación deberá contar con un director técnico.
2. En el caso de los laboratorios farmacéuticos que cuenten con varias plantas de fabricación, el titular de la autorización de laboratorio farmacéutico designará a uno, de entre los directores técnicos de las plantas, a efectos de interlocución con las autoridades sanitarias.
3. Cuando el laboratorio disponga de instalaciones de almacenamiento de medicamentos en ubicaciones diferentes a las de las plantas de fabricación, el director técnico contará con la asistencia de un técnico responsable en cada uno de los almacenes, que dispondrá de la cualificación establecida en el artículo 17.1 y 2.
4. El titular de la autorización de fabricación deberá disponer, en cada planta de fabricación, de un director técnico de forma permanente y continua.
5. El laboratorio dispondrá, al menos, de un director técnico suplente por cada director técnico titular, que le sustituirá en caso de ausencia temporal, y al que le serán de aplicación los mismos requisitos de cualificación y obligaciones que al director técnico titular.

Artículo 17. Cualificación del director técnico.

1. El director técnico deberá estar en posesión de un diploma, certificado u otro título que acredite un ciclo de formación universitaria –o un ciclo de formación equivalente– que tenga una duración mínima de cuatro años de enseñanza teórica y práctica en una de las especialidades científicas siguientes: farmacia, medicina, veterinaria, química, química y tecnología farmacéuticas, biología.

No obstante, la duración mínima del ciclo de formación universitaria podrá ser de tres años y medio cuando dicho ciclo esté seguido por un período de formación teórica y práctica de una duración mínima de un año, y que incluya un período de prácticas de al menos seis meses en una farmacia abierta al público, y sancionado por un examen de nivel universitario.

2. El ciclo de formación contendrá una enseñanza teórica y práctica que puede versar al menos sobre las asignaturas básicas siguientes:

- física experimental,
- química general e inorgánica,
- química orgánica,
- química analítica,
- química farmacéutica, incluyendo el análisis de medicamentos,
- bioquímica general y aplicada (médica),
- fisiología,
- microbiología,
- farmacología,
- tecnología farmacéutica,
- toxicología,
- farmacognosia (estudio de la composición y efectos de las sustancias activas naturales de origen vegetal o animal).

En la medida en que algunos diplomas, certificados u otros títulos enumerados en el primer párrafo no respeten los criterios establecidos en el presente apartado, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios se asegurará de que el interesado haya dado prueba de conocimientos satisfactorios en el ámbito de las asignaturas en cuestión.

3. El director técnico deberá haber ejercido, durante al menos dos años y en una o varias empresas que hayan obtenido una autorización de fabricación, de actividades de análisis cualitativo de medicamentos, de análisis cuantitativo de sustancias activas, así

como de pruebas y verificaciones necesarias para asegurar la calidad de los medicamentos.

La duración de la experiencia práctica podrá disminuirse en un año cuando el ciclo de formación universitaria tenga una duración de al menos cinco años, y en un año y medio cuando dicho ciclo de formación tenga una duración mínima de seis años.

4. Cuando se disponga de instalaciones radiactivas, el director técnico deberá poseer, además, licencia de supervisor de dichas instalaciones.

Artículo 18. *Responsabilidades del director técnico.*

1. El director técnico será el responsable de que:

a) En el caso de medicamentos fabricados en España, cada lote de medicamentos haya sido fabricado y controlado con arreglo a la legislación vigente y en la observancia de las exigencias requeridas para la autorización de comercialización.

b) En el caso de los medicamentos procedentes de terceros países, aunque hayan sido fabricados en la Unión Europea, que cada lote de fabricación importado haya sido objeto, en un Estado miembro, de un análisis cualitativo completo, de un análisis cuantitativo de, al menos, todos los principios activos y de todas las demás pruebas o verificaciones necesarias para garantizar la calidad de los medicamentos, en observancia de las exigencias requeridas para la autorización de comercialización.

Los lotes de medicamentos controlados en un Estado miembro, a los que se refieren las letras a) y b), quedarán exceptuados de los citados controles cuando se comercialicen en España, si bien deberán ir acompañados de las actas de control firmadas por el director técnico.

c) En el caso de medicamentos importados desde terceros países con los que la Unión Europea hubiere adoptado disposiciones adecuadas que garanticen que el fabricante del medicamento aplica normas de correcta fabricación, por lo menos equivalentes a las establecidas por la Unión Europea, el director técnico del importador se asegurará que se han efectuado en el país exportador los controles mencionados en la letra b), quedando dispensado de realizarlos.

2. En todos los casos, y en particular antes de la liberación al mercado de los medicamentos, el director técnico deberá certificar que cada lote de fabricación responde a las disposiciones del presente artículo, en un registro o documento equivalente previsto a este respecto; dicho registro o documento equivalente deberá tenerse al día, a medida que se vayan efectuando las operaciones, y estar a disposición de la autoridad sanitaria competente durante un período de cinco años, como mínimo.

3. El director técnico deberá auxiliar a las autoridades inspectoras en el ejercicio de sus funciones y será el interlocutor, por parte del laboratorio, ante las autoridades sanitarias competentes para los aspectos recogidos en este real decreto.

Artículo 19. *Designación del director técnico.*

1. La designación de director técnico se notificará a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, firmada por el representante legal del laboratorio y el director técnico propuesto, acompañada de los siguientes documentos:

a) Certificaciones académicas que acrediten que el director técnico propuesto reúne las condiciones establecidas el artículo 17.

b) Documentación acreditativa de que el director técnico propuesto cuenta con la experiencia adquirida, de acuerdo con lo dispuesto en el apartado 3 del artículo 17.3.

c) Declaración, del director técnico propuesto, de no incurrir en las incompatibilidades legalmente establecidas.

d) Acreditación de la relación laboral entre el laboratorio y el director técnico propuesto.

2. Una vez notificada la designación de director técnico y en el supuesto de que la misma no reúna los requisitos establecidos, se requerirá al interesado para que la subsane

o acompañe los documentos exigidos en un plazo de diez días, con indicación de que, si así no lo hiciera, se le tendrá por desistido de su petición de acuerdo con lo dispuesto en el artículo 71.1 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, previa resolución en que se declare dicha circunstancia, con indicación de los hechos producidos y las normas aplicables.

