



MINISTERIO
DE SANIDAD, CONSUMO
Y BIENESTAR SOCIAL

m agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

**Fecha de publicación:
27 de julio de 2018**

Versión: 3

**DOCUMENTO DE PREGUNTAS Y RESPUESTAS SOBRE EL
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**



ABREVIATURAS:

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

BPD: Buenas prácticas de distribución.

CCAA: Comunidades Autónomas

EMA: Agencia Europea de Medicamentos

TAC: Titular de autorización de comercialización

NCF: Normas de correcta fabricación

RD: Real Decreto

RUESA: Registro Unificado de Empresas fabricantes, importadoras y distribuidoras de Sustancias Activas

UE: Unión Europea



ÍNDICE:

• DISPOSICIONES GENERALES	4
• FABRICACIÓN E IMPORTACIÓN DE MEDICAMENTOS Y MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN	5
○ OBLIGACIONES	5
○ DIRECTOR TÉCNICO	6
○ TÉCNICO RESPONSABLE DEL ALMACÉN	8
• FABRICACIÓN DE PRINCIPIOS ACTIVOS	12
• NORMAS DE CORRECTA FABRICACIÓN	16
• LABORATORIOS TITULARES DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN....	20
• REPRESENTANTES LOCALES.....	23
• COMERCIO EXTERIOR DE MEDICAMENTOS Y ENVÍO DE MEDICAMENTOS AUTORIZADOS A OTROS ESTADOS MIEMBROS.....	24
• DISPOSICIONES TRANSITORIAS.....	27



DISPOSICIONES GENERALES

1. ¿Puede un laboratorio farmacéutico importador tener totalmente subcontratadas las tareas de análisis y control a otro laboratorio? (noviembre 2010)

No. Es requisito indispensable para la autorización como laboratorio importador, tal y como se exige en el presente Real Decreto, en el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios y las Directivas europeas 2001/83/CE, 2001/82/CE y 2001/20/CE, la tenencia de medios y locales para la realización de los análisis cuali y cuantitativos de los medicamentos importados.

Las actividades de fabricación o control subcontratadas no pueden alcanzar a todas las fases de la fabricación ni a todas las fases o controles de la importación, tal y como determina el artículo 20.b de la Directiva 2001/83/CE y el artículo 24.b de la Directiva 2001/82/CE al restringir dicha contratación a *determinadas fases y/o controles* toda vez que de no ser así, las autorizaciones como laboratorio fabricante o como laboratorio importador quedarían vacías de contenido, no llevándose a cabo las operaciones para las cuales se obtuvo dicha autorización.

2. Para solicitar el alta como laboratorio TAC, hay que estar previamente autorizado como TAC de algún medicamento pero ¿para solicitar el alta como laboratorio importador es necesario estar autorizado previamente como TAC? (noviembre 2010)

La autorización como laboratorio importador es independiente y diferente de la autorización como laboratorio TAC. No es necesario ser titular de ningún medicamento, sino disponer de los medios necesarios para recontrolar los medicamentos importados.

3. Según el artículo 5 del Real Decreto ¿puede un laboratorio titular de autorización de comercialización re-etiquetar precios y/o cupón precinto sin solicitar autorización expresa? (noviembre 2010)

La norma sólo se refiere a precios y no a cupón precinto puesto que la inclusión del precio, a diferencia del cupón precinto, es potestativa del TAC y se admite su modificación o supresión mediante el re-etiquetado, sin necesidad de disponer de una autorización como fabricante.



FABRICACIÓN E IMPORTACIÓN DE MEDICAMENTOS Y MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN

OBLIGACIONES

4. ***En el artículo 15.g. se indica que es responsabilidad del fabricante el que se utilicen principios activos que cumplan con las NCF. ¿Cuándo empieza esta responsabilidad? ¿Tenemos/podemos fiarnos de la auditoría que ha realizado el titular (con su técnico responsable) en las fases del desarrollo del medicamento? ¿Tenemos los fabricantes que volver a auditar antes de iniciar la actividad de fabricación para un tercero? (noviembre 2010)***

El texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios, en su artículo 64, ya establece la obligación para los laboratorios farmacéuticos de utilizar en la fabricación de sus medicamentos únicamente aquellos principios activos fabricados de conformidad con las directrices detalladas en las normas de correcta fabricación de materias primas publicadas por la Comisión Europea. El Real Decreto 824/2010, de 25 de junio desarrolla este requisito con mayor detalle y establece los medios por los que se asegura su cumplimiento. A estos efectos se precisa que, el laboratorio fabricante o importador debe 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, mediante la realización de auditorías con una periodicidad determinada.

Si esta actividad de fabricación se va a realizar para un tercero, las responsabilidades relativas a la evaluación de proveedores de sustancias activas de cada una de las partes deberán recogerse en un contrato conforme a lo establecido en el capítulo correspondiente de las NCF, tras la evaluación de la capacidad del contratado para llevar el trabajo a efecto de manera satisfactoria, con auditores cualificados y cumpliendo en todo caso lo establecido en la legislación y en la autorización de comercialización.

La obligación inexcusable de auditar a los fabricantes de principios activos representa una tarea muy importante para los fabricantes de medicamentos, a consecuencia de la entrada en vigor de esta normativa. Por ello, las autoridades sanitarias están adoptando una posición pragmática en relación a la exigencia del cumplimiento de esta obligación y esperan de los fabricantes de medicamentos el cumplimiento de un programa de auditorías que, en función de un análisis de riesgo aplicado a los medicamentos que fabrican, que contemple la realización de las auditorías, que exige la normativa, hasta dar completo cumplimiento a la obligación. Si se le requiere, cada fabricante deberá poder explicar a las autoridades competentes su programación de auditorías y, en su caso, acordar con ellas una determinada modificación en la priorización.

El fabricante o importador debería conocer el resultado de las auditorías a los proveedores de principios activos realizadas en las etapas previas del desarrollo del medicamento, sin perjuicio de que desarrolle su propio programa de evaluación de proveedores.



