

**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

(Texto pertinente a efectos del EEE)

LA COMISIÓN DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS,

Visto el Tratado constitutivo de la Comunidad Europea,

Vista la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano ⁽¹⁾, cuya última modificación la constituye la Directiva 2003/63/CE de la Comisión ⁽²⁾, y, en particular, su artículo 47,

Considerando lo siguiente:

- (1) Todos los medicamentos de uso humano fabricados o importados en la Comunidad, incluidos los medicamentos destinados a la exportación, deben fabricarse de conformidad con los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación.
- (2) Estos principios y directrices figuran en la Directiva 91/356/CEE de la Comisión, de 13 de junio de 1991, por la que se establecen los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación de los medicamentos de uso humano ⁽³⁾.
- (3) El apartado 3 del artículo 13 de la Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de abril de 2001, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano ⁽⁴⁾, prevé que las directrices detalladas relativas a los elementos que deben tenerse en cuenta en la evaluación de los productos para la liberación de los lotes en la Comunidad se elaborarán siguiendo las directrices de las prácticas correctas de fabricación.
- (4) Por consiguiente, es necesario ampliar y adaptar lo dispuesto en la Directiva 91/356/CEE para cubrir las prácticas correctas de fabricación de medicamentos en investigación.
- (5) Puesto que, en aras de la claridad, han de adaptarse la mayoría de las disposiciones de la Directiva 91/356/CEE, ésta debe sustituirse.
- (6) Para garantizar la conformidad con los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación, es preciso establecer disposiciones detalladas sobre las inspecciones de las autoridades competentes y sobre determinadas obligaciones de los fabricantes.

- (7) Todos los fabricantes deben aplicar un sistema eficaz de gestión de la calidad en sus operaciones de fabricación, que implique la implantación de un sistema de garantía de la calidad farmacéutica.
- (8) Deben establecerse los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación en relación con la gestión de la calidad, el personal, las instalaciones y equipos, la documentación, la producción, el control de calidad, la subcontratación, las reclamaciones y la retirada de productos, y la autoinspección.
- (9) Para proteger a los sujetos de los ensayos clínicos y garantizar la trazabilidad de los medicamentos en investigación, deben adoptarse disposiciones específicas sobre el etiquetado de estos productos.
- (10) Las medidas previstas en la presente Directiva se ajustan al dictamen del Comité permanente de medicamentos de uso humano, creado en virtud del artículo 121 de la Directiva 2001/83/CE.

HA ADOPTADO LA PRESENTE DIRECTIVA:

Artículo 1

Ámbito de aplicación

La presente Directiva establece los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación de medicamentos de uso humano cuya elaboración exige la autorización a que se refiere el artículo 40 de la Directiva 2001/83/CE, y de los medicamentos en investigación de uso humano cuya elaboración exige la autorización a que se refiere el artículo 13 de la Directiva 2001/20/CE.

Artículo 2

Definiciones

A los efectos de la presente Directiva, se entenderá por:

- 1) «medicamento»: todo producto que responda a la definición que figura en el apartado 2 del artículo 1 de la Directiva 2001/83/CE;
- 2) «medicamento en investigación»: todo producto que responda a la definición que figura en la letra d) del artículo 2 de la Directiva 2001/20/CE;
- 3) «fabricante»: toda persona que realice actividades para las que se requiera la autorización a que se refieren los apartados 1 y 3 del artículo 40 de la Directiva 2001/83/CE o la autorización a que se refiere el apartado 1 del artículo 13 de la Directiva 2001/20/CE;

⁽¹⁾ DO L 311 de 28.11.2001, p. 67.

⁽²⁾ DO L 159 de 27.6.2003, p. 46.

⁽³⁾ DO L 193 de 17.7.1991, p. 30.

⁽⁴⁾ DO L 121 de 1.5.2001, p. 34.

- 4) «persona cualificada»: la persona a que se refiere el artículo 48 de la Directiva 2001/83/CE o el apartado 2 del artículo 13 de la Directiva 2001/20/CE;
- 5) «garantía de la calidad farmacéutica»: el conjunto de medidas adoptadas con objeto de asegurar que los medicamentos o los medicamentos en investigación sean de la calidad requerida para el uso al que están destinados;
- 6) «prácticas correctas de 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;
- 7) «enmascaramiento»: la ocultación deliberada de la identidad de un medicamento en investigación de acuerdo con las instrucciones del promotor;
- 8) «desenmascaramiento»: la revelación de la identidad de los productos enmascarados.