3. Si, tras la evaluación de la documentación presentada, se comprueba que la designación notificada no cumple con las disposiciones que le resultan de aplicación, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios notificará al interesado la correspondiente resolución con indicación de los motivos por los cuales no procede el nombramiento propuesto para el cargo de director técnico, a fin de que, en un plazo de quince días, pueda efectuar las alegaciones y presentar la documentación que considere oportuno.

4. Cuando el resultado de la citada evaluación fuera favorable, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios procederá a incluir el nombramiento en el contenido de la autorización del laboratorio, emitida de acuerdo con el artículo 10. Este nombramiento se pondrá en conocimiento de las comunidades autónomas, de forma inmediata y por cualquiera de los medios admitidos en derecho, incluidos los electrónicos.

5. Para la notificación de la designación del director técnico suplente, se seguirá el procedimiento establecido en este artículo.

Artículo 20. *Vacante y sustitución del director técnico.*

1. Cuando quedase vacante el cargo de director técnico, se informará inmediatamente a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, comunicando el cese y la sustitución temporal por un director técnico suplente. La Agencia informará de ello, de forma inmediata, a la autoridad competente de la comunidad autónoma donde esté ubicado el laboratorio por cualquiera de los medios admitidos en derecho, incluidos los electrónicos.

2. La sustitución temporal del director técnico titular no podrá exceder del plazo máximo cuatro meses a partir de la fecha en que se produzca la vacante, debiendo tramitarse la designación de un titular definitivo de acuerdo con lo establecido en el artículo 19.

Sección 6.^a *Fabricación por terceros*

Artículo 21. *Autorización.*

1. La realización, en casos justificados, de determinadas fases de la fabricación o bien determinados controles por terceros requerirá autorización por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, que verificará el cumplimiento de los requisitos establecidos en el artículo 67 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, y la capacidad de los terceros de cumplir con las especificaciones autorizadas, en cada caso, para el medicamento.

2. La autorización a la que se refiere el apartado anterior, cuando suponga la participación permanente del tercero en una fase de la fabricación o control, se concederá conjuntamente con la autorización del medicamento. Toda modificación en las condiciones autorizadas que afecten a la intervención de terceros en la fabricación o control de los medicamentos, se registrará por lo dispuesto en el Capítulo VI del Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente, y por el Capítulo VI del Real Decreto 1246/2008, de 18 de julio, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y farmacovigilancia de los medicamentos veterinarios fabricados industrialmente.

3. No será necesario solicitar la modificación de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos para la intervención de un tercero, de forma transitoria, en operaciones de fabricación o control con carácter excepcional y por un periodo máximo de seis meses, a petición motivada del titular de la autorización de comercialización del medicamento, si

bien será preceptiva la autorización previa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Dicha autorización podrá ser renovable a petición motivada del titular de la autorización de comercialización del medicamento.

Artículo 22. *Procedimiento de autorización.*

1. En el caso descrito en el artículo 21.3, la solicitud de autorización de fabricación o control por terceros deberá presentarse de acuerdo con el procedimiento telemático establecido por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, y en ella se deberán especificar los medicamentos, las formas farmacéuticas y las operaciones que se vayan a realizar, designando los laboratorios que vayan a participar en dichas operaciones.

2. Con la solicitud deberá acompañarse el contrato y la documentación necesaria para acreditar que ambas partes cuentan con las autorizaciones pertinentes para el ejercicio de sus actividades. En el contrato se deberá:

a) Precisar las fases de fabricación o análisis acordados, así como cualquier acuerdo técnico relacionado con el objeto del contrato, delimitándose los cometidos de cada parte.

b) Estar firmado por los directores técnicos de las partes, en los aspectos técnicos del contrato.

c) Constar la forma en que el director técnico del laboratorio farmacéutico fabricante y/o importador va a llevar a cabo sus responsabilidades en la liberación de cada lote.

3. En el caso de que la solicitud no reúna los requisitos establecidos, se requerirá al interesado para que la subsane en un plazo de diez días, con indicación de que, si así no lo hiciera, se le tendrá por desistido de su petición de acuerdo con lo dispuesto en el artículo 71.1 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, previa resolución en que se declare dicha circunstancia, con indicación de los hechos producidos y las normas aplicables.

4. Admitida a trámite la solicitud, en caso de que el resultado de la evaluación fuera desfavorable, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, notificará al solicitante los motivos por los cuales no procede la autorización solicitada, a fin de que, en un plazo de quince días pueda efectuar las alegaciones y presentar la documentación que considere oportuno.

5. Finalizada la instrucción del procedimiento, se dictará resolución motivada que deberá notificarse al interesado, con expresión de los recursos que contra la misma procedan, en el plazo máximo de treinta días desde la fecha de recepción de la solicitud por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

6. El tercero no podrá subcontratar ninguna parte de los trabajos que le hayan sido confiados en virtud del contrato, sin la autorización escrita de la otra parte contratante y quedará sometido al régimen de inspecciones regulado en el Capítulo VII.

7. Las partes deberán velar por la aplicación de las normas de correcta fabricación.

CAPÍTULO III

Fabricación de principios activos

Artículo 23. *Principios generales.*

1. La fabricación, total o parcial, así como la importación de principios activos utilizados como materias primas de medicamentos deberá realizarse de acuerdo con las normas de correcta fabricación, publicadas por el Ministerio de Sanidad y Política Social.

2. Las entidades fabricantes de principios activos no requieren de autorización como laboratorio farmacéutico fabricante y/o importador, no siéndoles, por tanto, de aplicación las inspecciones de seguimiento rutinario de normas de correcta fabricación, con excepción de las actividades de fabricación o importación de principios activos estériles o de origen

biológico, para las cuales se deberá disponer de la correspondiente autorización como laboratorio farmacéutico.

