

II

(Actos no legislativos)

REGLAMENTOS

REGLAMENTO DELEGADO (UE) N° 1252/2014 DE LA COMISIÓN

de 28 de mayo de 2014

por el que se completa la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo en lo que se refiere a principios y directrices de prácticas correctas de fabricación de principios activos para medicamentos de uso humano

(Texto pertinente a efectos del EEE)

LA COMISIÓN EUROPEA,

Visto el Tratado de Funcionamiento de la Unión Europea,

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

Considerando lo siguiente:

- (1) Todos los principios activos fabricados en la Unión, incluso los destinados a la exportación, deben fabricarse de acuerdo con los principios y directrices de prácticas correctas de fabricación que figuran actualmente en las directrices técnicas publicadas por la Comisión. Es necesario establecer los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación de principios activos en un acto jurídicamente vinculante.
- (2) Con el fin de promover la utilización de normas armonizadas a nivel mundial, conviene que los principios y las directrices de prácticas correctas de fabricación de principios activos que se establezcan correspondan a los de la Conferencia internacional sobre armonización de los requisitos técnicos para el registro de los productos farmacéuticos de uso humano.
- (3) Estos principios y directrices deben establecerse para todos los temas, las operaciones y los procesos clave para determinar la calidad de los principios activos: gestión de la calidad, personal, instalaciones y equipo, documentación, producción, controles de calidad del proceso, envasado, etiquetado, controles de laboratorio, devoluciones, reclamaciones y retiradas, subcontratación y reenvasado. A fin de garantizar el cumplimiento de estos principios y directrices, debe exigirse que los fabricantes de principios activos establezcan y apliquen un sistema eficaz de gestión de la calidad de los mismos.
- (4) Un personal con higiene deficiente, ropa inadecuada o que practique actividades que puedan contaminar la zona de fabricación puede poner en peligro la calidad del principio activo. Esto debe evitarse fomentando hábitos de saneamiento y de salud adaptados a las operaciones de fabricación. Estas prácticas deben estar previstas en el sistema de gestión de la calidad establecido por el fabricante.
- (5) Es necesario asimismo minimizar la posible contaminación y la contaminación cruzada, mediante instalaciones, procesos productivos y recipientes adaptados específicamente a la calidad del principio activo, así como mediante controles apropiados de la contaminación.

⁽¹⁾ DOL 311 de 28.11.2001, p. 67.

- (6) Reviste especial importancia evitar la contaminación cruzada al fabricar principios activos nocivos para la salud humana. La contaminación de otros productos con principios activos muy sensibilizantes puede representar una grave amenaza para la salud pública, ya que la exposición a ellos suele provocar hipersensibilidad y reacciones alérgicas. Por eso, la fabricación de estos principios activos solo debe autorizarse en zonas de producción separadas. Tales zonas pueden también ser necesarias para fabricar principios activos potencialmente nocivos para la salud humana por su dosis, infectividad o toxicidad. El fabricante debe evaluar sus riesgos para la salud humana y si necesita zonas de producción separadas.
- (7) Para facilitar el rastreo, la identificación y la solución de posibles problemas de calidad, así como para verificar si se cumplen las buenas prácticas de fabricación, el fabricante debe mantener registros escritos detallados de todos los procesos de fabricación de principios activos y de las desviaciones de los mismos.
- (8) Al objeto de garantizar que los medicamentos tengan el nivel adecuado de calidad, inocuidad y eficacia, y para proteger la salud pública, los fabricantes de un principio activo deben comunicar inmediatamente cualquier cambio que pueda afectar a su calidad a los fabricantes de medicamentos que lo incorporan.
- (9) Se necesitan procedimientos adecuados para registrar e investigar quejas sobre la calidad y retirar productos para responder con rapidez a problemas de calidad y eliminar del mercado los principios activos que incumplan las normas de calidad o representen una amenaza grave para la salud pública.
- (10) Si el fabricante del principio activo subcontrata una parte de la fabricación, es importante que precise por escrito las responsabilidades de la otra parte en cuanto al cumplimiento de las prácticas correctas de fabricación y de las medidas de calidad.
- (11) También hay que aplicar buenas prácticas de fabricación al reenvasado y el reetiquetado, de modo que los principios activos no se etiqueten indebidamente ni se contaminen en el proceso.