DIRECTOR TÉCNICO

5. ¿Se modifica en algo el proceso de toma de posesión, designación y autorización del director técnico, titular o suplente? (noviembre 2010)

Sí. El nombramiento de director técnico se gestionará por la AEMPS en virtud de lo previsto en el artículo 19 del Real Decreto a través de un procedimiento de modificación de la autorización de laboratorio por cambios menores, eliminando el acto de la toma de posesión. Las CCAA serán informadas por la AEMPS de los nuevos nombramientos.

6. ¿Debe existir un director técnico para cada instalación, independientemente de la proximidad entre las plantas de fabricación o su volumen de producción? (noviembre 2010)

Sí, así lo exige el Real Decreto.

7. Si hay más de un turno de producción en la misma planta ¿debe haber un director técnico en cada uno de los turnos?(noviembre 2010)

No. Un mismo director técnico, estableciendo los protocolos adecuados de actuación, puede cumplir con las obligaciones del Real Decreto aunque la fabricación se realice en varios turnos.

8. ¿Es siempre necesario en cada planta un director técnico suplente o podría haber un director técnico suplente que pudiese dar cobertura a varias plantas? (noviembre 2010)

Varias plantas de un mismo laboratorio podrán compartir un mismo director técnico suplente siempre y cuando quede justificado cómo se van a gestionar y cubrir las distintas ausencias.

9. ¿Puede el director técnico de una planta ser a la vez director técnico suplente de otra planta del mismo laboratorio? (noviembre 2010)

No, el real decreto exige para el director técnico en su artículo 16.4, disponibilidad en la planta de forma permanente y continua.

10. La obligación del director técnico suplente, ¿es aplicable también a los laboratorios importadores? (noviembre 2010)

Las exigencias en materia de director técnico son idénticas tanto en el caso de un laboratorio farmacéutico fabricante como en el caso de un laboratorio farmacéutico importador.

11. ¿Debe existir un director técnico diferente para las instalaciones de fabricación de productos estériles y derivados de fermentación? (noviembre 2010)

Si la producción de ambos productos se realiza en la misma planta de fabricación, sólo es necesario un director técnico.



12. ¿Debe existir un director técnico diferente para la fabricación de medicamentos o intermedios que para las áreas de fabricación de principios activos? (noviembre 2010)

No es necesario, si están dentro del mismo recinto.

13. En el artículo 17.2, se indica que si la titulación del director técnico propuesto no respeta los criterios establecidos, la AEMPS intervendrá y se asegurará de los conocimientos del interesado ¿es posible aceptar un perfil adaptado a la actividad de cada laboratorio? (noviembre 2010)

La cualificación del director técnico debe respetar los criterios establecidos en el artículo 17, que es acorde con la normativa europea. La formación complementaria deberá ser acreditada mediante certificación universitaria, tal y como se describe en el artículo 17.1.

14. Teniendo en cuenta que es el director técnico del laboratorio fabricante el encargado de la liberación de los lotes ¿no es necesario que el técnico responsable del TAC, realice una nueva supervisión de lotes liberados? (noviembre 2010)

El responsable de la liberación de lotes es el fabricante o el importador, de acuerdo con la normativa europea. El hecho de que un lote esté liberado no exime al TAC de la responsabilidad de adoptar los procedimientos de seguimiento y control que estime pertinentes para garantizar la apropiada puesta en el mercado del medicamento, según las responsabilidades que le exige el RD 1345/2007, de 11 de octubre, y el Real Decreto 1246/2008, de 18 de julio.

15. Según el artículo 5 del antiguo RD 1564/1992, de 18 de diciembre, el responsable de fabricación y el responsable de control de calidad estaban bajo la autoridad del director técnico. ¿Es necesario que esta relación jerárquica se mantenga en la actualidad? (noviembre 2010)

Independientemente de la estructura del organigrama funcional del laboratorio, éste debe hacer posible que el director técnico pueda asumir las responsabilidades que le atribuyen la normativa vigente y el capítulo II de la guía de NCF.



TÉCNICO RESPONSABLE DEL ALMACÉN

16. Si el laboratorio fabricante o importador contrata el almacenamiento de sus medicamentos con un tercero ¿el técnico responsable debe pertenecer al laboratorio o puede ser un técnico responsable del almacén contratado? (noviembre 2010)

El laboratorio puede designar al técnico responsable del almacén contratado. No es necesario que pertenezca al laboratorio.

17. El técnico responsable del almacén de un fabricante, ¿puede tener una titulación diferente a las indicadas en el Real Decreto? (noviembre 2010)

El técnico responsable debe tener la titulación establecida en el Real Decreto. La formación complementaria deberá ser acreditada mediante certificación universitaria, tal y como se describe en el artículo 17.1.

18. ¿Hace falta un técnico responsable a jornada completa que se responsabilice de cada almacén? ¿Puede una persona ser técnico responsable de más de un almacén a la vez? (noviembre 2010)

Debe ser el propio laboratorio quien tras analizar sus necesidades y responsabilidades, plantee como dar respuesta a las mismas. El real decreto no exige una disposición permanente y continuada para el técnico del almacén, pero la dedicación debe ser la necesaria para garantizar el adecuado desempeño de sus funciones, el almacenamiento y distribución de los medicamentos de los que es responsable. Si estas funciones se desempeñan en varias instalaciones debe garantizarse la adecuada gestión de las mismas.

19. ¿Puede un director técnico suplente asumir las funciones de técnico responsable del almacén? (noviembre 2010)

Sería posible, siempre y cuando se garantice la gestión del almacén ante las ausencias del director técnico titular que el suplente deba cubrir.

20. ¿Asume el director técnico del fabricante la responsabilidad de liberación del producto, si en el caso de fabricar para un TAC que comercializa a través de un representante local, las funciones de transporte, almacenamiento y condiciones de distribución no están bajo su control? (noviembre 2010)

El director técnico solo será responsable de las funciones que tenga asignadas en relación con el transporte, posterior almacenamiento y distribución, de acuerdo con el contrato que tenga firmado con el TAC.