Artículo 24. *Obligaciones de los laboratorios farmacéuticos en relación con los principios activos.*

1. Los laboratorios farmacéuticos fabricantes o importadores tienen la obligación de:

a) Asegurar el cumplimiento de las normas de correcta fabricación por parte de los fabricantes de los principios activos que utilicen en la fabricación de los medicamentos. A tal fin, se deberán auditar a intervalos regulares, como máximo cada tres años, los fabricantes de principios activos empleados como materiales de partida, para confirmar que cumplen los requisitos de las normas de correcta fabricación de materias primas. En las auditorías se tendrán en cuenta los principios del sistema de gestión de riesgos.

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

c) El director técnico, para cada principio activo, deberá emitir una declaración de que éste se fabrica de acuerdo con los principios de las normas de correcta fabricación de materias primas, conforme al conocimiento adquirido mediante la realización de auditorías.

2. En el caso de los laboratorios farmacéuticos importadores, la auditoría prevista en el apartado 1 a), podrá ser delegada en el fabricante del medicamento ubicado en un tercer país, siempre y cuando queden establecidas las responsabilidades de cada parte en un contrato, conforme a lo establecido en el artículo 22.2.

Artículo 25. *Declaración anual de actividades y registro de empresas fabricantes o importadoras de principios activos.*

1. Las empresas fabricantes o importadoras de principios activos y excipientes están obligados a efectuar, anualmente, una declaración de sus actividades a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Dicha declaración se realizará por vía telemática, cumplimentando el cuestionario establecido a tal efecto.

2. Se mantendrá un Registro de empresas fabricantes o importadoras de principios activos y excipientes, en el que se inscribirán las empresas que remitan la declaración anual de actividades. Este registro será accesible a las autoridades competentes de las comunidades autónomas.

3. Los laboratorios fabricantes o importadores de principios activos estériles o de origen biológico estarán eximidos de efectuar esta declaración anual, dado que esta actividad se recoge en su autorización de laboratorio.

CAPÍTULO IV

Normas de correcta fabricación

Artículo 26. *Cumplimiento de las normas de correcta fabricación.*

1. Los laboratorios farmacéuticos fabricantes y/o importadores velarán porque todas las operaciones de fabricación y/o control de medicamentos se lleven a cabo de conformidad con las normas de correcta fabricación, así como con las condiciones de las autorizaciones de comercialización. Estas obligaciones serán así mismo de aplicación a la fabricación y/o importación de los medicamentos destinados exclusivamente a la exportación.

2. Para los medicamentos y medicamentos en investigación de uso humano importados, los laboratorios farmacéuticos importadores se asegurarán de que los productos hayan sido elaborados:

a) De conformidad con normas que sean, al menos, equivalentes a las normas de correcta fabricación establecidas por la Unión Europea.

b) Por fabricantes debidamente autorizados.

3. La interpretación de los principios y directrices de las normas de correcta fabricación deberá efectuarse de acuerdo con la guía detallada de normas de correcta fabricación publicada por la Comisión Europea, traducida y publicada el Ministerio de Sanidad y Política Social.

4. Los fabricantes de principios activos utilizados como materias primas de medicamentos, así como los fabricantes de los excipientes que establezca la Comisión Europea, están obligados a cumplir las directrices relativas a materias primas, recogidas en la parte II de la guía detallada de normas de correcta fabricación, así como los anexos que les sean aplicables.

Artículo 27. Actualización de las especificaciones autorizadas.

1. Los laboratorios farmacéuticos fabricantes y/o importadores de medicamentos, así como de medicamentos en investigación de uso humano, deberán revisar periódicamente sus métodos de fabricación, a fin de adaptarlos al progreso científico, técnico y el desarrollo del medicamento en investigación.

2. Cuando, como consecuencia de lo dispuesto en el apartado anterior, resulte necesaria la modificación de la autorización de comercialización de un medicamento, o la modificación de la autorización de un ensayo clínico, se deberán solicitar las citadas modificaciones a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, de acuerdo con la normativa aplicable.

Artículo 28. Sistema de garantía de calidad.

1. Los laboratorios farmacéuticos fabricantes y/o importadores de medicamentos establecerán, y aplicarán, un sistema eficaz de garantía de calidad farmacéutica, en el que participarán activamente la dirección y el personal de los distintos departamentos implicados, de acuerdo con el contenido de la guía detallada de normas de correcta fabricación.

2. El volumen de actividad y el tipo de operaciones, que realice el laboratorio, deberán tenerse en cuenta para desarrollar o modificar el sistema de garantía de calidad. Para ello, deberán aplicarse los principios de análisis y gestión de riesgos más adecuados, según los estándares científicos y técnicos generalmente aceptados. Deberá trabajarse de acuerdo a objetivos de mejora continua del sistema de garantía de calidad, basados en procedimientos de monitorización y análisis de la eficacia del sistema. El sistema de garantía de calidad farmacéutica de un laboratorio deberá incluir, asimismo, las actividades contratadas a terceros.

3. La política de garantía de calidad quedará recogida en un manual de calidad, o documento similar.

Artículo 29. Personal.

1. Los fabricantes y/o importadores deberán disponer de personal suficiente, competente y con las cualificaciones adecuadas en todas sus instalaciones de fabricación 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 normas de correcta fabricación deberán definirse en la descripción de funciones. Las relaciones jerárquicas deberán definirse en un organigrama. Los organigramas y las descripciones de funciones se aprobarán con arreglo a los procedimientos internos del fabricante y/o importador.

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

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 normas de correcta fabricación y, en su caso, los requisitos específicos de elaboración de medicamentos en investigación.

5. Se establecerán, y aplicarán, programas de higiene adaptados a las actividades que se lleven a cabo. Estos programas incluirán, en particular, procedimientos relativos a la salud, las prácticas de higiene y el vestuario del personal.

Artículo 30. *Instalaciones y equipos.*

1. Las instalaciones y equipos de fabricación deberán estar situados, diseñados, contruidos, adaptados y mantenidos, para las operaciones previstas.

2. La disposición, el diseño y la utilización de las instalaciones y equipos de fabricación deberán permitir reducir al mínimo el riesgo de error y efectuar 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 producto.

