

Londres, 20 de septiembre de 2006
EMA/INSP/GMP/313538/2006

**RECOPIACIÓN DE PROCEDIMIENTOS COMUNITARIOS SOBRE INSPECCIONES E
INTERCAMBIO DE INFORMACIÓN**

**Publicado por la EMEA (Agencia Europea de Medicamentos) de parte de la Comisión
Europea.**

**Guía sobre las ocasiones en que procede que las autoridades competentes realicen una
inspección a las instalaciones de los fabricantes de principios activos empleados como
material de partida en la fabricación de medicamentos.**

Este documento ha sido traducido por la Subdirección General de Inspección y Control de
Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). La
versión original del mismo está en inglés formando parte de la Recopilación de procedimientos
comunitarios sobre inspecciones e intercambio de información (*Compilation of procedures*) y
puede consultarse en la página Web de la EMEA
<http://www.emea.eu.int/Inspections/GMPCompproc.html>



Guía sobre las ocasiones en que procede que las autoridades competentes realicen una inspección a las instalaciones de los fabricantes de principios activos empleados como material de partida en la fabricación de medicamentos.

Historia:

Este documento fue desarrollado como una guía para las autoridades competentes con el fin de armonizar los criterios en base a los cuales se considera apropiado llevar a cabo una inspección a los fabricantes de principios activos según el artículo 111(1) de la Directiva 2001/83/CE y artículo 80(1) de la Directiva 2001/82/CE, y sus correspondientes modificaciones.

Fue aprobado en septiembre de 2005 y entró en vigor el 1 de octubre de 2005.

Contenido:

- Introducción
- Objetivo
- Ámbito de aplicación
- Principio
- Ejemplos
- Referencias



Introducción

Las bases legales que regulan los medicamentos de uso humano y uso veterinario están recogidas en las Directivas 2001/83/CE y 2001/82/CE respectivamente. Ambas directivas han sido modificadas por las Directivas 2004/27/CE y 2004/28/CE facultando a las autoridades competentes a llevar a cabo, en determinadas circunstancias, inspecciones a las instalaciones de los fabricantes de principios activos.

Objetivo

El objetivo de este documento es proporcionar criterios de decisión uniformes sobre los casos en los que procede llevar a cabo una inspección a las empresas que fabrican o distribuyen principios activos. El re-embalaje o re-etiquetado de principios activos que pudiera realizar un distribuidor se considera también una actividad de fabricación.

Ámbito de aplicación

El ámbito de aplicación de esta guía abarca las actividades de inspección relacionadas con la fabricación de principios activos empleados en la fabricación de medicamentos de uso humano y uso veterinario que llevan a cabo las autoridades competentes de los estados miembros. La guía afecta a los principios activos fabricados dentro y fuera del Espacio Económico Europeo (EEE) (aproximadamente el 80% de los principios activos empleados en la fabricación de medicamentos realizada en el EEE se fabrican fuera de dicho EEE). El ámbito de aplicación también incluye las actividades que realizan los distribuidores de principios activos, de acuerdo con la definición de "fabricación de principios activos empleados como materiales de partida" recogida en el artículo 46(a) de la Directiva 2001/83/CE y artículo 50(a) de la Directiva 2001/82/CE.

En el caso de que exista un Acuerdo de Reconocimiento Mutuo (ARM) en vigor abarcando las NCF de principios activos y sea coherente con los términos del acuerdo, las inspecciones realizadas por la autoridad competente del país del ARM sustituirán a las inspecciones de las autoridades competentes de los Estados Miembros.

Principio

Toda autoridad competente tiene que garantizar que la fabricación y distribución de medicamentos se ha realizado de conformidad con los principios de las normas de correcta fabricación de medicamentos (NCF) y que los titulares de la autorización de fabricación de medicamentos han empleado como materiales de partida únicamente principios activos fabricados y distribuidos de conformidad con los principios de las normas de correcta fabricación de principios activos empleados como materiales de partida. En caso de existir indicios de incumplimiento, la autoridad competente podrá llevar a cabo inspecciones, anunciadas o sin previo aviso, en el fabricante o distribuidor de los principios activos.

El artículo 46(f) de la Directiva 2001/83/CE y el artículo 50(f) de la Directiva 2001/82/CE obligan al titular de la autorización de fabricación de medicamentos a utilizar únicamente como materiales



de partida principios activos fabricados de conformidad con las directrices detalladas de las normas de correcta fabricación (NCF) de principios activos.

Cuando se solicite una autorización de comercialización de un medicamento o se solicite una variación que consista en el cambio o adición de un nuevo fabricante de principios activos, el solicitante deberá adjuntar una declaración emitida por la persona cualificada del titular de autorización de fabricación del medicamento de que el principio activo de referencia se fabrica de acuerdo con los principios de las normas de correcta fabricación de principios activos.