21. ¿Debe tener el técnico responsable de un almacén de medicamentos radiofármacos licencia de Supervisor de dichas instalaciones? (noviembre 2010)

El Real Decreto exige, en relación con la cualificación del director técnico, y concretamente en su artículo 17.4, que cuando se disponga de instalaciones radiactivas, el director técnico deberá poseer, además, licencia de supervisor de dichas instalaciones. Sin embargo, en su artículo 16.3 cuando hablamos del técnico responsable, a éste únicamente se le exige el cumplimiento de los requisitos establecidos en el artículo 17, apartados 1 y 2, sin hacer referencia al apartado 4 en



cuestión. En consecuencia, el Real Decreto no exige este requisito para los técnicos responsables de un almacén de medicamentos radiofármacos. Si bien habrá que estar a lo dispuesto en la normativa específica sobre el almacenamiento de radiofármacos.

22. En relación con el “acta de control” ¿existe su equivalente europeo? ¿Se trata del *Manufacturer’s Batch certificate*? ¿Se trata de una declaración de conformidad del lote respecto de los principios de las NCF y de la autorización de comercialización? (noviembre 2010)

El Acta de Control (*control report*) está recogida explícitamente entre las obligaciones del Director Técnico en el Artículo 51 de la Directiva 2001/83/CE y Artículo 55 de la Directiva 2001/82/CE. Aunque no se ha implantado en todos los Estados Miembros, sí se ha incorporado a la legislación nacional de algunos de ellos.

El contenido y formato no se han definido y no se corresponden exactamente con el formato del *Manufacturer’s batch certificate*, Guideline EMEA/MRA/23/01 Rev 4, aunque pueden existir epígrafes comunes entre ambos documentos. Existen algunas diferencias en finalidad, distribución y formato entre ambos documentos. El Acta de control emitida está destinada a acompañar a los lotes de medicamentos controlados y liberados, de manera que se les exima de realizar de nuevo los controles si se comercializan en otro Estado Miembro, tal y como se recoge en la Directiva. Sin embargo, la certificación del lote (*Manufacturer’s batch certificate*) tal y como se recoge en la mencionada Guía de la EMA (Guideline EMEA/MRA/23/01 Rev 4) es un formato armonizado a nivel internacional, cuya distribución es más restringida, ya que se envía al importador y está a disposición de las autoridades competentes. Este formato de certificación de lote incluye datos, tales como resultados de los análisis, especificaciones, información sobre todos los lugares de fabricación, que pueden no ser relevantes para todos los agentes que pueden recibir el medicamento o tener carácter confidencial.

El formato del Acta de control podrá definirse en más detalle a nivel europeo o, por la AEMPS, a través de instrucciones más precisas, que en todo caso deberán ajustarse a lo que establecen las mencionadas Directivas. Es decir, para lotes fabricados en la UE el Director Técnico debe certificar, para cada lote fabricado en España, que cada lote de medicamento se ha fabricado y controlado de acuerdo con la legislación vigente en España y de acuerdo con los requerimientos de la autorización de comercialización, y para los lotes importados, que cada lote se ha sometido a un análisis cualitativo completo, un análisis cuantitativo de al menos todas las sustancias activas y cualquier otro ensayo necesario para asegurar la calidad de los medicamentos de acuerdo con los requisitos de la autorización de comercialización, acompañada de la información necesaria para identificar el producto, nombre, forma farmacéutica, lote, caducidad e identidad del laboratorio responsable de la liberación del lote.

- 23. Según el artículo 6 del derogado RD 1564/1992, de 18 de diciembre, algunas de las funciones del director técnico eran: a) Firmar todos los documentos de carácter técnico-sanitario. b) Aprobar y responsabilizarse de toda la documentación técnica relativa al registro de medicamentos y a la autorización del laboratorio. c) Velar por el correcto cumplimiento de las especificaciones autorizadas para cada medicamento de los que el laboratorio esté autorizado a fabricar, y cuidar que los procedimientos y controles se actualicen conforme al avance de los conocimientos científicos y técnicos. ¿Con el nuevo RD 824/2010 estas funciones ya no son responsabilidad del director técnico? (noviembre 2010)**

El director técnico es el responsable último de que las operaciones de fabricación y control se realicen conforme a las NCF y las autorizaciones de comercialización. Como responsable último del sistema de garantía de calidad, lo es también de toda la documentación técnica que éste genera, aunque no la firme él personalmente.

Respecto a la responsabilidad del cumplimiento de especificaciones, el director técnico deberá asegurar que el producto liberado cumple con las especificaciones proporcionadas por el TAC conforme a las autorizadas. El artículo 17.9 del texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios establece que: *“El titular de la autorización de un medicamento Directiva. Sin embargo, la certificación del lote (Manufacturer’s batch certificate) tal y como se recoge en la mencionada Guía de la EMA (Guideline EMEA/MRA/23/01 deberá mantener actualizado el expediente aportado para obtener aquella, incorporando al mismo cuantos datos, informes o modificaciones tecnológicas impongan los avances de la ciencia y las normas de correcta fabricación y control.”*

- 24. ¿Es necesario el certificado de colegiación en el correspondiente colegio profesional para ser director técnico o técnico responsable? (noviembre 2010)**

El RD 824/2010, de 25 de junio, establece la necesidad de disponer de una titulación determinada, sin recoger expresamente la exigencia de colegiación, puesto que dicha exigencia, en su caso, debe ser objeto de regulación por ley y no por real decreto, como es el caso, según se establece en el artículo 3 de la Ley de Colegios de 1974, en el tenor siguiente: “será requisito indispensable para el ejercicio de las profesiones hallarse incorporado al Colegio correspondiente cuando así lo establezca una ley estatal”. Por ello, la necesidad o no de colegiación vendrá determinada, en su caso, por su previsión en la ley que resulte de aplicación para el ejercicio de las profesiones (titulaciones) requeridas para ser director técnico o técnico responsable.