3. Las instalaciones y equipos, que vayan a utilizarse en operaciones esenciales para la calidad de los productos, deberán ser objeto de una cualificación y una validación apropiadas.

Artículo 31. *Documentación.*

1. Los fabricantes y/o importadores establecerán, y mantendrán, un sistema de documentación basado en especificaciones, fórmulas de fabricación, instrucciones de elaboración y acondicionamiento, procedimientos y protocolos relativos a las diferentes operaciones de elaboración que se lleven a cabo. Los documentos deberán ser claros, exentos de errores y actualizados.

Deberán estar disponibles procedimientos, previamente establecidos, para las operaciones y las condiciones generales de elaboración, así como los documentos específicos para la fabricación de cada lote. Este conjunto de documentos deberán permitir reconstituir el proceso de fabricación de cada lote y rastrear las modificaciones introducidas durante el desarrollo de un medicamento en investigación.

2. En el caso de los medicamentos, la documentación relativa a los lotes deberá conservarse, 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 18.2 del presente real decreto, en función del período que sea más largo.

3. En el caso de los medicamentos en investigación, la documentación relativa a los lotes deberá conservarse durante los cinco años siguientes a la conclusión o interrupción oficial del último ensayo clínico en el que se utilizó el lote.

El promotor del ensayo clínico o el titular de una autorización de comercialización, 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, farmacotológicos y clínicos relativos a la realización de pruebas de medicamentos, en caso de que éstos sean necesarios para una futura autorización de comercialización.

4. Cuando se utilice un sistema de tratamiento de datos electrónico, fotográfico o de otro tipo, en lugar de la documentación escrita, los fabricantes y/o importadores deberán primero obtener la validación del sistema, demostrando que los datos estarán adecuadamente almacenados durante el periodo 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 métodos, como la realización de copias de seguridad y la transferencia a otro sistema de almacenamiento, de forma que no sufran pérdidas ni daños, a cuyos efectos se llevarán a cabo controles y serán accesibles a las autoridades inspectoras.

Artículo 32. *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 productos se documentarán y serán objeto de una investigación en profundidad.

2. Se adoptarán las medidas técnicas u organizativas oportunas para evitar contaminaciones cruzadas y 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. En el caso de los medicamentos, cualquier nueva fabricación o modificación relevante 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.

Artículo 33. *Control de calidad.*

1. Los fabricantes y/o importadores establecerán, y mantendrán, un sistema de control de la calidad, que estará bajo la responsabilidad de una persona que tenga las cualificaciones necesarias y sea independiente del proceso de producción.

2. Los laboratorios adoptarán los sistemas de control conforme a las especificaciones autorizadas 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. La unidad de control de 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 a los artículos 21 y 34 de la presente disposición.

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, a que se refiere el Capítulo IV del Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. En caso de importación de estos medicamentos de terceros países, el control analítico no será obligatorio si se acredita que se han cumplido unos requisitos, al menos, equivalentes a las normas de correcta fabricación 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, la unidad 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. Deberán conservarse muestras de cada lote de los medicamentos acabados durante, al menos, un año a partir de la fecha de caducidad y de las materias primas (que no sean disolventes, gases o agua) durante, un mínimo, de dos años desde la liberación del producto terminado, debiendo estar a disposición de las autoridades inspectoras.

Dichos períodos podrán abreviarse si su estabilidad, mencionada en la especificación pertinente, es inferior al período establecido.

Las muestras de referencia serán del tamaño suficiente para permitir, al menos, repetir dos análisis completos y su conservación se hará en las condiciones necesarias para mantener su estabilidad.

7. Para determinados medicamentos fabricados individualmente o en pequeñas cantidades, o cuando su almacenamiento pudiere 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 suspensión del último ensayo clínico en el que se utilizó el lote. De ambas fechas, se escogerá aquella que determine el período más largo.

8. Toda unidad de control de calidad mantendrá protocolos de las muestras analizadas, donde deberán consignar, además de la individualización detallada y precisa de las mismas, lo siguiente:

- a) Los resultados de los análisis ejecutados, incluyendo observaciones y datos de cada prueba efectuada.
- b) La referencia al patrón de control aplicado.
- c) Nombre y firma de las personas que hayan efectuado el análisis.
- d) Informe final, fechado y firmado por el técnico responsable del departamento o del laboratorio externo, según proceda.

Artículo 34. *Fabricación y análisis por contrato.*

Cualquier operación de fabricación u operación relacionada, se llevará a cabo en virtud de un contrato escrito y deberá cumplir las condiciones descritas en la Sección 6.ª del Capítulo II.

Artículo 35. *Reclamaciones, retirada de productos y desenmascaramiento en caso de emergencia.*

1. Los laboratorios farmacéuticos fabricantes implantarán 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.

2. Cada fabricante y/o importador registrará e investigará toda reclamación relativa a deficiencias, así como toda decisión y medida adoptada como resultado de la reclamación.

3. Los titulares de autorizaciones de comercialización, o los fabricantes y/o importadores para medicamentos no comercializados en España, 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, de acuerdo con lo establecido en el artículo 51, con indicación de los países de destino de los medicamentos. El titular de la autorización de comercialización deberá informar, así mismo, sobre las restricciones anormales de suministro de cualquier medicamento.

4. En el caso de los medicamentos en investigación, los fabricantes, 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, debiéndose identificar todos los centros del ensayo y, siempre que sea posible, el país de destino.

5. En el caso de los medicamentos en investigación que cuenten con una autorización de comercialización, el 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.

6. El promotor del ensayo clínico implantará un procedimiento para que puedan identificarse con rapidez los productos enmascarados cuando sea necesario para una

retirada rápida. El promotor garantizará que la identidad del producto enmascarado sólo se revele en caso necesario.

Artículo 36. Autoinspección.

Los fabricantes y/o importadores efectuarán autoinspecciones repetidas, que formarán parte del sistema de garantía de la calidad, para el control de la aplicación y el respeto de las normas de correcta fabricación y para proponer cualquier medida correctora necesaria. Se deberá llevar un registro de las autoinspecciones y de toda medida correctora que se adopte como consecuencia de ellas.