La declaración deberá estar basada en los resultados de la auditoría que el titular de la autorización de fabricación haya realizado al fabricante o distribuidor de dicho principio activo.

Las autoridades competentes determinarán el cumplimiento de los artículos arriba indicados por parte del titular de autorización de fabricación de medicamentos en base a la revisión por parte de los servicios de inspección de los programas de las auditorías, que deberán ser periódicas (cada 2-3 años), y de los informes derivados de las mismas.

Cuando la autoridad competente concluya que el titular de autorización de fabricación no cumple con las obligaciones establecidas en el artículo 46(f) de la Directiva 2001/83/CE y/o el artículo 50 (f) de la Directiva 2001/82/CE, podrá tomar las medidas reglamentarias pertinentes contra este titular de autorización de fabricación y, si es necesario, contra los medicamentos en el mercado.

Las autoridades competentes podrán realizar inspecciones a los fabricantes de principios activos en base a lo dispuesto con el artículo 111 de la Directiva 2001/83/CE y artículo 80 de la Directiva 2001/82/CE con el fin de garantizar que el titular de la autorización de fabricación ha cumplido las obligaciones establecidas en el artículo 46(f) de la Directiva 2001/83/CE y/o el artículo 50 (f) de la Directiva 2001/82/CE

Ejemplos de situaciones en que procede una inspección.

A continuación se recoge una lista de situaciones en que pudiera ser necesaria una inspección a las instalaciones dedicadas a la fabricación de materiales de partida empleados en la fabricación de medicamentos de uso humano y veterinario. Aunque las inspecciones puedan realizarse sin previo aviso no se pretende que esto se convierta en una práctica habitual sino que quede reservada a determinadas situaciones que así lo requieran.

1. Inspecciones directamente relacionadas con la legislación de la UE (ref. a las Directivas 2001/83/CE y 2001/82/CE y sus modificaciones):

- 1.1. Cuando la realice un Estado Miembro, con motivo de una solicitud de autorización de comercialización por procedimiento nacional, de reconocimiento mutuo o descentralizado, para verificar los datos en que se basa la solicitud; también puede tratarse de una solicitud de variación de una autorización de comercialización existente (artículo 19(1)/ artículo 23(1)).
- 1.2. A petición de otro Estado Miembro, donde la autoridad solicitante detalla los motivos por los que considera necesaria una inspección (artículo 111(1)/ artículo 80(1)).
- 1.3. A petición de la Comisión Europea, donde la Comisión detalla los motivos por los que considera necesaria una inspección (artículo 111(1)/ artículo 80(1)).



- 1.4. A petición de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), con motivo de la evaluación de un producto por procedimiento centralizado o relacionado con cualquier asunto al que la legislación comunitaria haga referencia (artículo 111(1)/ artículo 80(1)).
 - 1.5. A petición de la Comisión Europea o de la EMA, de parte de la Dirección Europea de la Calidad del Medicamento (EDQM), para verificar que los datos enviados para obtener un certificado de conformidad (*Certificate of Suitability*) cumplen con las monografías de la Farmacopea Europea (artículo 111 (1)/ artículo 80 (1)) (Res AP/CSP (99)4).
 - 1.6. A petición de la Comisión Europea o de la EMA, de parte de la EDQM, cuando ésta sospeche de la existencia de indicios para suspender o retirar un certificado de conformidad (artículo 111 (1)/ artículo 80 (1)) (Res AP/CSP (99)4).
 - 1.7. Cuando la autoridad competente considere que existen indicios de sospecha de grave incumplimiento de los principios de las NCF de medicamentos a los que hace referencia el artículo 47/ artículo 51 (artículo 111 (1)/ artículo 80 (1)) – ver 2.3 abajo. Esto puede tener consecuencias reglamentarias sobre el titular de autorización de fabricación.
 - 1.8. En caso de desacuerdo entre los Estados Miembros ante las conclusiones de una inspección a un fabricante de principios activos empleados como materiales de partida de medicamentos (artículo 122(3)/ artículo 90(4)).
 - 1.9. Cuando la Comisión Europea solicite a un Estado Miembro que no esté implicado directamente a participar en una reinspección en otro Estado Miembro (artículo 122(3)/ artículo 90(4)).
 - 1.10. A petición de un fabricante de principios activos ubicado en el territorio de un Estado Miembro del EEE. Por ejemplo, para la exportación del medicamento (artículo 111(1)/ artículo 80(1)).
 - 1.11. A petición de un fabricante de principios activos no ubicado ni en un Estado Miembro del EEE ni en un país con el que se haya establecido un Acuerdo de Reconocimiento Mutuo (ARM). Para ello deberá existir, al menos, un titular de una autorización de fabricación que cumpla dos condiciones: estar ubicado en el Estado Miembro de la autoridad competente a la que se le ha solicitado la inspección y ser abastecido por el fabricante de principios activos (artículo 111(1)/ artículo 80(1)).
 - 1.12. Cuando el fabricante de principios activos abastezca varios titulares de autorización de fabricación que estén ubicados en diferentes Estados Miembros, el fabricante de principios activos podrá elegir la autoridad competente que le inspeccione.
2. **Otros ejemplos de situaciones en las que puede proceder realizar una inspección:** ante una sospecha de incumplimiento de los principios y directrices de las NCF, de conformidad con el artículo 111 de la Directiva 2001/83/CE y artículo 80 de la Directiva 2001/82/CE. Los apartados 2.9 y 2.10 son ejemplos en los que se solapan los fabricantes de principios activos y los de medicamentos, por lo que deben incluirse en las inspecciones de medicamentos.
- 2.1. Tras el análisis de un principio activo empleado como material de partida realizado por o de parte de la autoridad competente, del que se deduce que un incumplimiento significativo de las especificaciones o conformidad de uso.
 - 2.2. Tras un informe de una reacción adversa grave o de una retirada donde esté implicado la calidad de un principio activo.
 - 2.3. Tras recibir información de una autoridad competente (del EEE o no) u otra información con fundamento, en la que se establezca que las instalaciones no cumplen los principios de las NCF. Aquí se incluyen instalaciones ubicadas tanto dentro como fuera del EEE. También abarca toda cláusula de salvaguarda contenida en un ARM en la que la