- 25. La “acreditación de la relación laboral entre el laboratorio y el director técnico propuesto” requerida en el artículo 19.1 para la designación de un director técnico, ¿significa un contrato de trabajo? ¿Puede designarse un autónomo con un contrato de prestación de servicios? (noviembre 2010)**

El artículo 19.1.d) del Real Decreto exige para la designación de director técnico la presentación, entre la documentación acreditativa, la correspondiente a la relación laboral entre el laboratorio y el director técnico propuesto. Al respecto, se entiende



por relación laboral aquella que se establece entre el trabajador (persona física que aporta el trabajo) y el empresario (persona física o jurídica que aporta el capital), la cual se regula por un contrato de trabajo. En consecuencia, la redacción actual de este artículo sólo permitiría la acreditación de la relación laboral a través de un contrato de trabajo, no teniendo cabida un contrato de servicios, como el relacionado en la consulta.

26. En el artículo 22.2.b, se indica que será necesario disponer de un contrato firmado por los directores técnicos de las partes, ¿cómo debe gestionarse la firma del contrato entre los laboratorios fabricantes y el TAC si solo una de las partes tiene director técnico? (noviembre 2010)

El artículo 22 solo aplica a los contratos entre fabricantes de medicamentos y se entiende que es sin perjuicio de otros contratos, en su caso, se firmen por el TAC y el fabricante.



FABRICACIÓN DE PRINCIPIOS ACTIVOS

27. ¿Puede un laboratorio fabricante realizar la importación directa de principios activos estériles o de origen biológico o debe modificar su autorización para incluir esta actividad? (noviembre 2010)

Dicha actividad debe constar en su autorización como laboratorio. Por tanto, en el caso de que en su autorización actual no conste y desee realizar este tipo de importaciones, deberá solicitar la correspondiente modificación de su autorización.

28. ¿Será necesario disponer de más de una autorización como laboratorio en los casos de fabricantes de medicamentos (o graneles o intermedios) y fabricantes de principios activos estériles o biológicos? (noviembre 2010)

En estos casos únicamente será necesaria una autorización que podrá contener una o varias plantas de fabricación, y las actividades de fabricación, medicamentos y principios activos estériles o biológicos, que se realicen.

29. ¿Cuántos certificados de NCF necesitará una instalación que fabrique medicamentos (o graneles o intermedios) y principios activos? (noviembre 2010)

Serán necesarios tantos certificados NCF como plantas de fabricación tenga. La fabricación de sustancias activas biológicas y el método de esterilización de las sustancias activas estériles pueden especificarse en el certificado emitido para la fabricación de medicamentos, conforme al formato comunitario de certificados de NCF. Además en base a criterios de riesgo, se pueden emitir certificados para el resto de principios activos.

30. ¿Será necesaria una autorización de comercialización para los principios activos estériles o biológicos? (noviembre 2010)

No, los principios activos no requieren autorización de comercialización.

31. Y en el caso de que los principios activos estériles o biológicos estén destinados a mercados comunitarios o de terceros países, ¿les será de aplicación los artículos 54, 55 y 56 aún cuando no se trate de medicamentos? (noviembre 2010)

Los artículos 54, 55 y 56 se refieren sólo a medicamentos: terminados, graneles o intermedios.

32. La responsabilidad de auditar a los fabricantes de principios activos, ¿es del laboratorio fabricante del medicamento o del TAC cuando éstos son distintos? (noviembre 2010)

Esta responsabilidad es del fabricante del medicamento, tal y como se describe en el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de medicamentos y



productos sanitarios artículo 64.2, y las Directiva 2001/83/CE y 2001/82/CE dónde se recoge esta actividad entre las responsabilidades del fabricante.

No obstante, al ser el TAC el último responsable del cumplimiento de la normativa vigente en materia de fabricación de medicamentos debe elegir un fabricante de medicamentos que le ofrezca las máximas garantías, incluida la realización de auditorías a fabricantes de principios activos.

33. ¿Los fabricantes de principios activos estériles o de origen biológico tendrán la misma consideración y le serán de aplicación todos los requerimientos de un laboratorio fabricante de medicamentos, conforme al artículo 23 del Real Decreto? (noviembre 2010)

Sí, pero se adaptarán a las particularidades de su actividad.

34. ¿Cuáles son las obligaciones de los fabricantes de principios activos con consideración de laboratorio farmacéutico? (noviembre 2010)

Tendrán las obligaciones que les correspondan por su condición de fabricantes de principios activos es decir el cumplimiento de las NCF en su actividad y además las obligaciones administrativas que les corresponden en su calidad de laboratorios farmacéuticos (por ejemplo, deberán solicitar autorización para modificar sus instalaciones).

35. En la gestión de un dossier, se requiere al TAC el compromiso por escrito del fabricante del principio activo de informarle en caso de modificación en la documentación de los principios activos incluidos en el dossier. ¿Qué tipo de relación debe haber entre el fabricante de principio activo y el TAC, teniendo en cuenta que el cumplimiento de este requerimiento aplicando el artículo 24, es exclusivamente responsabilidad del laboratorio farmacéutico fabricante o importador? (noviembre 2010)

Efectivamente, el artículo 24 de este Real Decreto atribuye al fabricante o importador asegurar el cumplimiento de las NCF por parte de los fabricantes de principios activos que se utilicen para la fabricación de medicamentos. No obstante, el TAC, como responsable último del medicamento, tiene la responsabilidad de poner en el mercado un medicamento que cumpla con todas las exigencias y requisitos que se le concedieron en el registro (Real Decreto 1345/2007, y el Real Decreto 1246/2008, de 18 de julio).

36. ¿Qué se entiende por importación de principios activos y excipientes? (noviembre 2010)

Importación según el artículo 2.6, es entrada de principios activos o excipientes procedentes de terceros países.



37. ¿Deberán los laboratorios farmacéuticos fabricantes, cuando importen principios activos o excipientes de terceros países declarar anualmente estas actividades y estar en RUESA? (julio 2018)

Los laboratorios fabricantes o importadores autorizados por la AEMPS, al igual que los laboratorios fabricantes o importadores de principios activos estériles o de origen biológico, independientemente de que utilicen o no los principios activos importados para la fabricación de sus propios medicamentos, deberán efectuar la declaración prevista en el artículo 25 del Real Decreto. Solamente están eximidos de efectuar dicha declaración cuando dicha actividad de importación sea realizada por un intermediario que efectúe la correspondiente declaración en RUESA (tal y como está descrito en la pregunta 41).