CAPÍTULO V

Laboratorios titulares de la autorización de comercialización

Artículo 37. Laboratorio titular de la autorización de comercialización.

1. Sin perjuicio de las obligaciones establecidas en el Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre y en el Real Decreto 1246/2008, de 18 de julio, los titulares de autorizaciones de comercialización que dispongan de instalaciones, ya sean propias o contratadas, para almacenar sus medicamentos en España, deberán disponer de la autorización como laboratorio titular de la autorización de comercialización.

2. Cuando un laboratorio farmacéutico fabricante o importador sea además titular de la autorización de comercialización de uno o varios medicamentos, la autorización como laboratorio titular de la autorización de comercialización se incluirá en su autorización como laboratorio farmacéutico fabricante o importador.

Artículo 38. Requisitos para la autorización de laboratorio titular de la autorización de comercialización.

Para obtener la autorización de laboratorio titular de la autorización de comercialización, el solicitante deberá acreditar, al menos, los siguientes requisitos:

- a) Especificar los medicamentos de los que sea titular y que vaya a almacenar.
- b) Disponer de locales, equipos técnicos y de control y medios apropiados y suficientes para el correcto almacenamiento y distribución, que respondan a las exigencias legales para la conservación de los medicamentos.
- c) Disponer de forma permanente y continuada de un técnico responsable, según los requisitos del artículo 17.1 y 2, que desarrollará las funciones encomendadas en la normativa vigente al titular de la autorización de comercialización en el ámbito del almacenamiento y la distribución de medicamentos, de acuerdo con los aspectos aplicables de las buenas prácticas de distribución.

Artículo 39. Procedimiento de autorización y requisitos documentales.

1. La solicitud de autorización de laboratorio titular deberá presentarse, en los términos previstos en el artículo 4, a través de la aplicación informática establecida a tal efecto por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, e ir acompañada de la siguiente información y documentación:

- a) Nombre o razón social del solicitante y domicilio o sede social, NIF o CIF, y, en el caso de tratarse de una persona jurídica, certificación de inscripción en el Registro Mercantil, debiendo recogerse en el objeto social la actividad que se pretende desempeñar.
- b) Nombre del representante legal y acreditación de dicha representación.
- c) Memoria técnica en la que se justifique el cumplimiento de los requisitos relacionados en el artículo 38, de conformidad con la guía publicada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre el contenido de dicha memoria.

d) Acreditación, por la autoridad sanitaria competente, del cumplimiento de las buenas prácticas de distribución de las instalaciones donde se almacenen los medicamentos.

e) Propuesta de técnico responsable, acompañada de la documentación acreditativa del cumplimiento de los requisitos establecidos en el artículo 38.

f) Justificante del pago de tasas, establecidas en el artículo 111 de la Ley 29/2006, de 26 de julio.

2. La tramitación de estas autorizaciones, así como de sus modificaciones, se desarrollará según lo dispuesto en el Capítulo II.

Artículo 40. Representante local del titular de la autorización de comercialización para el almacenamiento de medicamentos en España.

1. El titular de la autorización de comercialización podrá designar a su representante local en España, para el desempeño de las funciones relacionadas con el almacenamiento y distribución de sus medicamentos.

2. Cuando el representante local realice esta actividad en instalaciones que no estén autorizadas para fabricar, importar o almacenar por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, deberá contar con autorización expresa de dicha Agencia.

3. En estos casos serán de aplicación los requisitos y la tramitación previstos en los artículos 38 y 39.

4. La designación de este representante no exonerará al titular de autorización de comercialización de sus responsabilidades en este ámbito.

Artículo 41. Suspensión y revocación de la autorización del Laboratorio titular.

1. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, podrá acordar la suspensión y revocación de la autorización de laboratorio titular cuando:

a) Las autorizaciones de los medicamentos de los cuales es titular estén suspendidas o revocadas.

b) Deje de reunir los requisitos establecidos en el artículo 38.

2. Los procedimientos de suspensión y revocación de la autorización de laboratorio titular se ajustarán a los establecidos en el artículo 13.

CAPÍTULO VI

Registro de laboratorios farmacéuticos

Artículo 42. Registro de laboratorios farmacéuticos.

1. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios mantendrá un registro de laboratorios farmacéuticos, según lo dispuesto en el artículo 66 de la Ley 29/2006, de 26 de julio.

2. El registro de laboratorios farmacéuticos tendrá como finalidad la inscripción de las autorizaciones de:

a) Los laboratorios farmacéuticos fabricantes y/o importadores.

b) Los laboratorios titulares de la autorización de comercialización.

Asimismo serán inscritas en este registro las autorizaciones resultantes de cualquier transmisión, modificación o extinción que se produzca.

3. La inscripción en este registro se realizará de acuerdo con los datos de la resolución de autorización del laboratorio.

4. Este registro será público y su acceso se realizará a través de la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

CAPÍTULO VII

Inspección, toma de muestras y problemas de calidad*Artículo 43. Aspectos generales de las inspecciones.*

1. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y las autoridades sanitarias de las comunidades autónomas, en el ámbito de sus respectivas competencias, realizarán inspecciones a los laboratorios farmacéuticos con el fin de verificar el cumplimiento de las normas de correcta fabricación. Estas inspecciones serán periódicas, como máximo cada tres años, y podrán ser planificadas y comunicadas con antelación o realizarse sin previo aviso, y se realizarán de acuerdo con el marco competencial vigente. En su realización se tendrá en cuenta la recopilación de los procedimientos comunitarios que ha publicado la Comisión Europea en materia de inspecciones e intercambio de información.

2. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y las autoridades sanitarias de las comunidades autónomas, de acuerdo con el marco competencial vigente, podrán realizar también inspecciones a los fabricantes, importadores y distribuidores de principios activos, a fin de verificar el cumplimiento de la parte II de la guía de las normas de correcta fabricación, bajo las premisas de una gestión de riesgos. Estas inspecciones podrán ser planificadas y comunicadas o realizarse sin previo aviso.