HA ADOPTADO EL PRESENTE REGLAMENTO:

Artículo 1

Ámbito

El presente Reglamento establece principios y directrices de prácticas correctas de fabricación de principios activos para medicamentos de uso humano, incluidos los destinados a la exportación.

Artículo 2

Definiciones

A efectos del presente Reglamento se entenderá por:

- 1) «fabricación»: cualquier operación total o parcial de recepción de materiales, producción, envasado, reenvasado, etiquetado, reetiquetado, control de la calidad o liberación de principios activos, y los controles conexos;
- 2) «material de partida de un principio activo»: toda sustancia a partir de la cual se fabrica o extrae un principio activo;
- 3) «producto intermedio»: toda sustancia intermedia obtenida en la fabricación de un principio activo y destinada a su ulterior transformación;
- 4) «materia prima»: cualquier sustancia, reactivo o disolvente destinado a ser utilizado en la fabricación de un principio activo y a partir del cual no se fabrica ni extrae directamente el principio activo.

*Artículo 3***Gestión de la calidad**

1. El fabricante de un principio activo («el fabricante») establecerá, documentará y aplicará un sistema eficaz de gestión de la calidad de sus operaciones de fabricación del mismo («el proceso de fabricación»). El sistema incorporará la participación activa del personal de gestión y de fabricación.

El sistema garantizará que los principios activos cumplan las especificaciones de calidad y pureza establecidas a tenor del artículo 12, apartado 1.

El sistema dispondrá de gestión de riesgos en materia de calidad.

2. El fabricante designará una unidad de calidad, independiente de la unidad de fabricación, responsable de la garantía y del control de calidad.

3. El fabricante realizará periódicamente auditorías internas y seguimiento de los resultados.

*Artículo 4***Personal**

1. El fabricante dispondrá de personal suficiente con las cualificaciones necesarias, adquiridas mediante educación, formación o experiencia, para llevar a cabo y supervisar la fabricación de los principios activos.

2. El personal desplegará prácticas adecuadas de saneamiento y de higiene en la zona de fabricación. No tendrán acceso a la zona de fabricación las personas que:

- a) padezcan una enfermedad contagiosa, tengan heridas abiertas u otras enfermedades de la piel que puedan perjudicar la calidad y la pureza del principio activo;
- b) lleven ropa sucia, que no proteja el principio activo de una posible contaminación procedente del personal, o que no proteja al personal de la exposición a principios activos potencialmente nocivos para la salud;
- c) al ir a entrar a la zona de fabricación, estén realizando actividades que puedan contaminar el principio activo o comprometer de otra manera su calidad.

*Artículo 5***Edificios e instalaciones**

1. Los edificios e instalaciones de fabricación de principios activos se situarán, diseñarán y construirán en función de las operaciones previstas y de modo que se facilite su limpieza y mantenimiento, teniendo en cuenta el tipo y la fase de fabricación en que se utilicen.

Las instalaciones y el flujo por ellas de material y de personal se diseñarán de manera que las diferentes sustancias y materiales se mantengan separados y no se contaminen entre sí.

2. Los edificios estarán limpios y serán objeto de mantenimiento y reparaciones correctos.

3. Las sustancias muy sensibilizantes se fabricarán en zonas de producción separadas.

En sus operaciones, el fabricante evaluará la necesidad de tales zonas para fabricar principios activos potencialmente nocivos para la salud humana por su dosis, infectividad o toxicidad. Evaluará sus riesgos para la salud humana teniendo en cuenta dichos factores y los procedimientos existentes para minimizar el riesgo. La evaluación se documentará por escrito.

Cuando de la evaluación se desprenda un riesgo para la salud, el principio activo se fabricará en zonas de producción separadas.

Artículo 6

Equipos

1. Los equipos utilizados para fabricar principios activos tendrán el diseño, la dimensión y la ubicación adecuados para su uso previsto, limpieza, mantenimiento y, en su caso, saneamiento.

Estarán contruidos y se utilizarán de modo que las superficies que entran en contacto con materias primas, material de partida de un principio activo, productos intermedios o principios activos no alteren la calidad de los mismos por no cumplir ya con las especificaciones establecidas a tenor del artículo 12, apartado 1.