Artículo 3

Inspecciones

1. Los Estados miembros velarán, por medio de inspecciones repetidas como las previstas en el apartado 1 del artículo 111 de la Directiva 2001/83/CE y de inspecciones como las previstas en el apartado 1 del artículo 15 de la Directiva 2001/20/CE, por que los fabricantes respeten los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación que establece la presente Directiva. Asimismo, los Estados miembros tendrán en cuenta la recopilación de los procedimientos comunitarios que ha publicado la Comisión en materia de inspecciones y los intercambios de información.

2. Para la interpretación de los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación, los fabricantes y las autoridades competentes tendrán en cuenta las directrices detalladas a que se refiere el segundo párrafo del artículo 47 de la Directiva 2001/83/CE, publicadas por la Comisión en la «Guía de normas de correcta fabricación de medicamentos y de medicamentos en investigación».

Artículo 4

Conformidad con las prácticas correctas de fabricación

1. Los fabricantes velarán por que las operaciones de elaboración se lleven a cabo de conformidad con las prácticas correctas de fabricación y con la autorización de fabricación. Esta disposición también se aplicará a los medicamentos destinados exclusivamente a la exportación.

2. Para los medicamentos y medicamentos en investigación importados de terceros países, los importadores se asegurarán de que los productos hayan sido elaborados de conformidad con normas que sean, como mínimo, equivalentes a las normas sobre prácticas correctas de fabricación establecidas por la Comunidad.

Además, los importadores de medicamentos se asegurarán de que estos productos hayan sido elaborados por fabricantes debidamente autorizados para ello. Los importadores de medi-

camentos en investigación se asegurarán de que estos productos hayan sido elaborados por fabricantes notificados y aceptados al efecto por las autoridades competentes.

Artículo 5

Conformidad con la autorización de comercialización

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

En el caso de los medicamentos en investigación, el fabricante se asegurará de que las operaciones de elaboración se lleven a cabo de conformidad con la información facilitada por el promotor con arreglo al apartado 2 del artículo 9 de la Directiva 2001/20/CE, aceptada por las autoridades competentes.

2. Los fabricantes revisarán periódicamente sus métodos de elaboración a la luz del progreso científico y técnico y el desarrollo del medicamento en investigación.

Cuando sea necesario introducir un cambio en el expediente de la autorización de comercialización o una modificación de la solicitud prevista en el apartado 2 del artículo 9 de la Directiva 2001/20/CE, la solicitud de modificación se presentará a las autoridades competentes.

Artículo 6

Sistema de garantía de calidad

Los fabricantes establecerán y aplicarán un sistema eficaz de garantía de la calidad farmacéutica en el que participarán activamente la dirección y el personal de los distintos departamentos implicados.

Artículo 7

Personal

1. Los fabricantes deberán disponer de un número suficiente de personal 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 prácticas correctas de 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.

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 prácticas correctas de 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 vayan a llevarse a cabo. Estos programas incluirán, en particular, procedimientos relativos a la salud, las prácticas de higiene y el vestuario del personal.

Artículo 8

Instalaciones y equipos

1. Las instalaciones y equipos de fabricación deberán estar situados, diseñados, construidos, adaptados y mantenidos en función de 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 9

Documentación

1. Los fabricantes 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 documentos específicos para la fabricación de cada lote. Este conjunto de documentos deberá permitir reconstituir el proceso de fabricación de cada lote y rastrear las modificaciones introducidas durante el desarrollo de un medicamento en investigación.

En el caso de los medicamentos, la documentación relativa a los lotes deberá conservarse por lo menos hasta un año después de la fecha de caducidad de los mismos o, por lo menos, hasta cinco años desde la certificación a que se refiere el apartado 3 del artículo 51 de la Directiva 2001/83/CE, el período que sea más largo.

En el caso de los medicamentos en investigación, la documentación relativa a los lotes deberá conservarse por lo menos hasta cinco años después de la conclusión o interrupción oficial del último ensayo clínico en el que se utilizó el lote. El promotor, o el titular de una autorización de comercialización si fueran personas diferentes, será el responsable de que los registros se conserven según lo establecido para la autorización de comercialización de conformidad con el anexo I de la Directiva 2001/83/CE, en caso de que éstos sean necesarios para una futura autorización de comercialización.