3. Al término de cada una de las inspecciones, se levantará un acta de inspección reglamentaria, que será firmada por el inspector o inspectores actuantes y por el director técnico de la planta o del técnico responsable o, en su caso, por la persona responsable de la empresa fabricante, importadora o distribuidora de principios activos. En ella se harán constar los hechos y hallazgos más relevantes que hayan resultado de las actuaciones inspectoras.

4. Tras cada inspección, los inspectores redactarán, en su caso, un informe sobre el cumplimiento de las normas de correcta fabricación, publicadas por el Ministerio de Sanidad y Política Social. El contenido de dicho informe será comunicado al inspeccionado. Cuando en una inspección sea necesario realizar toma de muestras, ésta se realizará conforme a lo establecido en el artículo 48.

5. Anualmente se elaborará, con la participación de todas las autoridades competentes, un Plan de Inspección de normas de correcta fabricación, basado en criterios de gestión de riesgos.

6. Las autoridades competentes se auxiliarán mutuamente a efectos de inspección.

7. Las autoridades de las comunidades autónomas y de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios intercambiarán la información correspondiente sobre las inspecciones realizadas en virtud de lo establecido en los apartados anteriores.

Artículo 44. Inspecciones para la autorización de laboratorios farmacéuticos e inspecciones en terceros países.

1. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios realizará las inspecciones oportunas, previas a la autorización de las nuevas instalaciones o a las modificaciones de las mismas, para comprobar que cumplen con las prescripciones legales que les son aplicables.

2. Sin perjuicio de posibles acuerdos celebrados entre la Unión Europea y un país tercero, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá solicitar a un fabricante de medicamentos establecido en un tercer país que se someta a las inspecciones correspondientes, al objeto de verificar el cumplimiento de las normas de correcta fabricación.

Artículo 45. Emisión de certificados de cumplimiento de las normas de correcta fabricación.

Una vez realizada la visita de inspección y comprobada la conformidad con el cumplimiento de las normas de correcta fabricación, en los noventa días siguientes a la misma, las autoridades sanitarias actuantes expedirán al laboratorio farmacéutico un certificado de cumplimiento de dichas normas, sin perjuicio de la emisión, en su caso, de la correspondiente autorización por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. La validez del certificado será, como máximo, de tres años desde la visita de inspección.

Artículo 46. Inspecciones a fabricantes de principios activos.

1. Las inspecciones a fabricantes de principios activos podrán ser realizadas, de acuerdo con los procesos que abarca la fabricación de principios activos, tanto en las instalaciones de producción como en las de importación, almacenamiento o distribución en donde se realicen actividades de manipulación, fraccionamiento, envasado o reetiquetado.

2. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá llevar a cabo inspecciones a petición del fabricante, y de acuerdo con las instrucciones que se emitan al respecto, en las instalaciones, ubicadas tanto en el territorio nacional como en un tercer país, a fin de revisar el proceso de fabricación de uno o varios principios activos relacionados con un expediente de registro de un medicamento. La valoración de la oportunidad de la inspección será realizada por las autoridades competentes, de acuerdo a criterios de gestión de riesgos.

3. Una vez realizada la visita de inspección y comprobada la conformidad con el cumplimiento de las normas de correcta fabricación, en los noventa días siguientes a la misma, las autoridades sanitarias actuantes expedirán al fabricante un certificado de cumplimiento de dichas normas. La validez de este certificado será, como máximo, de 3 años desde la visita de inspección.

4. No obstante, dicho certificado, u otro que hubiera sido emitido por otra autoridad sanitaria competente de la Unión Europea o de un país con Acuerdo de Reconocimiento Mutuo, no eximirá a los titulares de autorización de fabricación de medicamentos de la obligación de asegurarse del cumplimiento de las normas de correcta fabricación por parte de los fabricantes de principios activos.

Artículo 47. Cooperación con las autoridades sanitarias de los Estados miembros de la Unión Europea.

1. Cuando una autoridad sanitaria de un Estado miembro de la Unión Europea solicite información relativa a una inspección mediante escrito motivado, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios remitirá el informe correspondiente.

2. Si la inspección ha sido efectuada por las comunidades autónomas, en el ejercicio de las funciones establecidas en el artículo 98 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, éstas remitirán la información correspondiente a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios a efectos de su traslado al Estado miembro.

3. Cuando sea necesario solicitar información sobre un fabricante o importador a otro Estado miembro, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios se dirigirá al organismo competente de dicho estado, mediante escrito motivado, y se requerirá la información correspondiente.

4. En el supuesto previsto en el apartado anterior, si la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios considerase que no se pueden aceptar los datos aportados por otro Estado miembro, antes de tomar una decisión, y después de intentar llegar a un acuerdo con el Estado miembro interesado, someterá la cuestión a la Comisión europea.

5. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios enviará a la Agencia Europea de Medicamentos la información contenida en la autorización, mencionada en el

artículo 10, para el registro de esta información en una base de datos comunitaria. Además, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios consignará los certificados de normas de correctas de fabricación que se expidan en su territorio en esta base de datos, administrada por la Agencia Europea de Medicamentos en nombre de la Unión Europea.

6. Si tras una inspección a un laboratorio farmacéutico, o un fabricante de principios activos, se llegase a la conclusión de que el fabricante no respeta los principios y directrices de las normas de correcta fabricación, esta información se consignará también en la base de datos comunitaria a la que se refiere el apartado anterior.

Artículo 48. *Toma de muestras.*

1. La toma de muestras se realizará mediante acta formalizada por triplicado ante el director técnico o técnico responsable del establecimiento donde se lleva a cabo la visita de inspección. El acta recogerá íntegramente cuantos datos y circunstancias sean necesarias para la identificación y caracterización de las muestras. Junto a las muestras, el inspector podrá recoger copia de cualquier documentación relevante para los fines de la inspección.