- autoridad competente considere que es necesario realizar una inspección a un fabricante de principios activos ubicado en el territorio de un país con un ARM.
- 2.4. Cuando haya sospechas sobre la autenticidad de los datos de un principio activo. Esto incluye los datos aportados en una solicitud de autorización de comercialización, en un certificado de análisis o información sobre la identidad del fabricante original del principio activo.
 - 2.5. Cuando, tras realizar una inspección a un titular de autorización de fabricación de medicamentos, se observa la existencia de problemas recurrentes en la calidad de algunos lotes de un principio activo procedente de un fabricante de principios activos determinado.
 - 2.6. Cuando se recomienda en un informe de inspección, como consecuencia o como seguimiento a las observaciones derivadas de una inspección.
 - 2.7. Cuando una inspección llevada a cabo de parte de la EDQM denota un incumplimiento significativo de los principios de las NCF, la autoridad competente podrá considerar necesario llevar a cabo una inspección de seguimiento.
 - 2.8. Cuando se ha cambiado una especificación de farmacopea por motivos importantes de seguridad y se sospeche que un fabricante de principios activos no ha implementado dicho cambio.
 - 2.9. Cuando el principio activo es una sustancia biológica y el fabricante no está sometido a inspecciones rutinarias. Nota: dado que la caracterización y la calidad de la mayor parte de las sustancias biológicas depende en gran medida del proceso de producción, su fabricación se considera parte integral del proceso de fabricación de la forma farmacéutica por lo que debe estar sometida a inspecciones rutinarias.
 - 2.10. Cuando el principio activo se presente como estéril y se incorpore de forma aséptica durante la fabricación del medicamento y el fabricante no esté sometido a inspecciones rutinarias. Nota: la esterilización y el subsiguiente tratamiento aséptico de un principio activo se considera parte del proceso de fabricación de la forma farmacéutica por lo que debe estar sometida a inspecciones rutinarias. Todos los pasos anteriores, como la esterilización y el tratamiento en condiciones asépticas, o cuando no se pretenda incorporar la sustancia en condiciones asépticas, entran dentro del ámbito de aplicación de la guía detallada en la sección 1 o en otras partes de la sección 2.
 - 2.11. Como medida para verificar que un titular de autorización de fabricación de medicamentos ha cumplido las obligaciones establecidas en el artículo 46(f) de la Directiva 2001/83/CE y/o el artículo 50 (f) de la Directiva 2001/82/CE, en virtud de lo establecido en el artículo 111 de la Directiva 2001/83/CE y artículo 80 de la Directiva 2001/82/CE para garantizar el cumplimiento de los requisitos legales que regulan los medicamentos.

Referencias

- Directiva 2001/82/CE, modificada por la Directiva 2004/28/CE.
- Directiva 2001/83/CE modificada por la Directiva 2002/98/CE, 2004/24/CE y 2004/27/CE.