2. El fabricante elaborará procedimientos escritos para la limpieza de los equipos y la subsiguiente verificación de su idoneidad para su uso en el proceso de fabricación.

3. Los equipos de control, pesaje, medición, supervisión y ensayo esenciales para garantizar la calidad del principio activo se calibrarán siguiendo procedimientos escritos y una programación establecida.

Artículo 7

Documentación y registro

1. El fabricante establecerá y mantendrá un sistema de documentación y procedimientos escritos del proceso de fabricación.

Todos los documentos relativos al proceso de fabricación se elaborarán, revisarán, aprobarán y distribuirán según procedimientos escritos.

El fabricante mantendrá registro, como mínimo, de los siguientes elementos del proceso de fabricación:

- 1) limpieza y utilización del material;
- 2) origen de las materias primas, del material de partida de los principios activos y de los productos intermedios;
- 3) control de las materias primas, del material de partida de los principios activos y de los productos intermedios;
- 4) uso de las materias primas, del material de partida de los principios activos y de los productos intermedios;
- 5) etiquetado de los principios activos y del material de envasado;
- 6) instrucciones marco para la fabricación;
- 7) fabricación y control de los lotes;
- 8) controles de laboratorio.

Se controlará la emisión, revisión, sustitución y retirada de documentos relativos al proceso de fabricación y se mantendrá un registro de su revisión, sustitución y retirada.

2. Todas las actividades relacionadas con la calidad que se lleven a cabo durante el proceso de fabricación quedarán registradas en el momento de su realización. Se documentará y explicará toda desviación de los procedimientos escritos mencionados en el artículo 7, apartado 1. Se investigarán las desviaciones que afecten a la calidad del principio activo o le impidan cumplir las especificaciones del artículo 12, apartado 1, y la investigación y sus conclusiones quedarán documentadas.

3. El fabricante conservará un registro de todas las operaciones de fabricación y control durante al menos un año después de la fecha de caducidad del lote. Cuando un principio activo tenga asignadas fechas para su nueva evaluación, el fabricante conservará el registro durante al menos tres años después de comercializada la totalidad del lote.

Artículo 8

Gestión del material

1. Para garantizar la calidad del material entrante, el fabricante dispondrá de procedimientos escritos relativos a:

- 1) recepción;
- 2) identificación;

- 3) cuarentena;
 - 4) almacenamiento;
 - 5) manipulación;
 - 6) muestreo;
 - 7) ensayos;
 - 8) aprobación;
 - 9) rechazo.
2. El fabricante dispondrá de un sistema para evaluar a los proveedores de materias primas fundamentales.

Artículo 9

Control de la fabricación y del proceso

1. Las operaciones de fabricación se controlarán para monitorizar y ajustar el proceso de producción o para comprobar si el principio activo cumple las especificaciones de calidad y pureza del artículo 12, apartado 1. Las operaciones de fabricación esenciales para garantizar que el principio activo cumple los requisitos de calidad del artículo 12, apartado 1, se llevarán a cabo bajo supervisión visual de personal cualificado o se someterán a un control análogo.
2. El pesaje y la medición de las materias primas y del material de partida de un principio activo serán exactos y se llevarán a cabo de manera que no afecte a su idoneidad para el uso.
3. Las operaciones de fabricación, incluidas las realizadas después de la purificación del producto intermedio o del principio activo, se realizarán de forma que se evite que las materias primas, el material de partida de un principio activo, los productos intermedios o los principios activos queden contaminados por otros materiales.

Artículo 10

Envasado y etiquetado

1. Los recipientes deberán proteger adecuadamente el principio activo frente al deterioro y la contaminación, desde el envasado hasta su utilización para la fabricación de medicamentos.
2. Se controlarán el almacenamiento, la impresión y la utilización de etiquetas en el envase de los principios activos. Las etiquetas contendrán la información necesaria para garantizar la calidad del principio activo.

Artículo 11

Comercialización

Un principio activo solo se comercializará tras haber recibido a tal efecto el visto bueno de la unidad de calidad.

Artículo 12

Controles de laboratorio

1. El fabricante de un principio activo establecerá especificaciones de calidad y pureza del mismo y de las materias primas, el material de partida de principios activos y los productos intermedios utilizados en el proceso.
2. Se realizarán ensayos de laboratorio para verificar si se cumplen las especificaciones a que hace referencia el apartado 1.