2. Cada toma de muestras se efectuará por triplicado y cada una de ellas permitirá, como mínimo, efectuar un análisis completo. Las muestras serán acondicionadas, precintadas y etiquetadas de manera que, con estas formalidades y con las firmas de los intervinientes, estampadas sobre cada extracción, se garantice la identidad de las muestras con su contenido durante el tiempo de conservación de las mismas.

3. De las muestras tomadas, uno de los ejemplares quedará en poder del laboratorio, junto con una copia del acta, con objeto de que se pueda utilizar en prueba contradictoria si fuera necesario. Los otros dos ejemplares serán retirados por el inspector, que los remitirá al laboratorio oficial de control de medicamentos.

Artículo 49. *Análisis de las muestras.*

1. Las autoridades inspectoras encargarán al laboratorio oficial de control de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, o a otro organismo acreditado, la realización de las pruebas analíticas pertinentes.

2. El laboratorio que vaya a realizar el análisis recibirá un ejemplar de la muestra y la documentación pertinente para la realización del mismo. Una vez concluido éste, emitirá a la mayor brevedad posible los resultados obtenidos y, en caso de que se solicite, un informe técnico, pronunciándose de manera clara y precisa sobre la calificación que merezca la muestra analizada.

3. Cuando del resultado del análisis inicial se deduzca que las muestras no responden a los requisitos de calidad previstos y el laboratorio farmacéutico no acepte dichos resultados, sin perjuicio de acreditar lo que convenga a su derecho por cualquier medio de prueba, podrá solicitar del instructor del expediente la realización del análisis contradictorio.

4. El análisis contradictorio se realizará en el laboratorio oficial de control de medicamentos o en el laboratorio que hubiese practicado el análisis inicial, siguiendo las instrucciones del perito de parte que el laboratorio designe y en presencia del técnico que certificó dichos análisis. A tal fin, el instructor del expediente o el propio laboratorio comunicará al interesado fecha y hora de realización del análisis contradictorio.

5. Si el interesado renuncia, expresa o tácitamente, a efectuar el análisis contradictorio o no aporta la muestra obrante en su poder se levantará acta que deje constancia de este hecho y se estará a los resultados del primer análisis.

6. Si existiera desacuerdo entre los dictámenes de los análisis iniciales y el análisis contradictorio, se designará por el órgano competente otro laboratorio oficial u oficialmente acreditado que, teniendo a la vista los antecedentes de los anteriores análisis y utilizando la tercera muestra, realizará con carácter urgente un tercer análisis, que será dirimente y definitivo.

Artículo 50. *Plan anual de toma de muestras de medicamentos en el mercado.*

1. Anualmente se elaborará, por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y con la participación de todas las autoridades sanitarias competentes, un Plan de toma de muestras con el fin de garantizar la calidad de los medicamentos existentes en el mercado.

2. Las muestras, recogidas en los establecimientos de distribución o dispensación, deberán ser sustituidas, sin coste alguno para estos establecimientos, por el titular de la autorización de comercialización.

Artículo 51. *Retiradas por problemas de calidad.*

1. El titular de la autorización de comercialización o el fabricante y/o importador, en el caso de medicamentos no comercializados en España, deberán notificar inmediatamente a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios a través del sistema electrónico establecido por la misma, cualquier problema de calidad que pudiera llevar a la retirada del medicamento del mercado, suministrando toda la información disponible y en particular la relativa a la distribución del lote o lotes afectados.

2. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ordenará la retirada del medicamento e 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 de esta retirada.

3. El titular de la autorización de comercialización del medicamento afectado colaborará con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, que coordinará con las comunidades autónomas la supervisión de la eficacia de la retirada.

4. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y las autoridades sanitarias competentes de las comunidades autónomas llevarán a cabo las inspecciones oportunas para investigar los problemas de calidad que hayan motivado una retirada del mercado del medicamento, en sus respectivos ámbitos de competencia.

CAPÍTULO VIII

Comercio exterior de medicamentos y envío de medicamentos autorizados en España a otros Estados miembros

Artículo 52. *Importación de medicamentos autorizados.*

1. La importación de medicamentos autorizados en España y fabricados en terceros países, se realizará por el laboratorio farmacéutico importador o por el titular de la autorización de comercialización, de acuerdo con la autorización de comercialización de dicho medicamento.

2. Cada lote de fabricación importado deberá ser objeto, en un Estado miembro de la Unión Europea, de un análisis cualitativo completo, de un análisis cuantitativo de, al menos, todos los principios activos, y de todas las demás pruebas o verificaciones necesarias para garantizar la calidad de los medicamentos en observancia de las exigencias requeridas para la autorización de comercialización y será de aplicación todo lo dispuesto en el artículo 18 a tal efecto.

3. Cuando el laboratorio farmacéutico importador, responsable de este recontrol, esté ubicado en otro país de la Unión Europea, pero la importación la realice el titular de la autorización de comercialización a través de España, el correspondiente muestreo de cada lote se deberá efectuar en España, a menos que se haya validado una forma de muestreo alternativa.

Artículo 53. *Importación de medicamentos no autorizados.*

1. La importación de medicamentos no autorizados en España y fabricados en terceros países que vayan a sufrir en España alguna fase de su fabricación para su posterior comercialización en un Estado miembro de la Unión Europea o en un tercer país, se realizará por un laboratorio farmacéutico importador y deberá ser autorizada previamente por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

2. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, previo informe del Ministerio de Medio Ambiente, y Medio Rural y Marino, podrá autorizar la entrada de medicamentos de uso veterinario por motivos de sanidad animal, para la prevención o el tratamiento de determinadas enfermedades. En el caso de la entrada de medicamentos veterinarios para su uso exclusivo en una o varias explotaciones ganaderas o en animales de compañía, previa prescripción veterinaria específica, y por tanto sin comercialización del medicamento, no será preciso el análisis previsto en el art. 52.2 ni se requerirá autorización previa como laboratorio importador.

3. Por otro lado, queda permitida la entrada en España de medicamentos veterinarios no autorizados, con excepción de los inmunológicos, cuando se trate de pequeñas cantidades destinadas a los animales en tránsito asistentes a exposiciones o concursos ganaderos o de compañía en visitas turísticas.