38. ¿La declaración en RUESA aplica a todos los excipientes? (noviembre 2010)

La exigencia no aplica a los excipientes empleados en la fabricación de un medicamento.

39. ¿Qué significa declarar las actividades en RUESA? (noviembre 2010)

Cumplimentar un formulario 'on line' disponible en la aplicación LABOFAR

40. ¿Cuándo podrá /deberá iniciarse la declaración de actividades en RUESA? (julio 2018)

Deberá notificarse 60 días antes de la fecha prevista para el inicio de la actividad de importación, fabricación o distribución.

41. Cuando la compra del principio activo se hace a través de un intermediario dentro de la UE, ¿Quién tiene que registrarse en RUESA como importador, el intermediario o el laboratorio que ha comprado al intermediario? (julio 2018)

En caso de que el intermediario realice la importación de un tercer país, haya adquirido el producto y lo venda al laboratorio o a otros distribuidores (ya sea actuando en nombre propio o en representación de otra empresa ubicada en la UE), es este intermediario el que debe realizar la declaración RUESA, independientemente de que disponga o no de instalaciones de almacenamiento en el territorio nacional. En todo caso, deberá asegurarse la trazabilidad del producto, la disponibilidad de la documentación y los registros sobre la obtención y/o distribución del producto, y la transferencia de información prevista en las BPD de principios activos.

En caso de que el intermediario no importe el principio activo de un tercer país, sino que lo traiga de otro Estado miembro, deberá declararlo también en RUESA, en el apartado de "distribución".



42. ¿Se puede presentar ahora una variación de adición de un fabricante de principio activo estéril o biológico ubicado en España que no posee autorización como laboratorio farmacéutico? (noviembre 2010)

Sí, en tanto no termine el periodo de adaptación del Real Decreto, es decir, hasta el 9 de enero de 2011.

43. En el caso de un medicamento ya autorizado con un fabricante/ importador de un principio activo biológico/ estéril español sin autorización como laboratorio farmacéutico: ¿Cómo debe proceder el TAC? (noviembre 2010)

Dado que el titular es el responsable del medicamento en su conjunto y debe asegurar que se cumple la normativa vigente, en caso de que el fabricante/importador de un principio activo biológico/estéril no haya solicitado en el periodo establecido en la disposición transitoria primera la solicitud de autorización como laboratorio o que, habiéndola solicitado, la AEMPS la hubiera denegado, el TAC deberá prescindir de dicho fabricante no autorizado.



NORMAS DE CORRECTA FABRICACIÓN

44. ¿Quién es el responsable de las retiradas de medicamentos del mercado? (noviembre 2010)

El artículo 13 de 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 y el artículo 13 de la Directiva 91/412/CEE de la Comisión de 23 de julio de 1991 para los medicamentos veterinarios, asigna, literalmente, esta tarea al fabricante y así se exige igualmente en el nuevo Real Decreto en su artículo 35.

Sin perjuicio de lo anterior, es el titular de la autorización de comercialización o el promotor, según proceda, al que contacta la AEMPS en primer lugar para obtener toda la información relacionada con la distribución del medicamento y posterior investigación de la incidencia, independientemente de que esta investigación deba facilitársela el fabricante.

El interlocutor con la AEMPS, en los casos de retiradas, será el TAC.

45. Si un fabricante de principio activo dispone de un certificado de cumplimiento de NCF vigente ¿puede el director técnico del laboratorio farmacéutico fabricante acreditar dicho cumplimiento de normas en base a este certificado? ¿Es necesario volver a inspeccionar al fabricante del principio activo para acreditar su cumplimiento? (noviembre 2010)

La auditoria al fabricante de principio activo es obligatoria para asegurarse del cumplimiento de las NCF para el principio activo en cuestión y esta obligación es independiente de que haya sido inspeccionado o no por una autoridad competente.

46. En el caso de que un fabricante A fabrique para un TAC pero no realiza el control final del producto terminado porque el TAC lo tiene subcontratado a otro laboratorio B: ¿Quién debe /puede liberar el producto en la UE? (noviembre 2010)

La liberación final puede ser realizada por cualquiera de los dos fabricantes, en base a las certificaciones que cada fabricante hace de sus fases, asumiéndolas en la liberación final. La persona cualificada que certifique el lote de producto terminado para su liberación al mercado comprobará la conformidad de todas las fases.

47. ¿Se ha de presentar variación cuando en la autorización del medicamento aparece como liberador el titular en vez del fabricante/importador? (noviembre 2010)

Sí. Únicamente puede liberar lotes un laboratorio que tenga autorización como fabricante/importador. El TAC no puede aparecer como liberador del medicamento, si no ostenta la condición de fabricante/importador y realiza la verificación final del procedimiento de fabricación, previa a la liberación del medicamento. Si el TAC



consta como liberador del medicamento en su autorización de comercialización sin ser fabricante/importador se trata de un error y como tal debe corregirse.

48. ¿Qué tipo de contrato se debe establecer entre el TAC y el laboratorio importador? (noviembre 2010)

La liberación del lote, de acuerdo con la normativa comunitaria, se considera parte de la fabricación que garantiza la validez de todo el proceso. El contrato entre el TAC y el laboratorio importador se referirá a los aspectos objeto del mismo, según proceda: análisis del producto, liberación documental, etc.

49. ¿Puede el laboratorio importador estar situado en cualquier país de la UE? (noviembre 2010)

Sí, el laboratorio importador puede estar ubicado en cualquier estado de la Unión Europea y liberar lotes para cualquier Estado Miembro.

50. En el artículo 9 del RD 1344/2007 se describe que el laboratorio titular debe contar con un responsable de farmacovigilancia de manera permanente y continua ¿es similar en cuanto al técnico responsable? (noviembre 2010)

No. La exigencia del responsable de farmacovigilancia tiene una base legal distinta a la del técnico responsable y las funciones a realizar son también diferentes.