2. Cuando se utilice un sistema de tratamiento de datos electrónico, fotográfico o de otro tipo en lugar de la documentación escrita, los fabricantes deberán 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, y se llevarán a cabo pruebas de control.

Artículo 10

Producción

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

3. En el caso de los medicamentos, cualquier nueva fabricación o modificación importante de un proceso de fabricación de medicamentos deberá ser validada. Las fases críticas de los procesos de fabricación serán revalidadas periódicamente.

4. 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 11

Control de calidad

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

Esta persona dispondrá de uno o más laboratorios de control, o tendrá acceso a los mismos, con el personal y equipo adecuados para llevar a cabo los análisis y pruebas necesarios en relación con los materiales de partida y los materiales de acondicionamiento, así como las pruebas de los productos intermedios y los productos acabados.

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

En el caso de los medicamentos en investigación, el promotor garantizará que el laboratorio contratado se ajusta al contenido de la solicitud a que se refiere el apartado 2 del artículo 9 de la Directiva 2001/20/CE, aceptada por las autoridades competentes. En caso de importación de los productos de terceros países, el control analítico no será obligatorio.

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

4. Se guardarán muestras de cada lote de productos acabados durante al menos un año a partir de la fecha de caducidad.

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

A menos que la legislación del Estado miembro donde se realice la fabricación prevea un período más largo, deberán conservarse muestras de los materiales de partida, que no sean disolventes, gases o agua, utilizados en el proceso de fabricación durante un mínimo de dos años desde la liberación del producto terminado. Dicho período podrá reducirse si el período de estabilidad del material, indicado en la especificación pertinente, tiene una duración menor. Dichas muestras deberán ponerse a disposición de las autoridades competentes.

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

Artículo 12

Contratos de ejecución de obra

1. Cualquier operación de elaboración u operación relacionada que se lleve a cabo en virtud de un contrato estará sujeta a un contrato escrito.

2. El contrato precisará con claridad las responsabilidades de cada parte y definirá, en particular, el cumplimiento de las prácticas correctas de fabricación que deberá respetar el contratista y la manera en que la persona cualificada responsable de la aprobación de cada lote asumirá sus responsabilidades.

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

4. El contratista cumplirá los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación y se someterá a las inspecciones que lleven a cabo las autoridades competentes de conformidad con lo dispuesto en el artículo 111 de la Directiva 2001/83/CE y el artículo 15 de la Directiva 2001/20/CE.

Artículo 13

Reclamaciones, retirada de productos y desenmascaramiento en caso de emergencia

1. En el caso de los medicamentos, los 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. El fabricante registrará y examinará toda reclamación relativa a deficiencias. El fabricante informará a la autoridad competente de cualquier deficiencia que pudiera provocar la retirada de un medicamento o restricciones anormales del suministro y, siempre que sea posible, indicará los países de destino.

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

2. 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. El fabricante registrará y examinará toda reclamación relativa a deficiencias e informará a la autoridad competente de cualquier deficiencia que pudiera provocar la retirada de un medicamento o restricciones anormales del suministro.

En el caso de los medicamentos en investigación, se identificarán todos los centros de ensayo y, siempre que sea posible, se indicará también el país de destino.

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

3. El promotor implantará un procedimiento para que puedan identificarse con rapidez los productos enmascarados cuando sea necesario para una retirada rápida con arreglo al apartado 2. El promotor garantizará que la identidad del producto enmascarado sólo se revele en caso necesario.

Artículo 14

Autoinspección

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

*Artículo 15***Etiquetado**

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.

*Artículo 16***Derogación de la Directiva 91/356/CEE**

Queda derogada la Directiva 91/356/CEE.

Las referencias a la Directiva derogada se entenderán referidas a la presente Directiva.

*Artículo 17***Transposición**

1. Los Estados miembros adoptarán y publicarán las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas necesarias para cumplir la presente Directiva a más tardar el 30 de abril de 2004. Comunicarán inmediatamente a la Comisión el texto de dichas disposiciones, así como una tabla de correspondencias entre las mismas y la presente Directiva.

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

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

*Artículo 18***Entrada en vigor**

La presente Directiva entrará en vigor el vigésimo día siguiente al de su publicación en el *Diario Oficial de la Unión Europea*.

*Artículo 19***Destinatarios**

Los destinatarios de la presente Directiva serán los Estados miembros.

Hecho en Bruselas, el 8 de octubre de 2003.

Por la Comisión

Erkki LIIKANEN

Miembro de la Comisión