Artículo 54. *Exportación y envío a otros Estados miembros de medicamentos autorizados.*

1. La exportación de medicamentos autorizados en España podrá realizarse por el laboratorio titular de la autorización de comercialización, por los laboratorios fabricantes y/o importadores así como por los almacenes mayoristas, conforme a lo dispuesto en el artículo 73 de la Ley 29/2006, de 26 de julio.

2. La exportación de medicamentos de uso humano, autorizados e inscritos en el Registro de medicamentos, se notificará a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios por el interesado que vaya a realizar la exportación. En la notificación se harán constar los medicamentos que se pretenden exportar a cada uno de los países de destino.

3. No se exigirá que el medicamento a exportar cumpla con las condiciones autorizadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, en lo que se refiere a formato, presentación, textos, etiquetado o características de los envases, siempre y cuando se respeten los principios de la Ley 29/2006, de 26 de julio, sobre garantías de información a profesionales y usuarios.

4. La exportación de los medicamentos en investigación, previa acreditación de la autorización del ensayo por las autoridades sanitarias del país de destino, podrá realizarse por los laboratorios farmacéuticos fabricantes.

5. El envío de medicamentos de uso humano autorizados en España a otros Estados miembros requerirá la notificación previa a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, de acuerdo con las instrucciones que se emitan al respecto.

6. En el caso de la exportación o envío a otros Estados miembros de medicamentos de uso veterinario, autorizados e inscritos en el Registro de medicamentos, se podrá requerir la notificación de estas actividades cuando la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios lo considere necesario.

Artículo 55. *Exportación de medicamentos no autorizados.*

1. Los laboratorios farmacéuticos fabricantes que deseen fabricar medicamentos no autorizados en España para su exportación, deberán solicitar a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios la correspondiente autorización expresa para llevar a cabo esta fabricación. Para obtener dicha autorización será preciso comunicar la forma farmacéutica y la composición cualitativa y cuantitativa completa, así como disponer de la autorización de fabricación correspondiente a la forma farmacéutica y tipo de medicamento de que se trate.

2. Las autorizaciones de fabricación, a las que hace mención el apartado anterior, deberán ser renovadas periódicamente conforme a lo que determine la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Si estas autorizaciones no fueran renovadas el laboratorio deberá cesar en la fabricación del medicamento no registrado.

3. La emisión de la autorización de fabricación llevará implícita la emisión de un certificado para la exportación al país de destino. La exportación se podrá realizar también por otros laboratorios con los que se haya contratado esta actividad.

Artículo 56. *Certificaciones para el comercio exterior.*

1. A solicitud de un exportador o de las autoridades de un país tercero importador, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios expedirá certificados que acrediten que el fabricante del medicamento está debidamente autorizado y cumple las normas de correcta fabricación.

2. Asimismo, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios emitirá cualquier otro certificado relativo a las características del producto, que sea exigible para la exportación de medicamentos.

Disposición adicional primera. *Modificación del artículo 33 del Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.*

El artículo 33 del Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, queda redactado en los siguientes términos:

«1. El etiquetado de los medicamentos en investigación deberá figurar, al menos, en castellano y adecuarse a lo establecido en el anexo 13 de las normas de correcta fabricación de medicamentos en la Unión Europea.

2. El etiquetado de los medicamentos en investigación deberá garantizar la protección del sujeto y la trazabilidad, permitir la identificación del producto y el ensayo, y facilitar el uso correcto del medicamento en investigación.»

Disposición adicional segunda. *Fabricación de autovacunas de uso veterinario.*

La fabricación de autovacunas de uso veterinario, regulada por su normativa específica, seguirá unos principios equivalentes a las normas de correcta fabricación a efectos de garantizar la calidad de dichos medicamentos.

Disposición adicional tercera. *Actuaciones de la inspección de géneros medicinales.*

Las actuaciones descritas en el capítulo VIII, relativas al comercio exterior de medicamentos, se entienden sin perjuicio de aquellas que se atribuyen a la inspección de géneros medicinales en la normativa vigente.

Disposición transitoria primera. *Adecuación de las autorizaciones actuales al nuevo régimen de autorización.*

En el plazo de seis meses desde la entrada en vigor del presente real decreto deberán presentarse las solicitudes que sean necesarias para adecuar las autorizaciones actuales a lo dispuesto en el mismo, transcurrido este plazo, se entenderán revocadas las autorizaciones cuyos titulares no hubieran solicitado su adecuación al nuevo régimen. La tasa a pagar en este supuesto será la prevista en el artículo 109.4 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios

Disposición transitoria segunda. *Presentación de solicitudes por vía o medio no telemático.*

La presentación de las solicitudes previstas en el presente real decreto podrá efectuarse, durante un plazo de seis meses desde su entrada en vigor, según lo establecido

en el artículo 38.4 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común.

Disposición transitoria tercera. *Continuidad directores técnicos.*

Seguirán siendo válidos, a todos los efectos, los nombramientos existentes de directores técnicos que se hubieran efectuado al amparo de la normativa vigente con anterioridad a la entrada en vigor de este real decreto.

Disposición derogatoria única. *Derogación normativa.*

Quedan derogadas cuantas disposiciones de igual o inferior rango se opongan a lo establecido en el presente real decreto, y en particular:

a) 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 de su fabricación industrial.

b) El Título IV y V del Real Decreto 109/1995, de 27 de enero, sobre medicamentos veterinarios.

Disposición final primera. *Legislación sobre productos farmacéuticos.*

Este real decreto se dicta al amparo del artículo 149.1.16.^a de la Constitución Española, que atribuye al Estado la competencia exclusiva en materia de legislación sobre productos farmacéuticos.

Disposición final segunda. *Desarrollo normativo.*

Se autoriza al titular del Ministerio de Sanidad y Política Social para dictar cuantas disposiciones sean 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 25 de junio de 2010.

JUAN CARLOS R.

La Vicepresidenta Primera del Gobierno
y Ministra de la Presidencia,
MARÍA TERESA FERNÁNDEZ DE LA VEGA SANZ