51. ¿Cuáles son los requisitos que debe cumplir un auditor de materias primas? (noviembre 2010)

No se han establecido los requisitos de los auditores. Cada fabricante debe asegurarse que se cumplan los estándares de calidad de las auditorías, valorando la persona cualificada que certifique el lote de producto terminado para su liberación al mercado comprobará la conformidad de todas las fases.

52. Los laboratorios farmacéuticos ¿deben actualizar la Memoria Técnica con arreglo al nuevo formato de “Site Master File”? (noviembre 2010)

No, los cambios se irán incluyendo con ocasión de otras modificaciones de la autorización o cara a la renovación del certificado de NCF.

53. Cuando un laboratorio importe un medicamento y tenga como planta autorizada para el recontrol y liberación del lote en Europa un laboratorio ubicado en otro país de la UE distinto a España, se pueden tomar las muestras para el recontrol en el tercer país y viajar de forma separada al lote? (noviembre 2010)

Cuando se toman muestras en un tercer país (además de las que se tomen en la recepción del lote) deberán enviarse junto con el lote que representan y si no deberán demostrar que siguen siendo representativas. Cuando el director técnico se base en ensayos de muestras tomadas en un tercer país esta decisión deberá justificarse por motivos técnicos.



En definitiva, en general y salvo que esté justificado, no se acepta la toma de muestras en el tercer país, y si se justifica hay que validar la representatividad de las muestras.

54. En el caso de un lote de granel común para distintos países de la UE hasta la fase de acondicionamiento, si el fabricante analiza el granel de acuerdo con las especificaciones de liberación aprobadas previamente al acondicionamiento y envío de producto a España, ¿sería aceptable la realización de un análisis reducido de las muestras en España? (noviembre 2010)

En la liberación del producto terminado (acondicionado), el director técnico responsable de la liberación de lote, según se establezca en el expediente de registro, puede tener en cuenta la liberación llevada cabo en etapas de fabricación previas por los directores técnicos/ personas cualificadas de otros fabricantes autorizados, aunque recae en él la responsabilidad global de la liberación. A este respecto hay que considerar lo expuesto en el Anexo 16 de las NCF y será necesario que existan contratos entre los distintos laboratorios implicados.

Para poder tener en cuenta estos resultados es crucial disponer de información que demuestre que la muestra analizada es representativa del producto que se va a liberar, y que las condiciones (tiempo, condiciones ambientales) a las que el producto se ha podido ver expuesto no han modificado sus características.

También habrá que considerar si el producto está cubierto por una o varias autorizaciones de comercialización, esto es, si el granel se acondiciona en diversas plantas y da lugar a un mismo producto o si cada planta pone en el mercado un producto amparado por una autorización de comercialización distinta.

En todo caso, no podrán omitirse todos los controles, ya que hay etapas de fabricación (acondicionamiento) posteriores a los análisis. Además, deberá hacerse constar expresamente esta circunstancia en el expediente de registro y procederse de conformidad con aquella.

55. ¿Puede importar principios activos estériles o biológicos fabricados en terceros países un laboratorio sólo TAC? (noviembre 2010)

No, tendría que estar autorizado como laboratorio farmacéutico importador de sustancias activas estériles o biológicas.

56. ¿Un laboratorio sólo TAC puede comprar principios activos estériles o biológicos a empresas legalmente autorizadas para su fabricación en la UE? (noviembre 2010)

Sí podría pero si carece de autorización como laboratorio fabricante de estos principios activos no podrá realizar ninguna operación de fraccionamiento o acondicionamiento, etc. de los mismos de acuerdo con el concepto de fabricación del artículo 64.2 del texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios.



57. ¿Un laboratorio sólo TAC puede almacenar y distribuir sustancias activas estériles o biológicas? (noviembre 2010)

Las actividades exclusivas de almacenamiento o distribución no figuran en el artículo 23 del RD 824/2010, de 25 de junio, como actividades que requieran autorización, por lo que mientras no importen ni realicen ninguna de las actividades incluidas en el concepto de fabricación del artículo 64.2 en el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios, sí podría.

58. ¿Un laboratorio sólo TAC puede exportar sustancias activas estériles o biológicas? (noviembre 2010)

Sí. Les aplican los mismos requisitos que para exportar medicamentos.



LABORATORIOS TITULARES DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

59. ¿Qué responsabilidades tiene el laboratorio TAC? (noviembre 2010)

Todas las responsabilidades que le exige al TAC el 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, relativas a la comercialización del medicamento, el 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, así como las relativas al almacenamiento y distribución derivadas del propio RD 824/2010, de 25 de junio. Todo ello sin perjuicio de que algunas de estas tareas las pueda, de acuerdo con la legislación vigente en cada caso, subcontratar y realizar una tercera entidad. Es obligación inexcusable del titular cerciorarse de que todas estas tareas (realizadas de manera propia o por terceros) se realizan apropiadamente y tomar las medidas pertinentes en caso contrario.

60. ¿Deben los laboratorios farmacéuticos fabricantes/importadores qué además son TAC disponer de un técnico responsable? (noviembre 2010)

No. El mismo director técnico desempeña esta función.

61. ¿Deben los laboratorios TAC disponer de un técnico responsable suplente? (noviembre 2010)

No es obligatorio tener un técnico responsable suplente. El Real Decreto no lo exige. No obstante, es el propio laboratorio en función de sus necesidades y responsabilidades quien valorará la necesidad de este suplente con el fin de garantizar la continuidad en el adecuado cumplimiento de sus funciones.

62. ¿Cuáles son las funciones del técnico responsable de los laboratorios TAC? (noviembre 2010)

Cuando un TAC dispone en España de instalaciones de almacenamiento, ya sean propias o contratadas, para almacenar sus medicamentos adquiere la condición de laboratorio y debe, en consecuencia, disponer de la correspondiente autorización como laboratorio TAC. Todo laboratorio TAC debe disponer de forma permanente y continua de un técnico responsable (TR) cuyas funciones son garantizar el cumplimiento de las exigencias técnicas que la legislación establece en materia de almacenamiento y distribución de medicamentos.