El fabricante emitirá certificados de análisis para cada lote de principio activo, a petición de:

- a) las autoridades competentes de un Estado miembro;
- b) los fabricantes de principios activos suministrados directa o indirectamente a efectos de transformación, envasado, reenvasado, etiquetado o reetiquetado ulteriores del principio activo;

- c) los distribuidores e intermediarios de principios activos;
 - d) los fabricantes de medicamentos suministrados directa o indirectamente con el principio activo.
3. El fabricante controlará la estabilidad del principio activa mediante estudios de estabilidad. La fecha de caducidad de un principio activo o las fechas para su nueva evaluación se asignarán en función de los datos procedentes de los estudios de estabilidad. Se conservarán muestras debidamente identificadas del principio activo según un plan de muestreo establecido en función de la vida útil del principio activo.

Artículo 13

Validación

El fabricante establecerá y aplicará una política de validación de estos procesos y procedimientos, esenciales para asegurar que el principio activo cumple las especificaciones de calidad y pureza establecidas de conformidad con el artículo 12, apartado 1.

Artículo 14

Control de los cambios

1. Antes de efectuar cambios, el fabricante evaluará las repercusiones que pueda tener en la calidad del principio activo cualquier cambio del proceso de fabricación que pueda afectar a la producción y el control del principio activo.
2. No se realizarán cambios del proceso de fabricación que reduzcan la calidad del principio activo.
3. El fabricante de un principio activo notificará sin demora a los fabricantes de medicamentos a quienes se lo suministra cualquier cambio del proceso de fabricación que pueda afectar a la calidad del mismo.

Artículo 15

Rechazo y devolución

1. Los lotes de principios activos y de productos intermedios que no se ajusten a las especificaciones establecidas de conformidad con el artículo 12, apartado 1, serán rechazados, etiquetados como tales y puestos en cuarentena.
2. El fabricante que reprocesa o modifica lotes de principio activo rechazados por no ajustarse a las especificaciones, o recupera materias primas y disolventes para reutilizarlos en el proceso de fabricación, cumplirá los procedimientos establecidos a tenor del artículo 7, apartado 1, y realizará los controles adecuados para garantizar que:
 - a) el principio activo reprocesado o modificado cumple las especificaciones de calidad establecidas de conformidad con el artículo 12, apartado 1;
 - b) las materias primas y los disolventes recuperados son adecuados para su uso previsto en el proceso de fabricación.
3. Los principios activos devueltos se identificarán como tales y se pondrán en cuarentena.

Artículo 16

Reclamaciones y retiradas

1. El fabricante registrará e investigará todas las reclamaciones relacionadas con la calidad.
2. El fabricante establecerá procedimientos para retirar principios activos del mercado.
3. Cuando retire principios activos que representen una grave amenaza para la salud pública, el fabricante informará de ello sin demora a las autoridades competentes.

*Artículo 17***Subcontratación**

1. Será objeto de un contrato escrito toda operación de fabricación o relacionada con ella que vaya a realizar en nombre del fabricante del principio activo un tercero («el subcontratista»).

El contrato precisará con claridad las responsabilidades del subcontratista en cuanto a las buenas prácticas de fabricación.

2. El fabricante del principio activo deberá controlar que las operaciones que realiza el subcontratista cumplen las prácticas correctas de fabricación.

3. Una operación de fabricación o relacionada con ella que se haya encomendado a un subcontratista no podrá ser, a su vez, nuevamente subcontratada sin el consentimiento escrito del fabricante del principio activo.

*Artículo 18***Reenvasado**

Cuando un fabricante reenvase el principio activo en un recipiente distinto del original en volumen, material o grado de opacidad, estudiará la estabilidad de la sustancia activa y le asignará una fecha de caducidad o fechas para su nueva evaluación en función de esos estudios.

*Artículo 19***Entrada en vigor**

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

Será aplicable a partir del 25 de mayo de 2015.

El presente Reglamento será obligatorio en todos sus elementos y directamente aplicable en cada Estado miembro.

Hecho en Bruselas, el 28 de mayo de 2014.

Por la Comisión

El Presidente

José Manuel BARROSO