63. Los laboratorios TAC con un almacén contratado ¿pueden contar únicamente con el técnico responsable del almacén o es necesario que cuenten con un técnico responsable independiente en el laboratorio? (noviembre 2010)

Cada laboratorio TAC debe disponer de un técnico responsable 'propio' y garantizar su disponibilidad de forma permanente y continua.



64. ¿Un mismo técnico responsable de un laboratorio TAC lo puede ser de varios laboratorios a la vez? (noviembre 2010)

No, cada laboratorio debe tener 'su' técnico responsable y garantizar su disponibilidad de forma permanente y continua.

65. Para los laboratorios TAC, ¿es obligatorio tener un técnico responsable en cada una de las instalaciones de almacenamiento? (noviembre 2010)

El Real Decreto no exige a los laboratorios titulares disponer de un técnico responsable para cada instalación de almacenamiento, independientemente de su ubicación. Si bien, cada laboratorio deberá gestionar las necesidades derivadas de su actividad y las exigencias de su almacenamiento, para dar cumplimiento a sus responsabilidades como laboratorio titular de medicamentos.

66. ¿Es necesaria la experiencia durante al menos dos años (o un año) en empresas que hayan obtenido una autorización de fabricación para el nombramiento como técnico responsable? (noviembre 2010)

Según el artículo 38.c al técnico responsable no se le exige experiencia en fabricación.

67. ¿Cómo es el procedimiento de designación del técnico responsable de un laboratorio TAC? (noviembre 2010)

La tramitación será la misma que para un director técnico, tal como lo dispone el artículo 39.2.

68. ¿Puede el técnico responsable de un laboratorio TAC al cual le fabrica el producto un tercero, liberar lotes para el mercado de acuerdo al certificado de análisis que le envía el fabricante, cuando esté así contemplado en el Acuerdo Técnico firmado entre ambos laboratorios, según se contempla en el artículo 22 punto 2C del RD? (noviembre 2010)

No. La liberación del lote sólo puede hacerla el director técnico o persona cualificada del fabricante o importador. Los técnicos responsables no pueden liberar lotes. El artículo 22 solo aplica a fabricantes de medicamentos. Todo ello sin perjuicio de las responsabilidades que le exige el RD 1345/2007, de 11 de octubre y el Real Decreto 1246/2008, de 18 de julio.

69. ¿Qué normas deben seguir los laboratorios TAC para el almacenamiento y distribución de medicamentos? ¿Existen "Buenas Prácticas de Distribución" editadas por la AEMPS? (noviembre 2010)

En la actualidad es de aplicación lo descrito en las NCF relativo a la distribución de medicamentos así como las Buenas Prácticas de Distribución en vigor, que son las incluidas en el Real Decreto 2259/1994, de 25 de noviembre, por el que se regula los almacenes farmacéuticos y la distribución de medicamentos de uso humano y productos farmacéuticos.



70. Si un TAC establecido en España subcontrata el almacenamiento y la distribución de sus medicamentos con el fabricante de los mismos, ¿sería obligatorio solicitar el alta como laboratorio y por lo tanto disponer de un técnico responsable? (noviembre 2010)

No. En este caso, la actividad de distribución sería realizada por el fabricante, por tanto, no sería necesaria una autorización como laboratorio para el TAC, ni cumplir con los requisitos descritos en el artículo 38.

71. ¿Cómo se acredita, por la autoridad sanitaria competente, el cumplimiento de las buenas prácticas de distribución de las instalaciones donde se almacenen los medicamentos? (noviembre 2010)

Mediante una inspección y la emisión de un certificado de cumplimiento de BPD.

72. ¿El laboratorio TAC podrá nombrar también un interlocutor válido con la AEMPS? (noviembre 2010)

No está prevista la figura de "interlocutor válido". Esta función la realizará el técnico responsable.

73. ¿El técnico responsable de un laboratorio TAC que comercialice radiofármacos, debe ser supervisor de Instalaciones Radiactivas como hasta ahora es el director técnico? (noviembre 2010)

El Real Decreto exige, en relación con la cualificación del director técnico, y concretamente en su artículo 17.4, que cuando se disponga de instalaciones radiactivas, el director técnico deberá poseer, además, licencia de supervisor de dichas instalaciones. Sin embargo, en su artículo 16.3 cuando hablamos del técnico responsable, a éste únicamente se le exige el cumplimiento de los requisitos establecidos en el artículo 17, apartados 1 y 2, sin hacer referencia al apartado 4 en cuestión. En consecuencia, el Real Decreto no exige este requisito para los técnicos responsables de un almacén de medicamentos radiofármacos si bien será aplicable lo dispuesto en la normativa específica sobre el almacenamiento de radiofármacos.



REPRESENTANTES LOCALES

74. ¿Debe el representante local del TAC estar registrado en la AEMPS, aparte de constar en la autorización del medicamento? (septiembre 2014)

No. El texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios, no prevé la existencia de un registro de los representantes locales del titular de la autorización de comercialización.

75. ¿Es obligatorio la figura de un representante local si el TAC está en la UE? (noviembre 2010)

No. La legislación comunitaria sólo la contempla como opcional, si bien, para comercializar medicamentos la mayoría de compañías encuentran ventajas en disponer de estructuras locales a través de empresas o entidades que actúan en nombre y representación del TAC.

76. ¿Pueden los representantes locales realizar actividades de exportación? (noviembre 2010)

El Real Decreto dispone que la exportación sea realizada por laboratorios y almacenes mayoristas, de acuerdo con el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios. Pero podrá exportar un representante local de un titular establecido fuera de España, en el caso de tener autorización expresa del TAC para ello, si bien no está previsto que estas notificaciones se realicen a través de Labofar.



COMERCIO EXTERIOR DE MEDICAMENTOS Y ENVÍO DE MEDICAMENTOS AUTORIZADOS A OTROS ESTADOS MIEMBROS

77. Atendiendo a lo especificado en el artículo 54, así como las entidades de aplicación de este Real Decreto en su artículo 2, ¿deben a partir de ahora notificar los mayoristas farmacéuticos sus envíos a países intracomunitarios? (noviembre 2010)

Sí. La notificación previa por parte de los mayoristas que envíen medicamentos de uso humano a otros países de la UE está prevista en la norma y deberá realizarse con carácter obligatorio cuando se publiquen las correspondientes instrucciones.

78. Conforme a lo dispuesto en el artículo 73 del texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios, la exportación de medicamentos autorizados en España podrá realizarse por el laboratorio TAC, por los laboratorios fabricantes y/o importadores así como por los almacenes mayoristas, ¿la exportación podrá ser realizada por otros laboratorios con los que se haya contratado la actividad? (noviembre 2010)

Sí, siempre que exista la conformidad del TAC o la declaración del director técnico del laboratorio fabricante o importador de que no hay circunstancias que impiden la exportación. En el caso de que la exportación la realice un laboratorio farmacéutico que no sea el TAC, se deberá aportar ante los Servicios de Inspección Farmacéutica en Aduanas la documentación que acredite la conformidad del TAC para exportar dicho medicamento o una declaración del director técnico del laboratorio exportador sobre la ausencia de circunstancias que impidan realizar esa actividad de acuerdo con los contratos o relación existente entre las respectivas empresas (consultar Circular de comercio exterior).

79. La exportación y envío a otros Estados miembros de medicamentos autorizados, ¿aplica a medicamentos fabricados en España pero registrados en distintos países de la UE además de en España? (noviembre 2010)

No. El envío de un medicamento fabricado específicamente para un Estado Miembro por estar autorizado en dicho Estado, no requiere notificación alguna.

Únicamente hay que notificar el envío de medicamentos liberados para el mercado español que, por las razones que fueran, terminan siendo enviados a otros Estados Miembros.

80. ¿Cuál será la periodicidad con que se deban renovar las solicitudes de autorización de fabricación de medicamentos no autorizados en España a la AEMPS? (noviembre 2010)

Según la Circular de comercio exterior, las autorizaciones de fabricación de medicamentos/graneles, no registrados en España, destinados a terceros países tienen una validez de 2 años.



Las autorizaciones de fabricación de medicamentos/graneles, no registrados en España, destinados exclusivamente a Estados Miembros de la UE tienen una validez indefinida.

No obstante de lo anterior, la validez de las autorizaciones está condicionada al mantenimiento de las condiciones autorizadas al medicamento en el Estado Miembro o país de destino así como a la autorización del fabricante.

81. Para la comercialización en la UE de medicamentos fabricados en Suiza ¿Se considera que requiere una importación? (noviembre 2010)

Se considera que es una importación, por lo que sólo podrá importar el medicamento un laboratorio importador o un TAC que tenga contratado un laboratorio liberador de lote en la UE.

82. ¿Puede el técnico responsable del laboratorio TAC liberar los lotes fabricados en Suiza y, en caso de requerirse la repetición de un ensayo, contratar los servicios de un tercer laboratorio y en base a los resultados, el técnico responsable liberar o no los lotes? (noviembre 2010)

No. Como consecuencia de los acuerdos de reconocimiento mutuo existentes entre la UE y Suiza para la importación y liberación de medicamentos, la persona cualificada del importador, puede aceptar la certificación del fabricante de que el lote ha sido fabricado y analizado de acuerdo a la autorización de comercialización y bajo cumplimiento de las normas de correcta fabricación (NCF), en cuyo caso y una vez comprobado que las condiciones de transporte han sido las adecuadas, podrá realizar la correspondiente liberación del lote, sin tener que realizar los ensayos correspondientes. Por tanto, la realización de los ensayos del lote importado solo será necesario realizarlos cuando la persona cualificada lo considere necesario. (Según se recoge en la NCF de la UE en su Anexo 16, apartado 7.1).

Por tanto y aunque en virtud del acuerdo de reconocimiento mutuo existente entre la UE y Suiza pueden ser tomados normalmente como válidos los análisis realizados en Directiva 2001/83, artículo 44.3 de la Directiva 2001/82 o artículo 13 de la Directiva 2001/20, para la importación de medicamentos de terceros países, es decir ser un laboratorio importador.

83. Para exportaciones a Suiza de medicamentos aprobados en España, según la Circular 1/2006 para el comercio exterior de medicamentos entre España y Suiza, estas notificaciones se tienen que hacer trimestralmente. ¿Esto sigue siendo así, o a partir de ahora habrá que hacerlo por cada operación de exportación? (noviembre 2010)

La Circular 1/2006 está derogada, por lo que hay que notificar cada una de las operaciones de exportación.



84. ¿Cuál es el procedimiento a seguir para los envíos de medicamentos en fase de investigación clínica para uso en Estados Miembros donde hay un ensayo clínico autorizado? (noviembre 2010)

Puede realizarse el envío sin ningún requisito previo salvo la autorización de fabricación para aquellos medicamentos de ensayos no autorizados en España.

85. En el caso de envío de medicamentos por distribución paralela a otros EEMM, ¿interviene la AEMPS cuando en el país de destino se hace una manipulación para adaptar el idioma? (noviembre 2010)

No, deberá intervenir la autoridad sanitaria de destino.



DISPOSICIONES TRANSITORIAS

86. En relación con la Disposición transitoria primera ¿qué tipo de adecuación de las autorizaciones actuales al nuevo régimen de autorización en el plazo de seis meses es necesaria para los laboratorios TAC? (noviembre 2010)

Las entidades ya autorizadas como laboratorio TAC no deben presentar adecuación alguna. En todo caso será la AEMPS quién modifique de oficio, cuando se emita una nueva autorización, la denominación de director técnico por la de técnico responsable.

87. En relación con la Disposición transitoria tercera y la continuidad directores técnicos, ¿qué significa que éstos seguirán siendo válidos? (noviembre 2010)

Esta Disposición transitoria se aplica únicamente a los laboratorios fabricantes y/o importadores ya que son los únicos que con la nueva normativa tienen director técnico. Para los laboratorios TAC el director técnico pasará a denominarse técnico responsable cuando la AEMPS lo modifique de oficio en las actualizaciones de sus autorizaciones de laboratorio.