

Real Decreto por el que se modifica 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.

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, integró en una única disposición los requisitos aplicables a la fabricación e importación de medicamentos y principios activos de uso farmacéutico.

Estos requisitos, esenciales para garantizar la calidad de los medicamentos, contaban ya con una amplia tradición de normas y recomendaciones acordadas internacionalmente, especialmente en el ámbito comunitario. Sus aspectos básicos habían sido introducidos en nuestro ordenamiento jurídico por el Real Decreto 1564/1992, de 18 de diciembre, por el que se desarrolla y regula el régimen de autorización de los laboratorios farmacéuticos e importadores de medicamentos y la garantía de calidad de su fabricación industrial y por el Real Decreto 109/1995, de 27 de enero, sobre medicamentos veterinarios.

El Real Decreto 1564/1992, de 18 de diciembre, adecuaba la legislación española a las Directivas 75/319/CEE, del Consejo, de 20 de mayo de 1975, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas; 89/341/CEE, de 3 de mayo de 1989, por la que se modifican las Directivas 65/65/CEE, 75/318/CEE y 75/319/CEE, relativas a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas; y a 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 medicamentos de uso humano.

Por su parte, el Real Decreto 109/1995, de 27 de enero, transpuso, entre otras, las Directivas 81/851/CEE, del Consejo, de 28 de septiembre, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre medicamentos veterinarios y la Directiva 91/412/CEE, de la Comisión, de 23 de julio, por la que se establecen los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación de medicamentos veterinarios.

Ambas normas vinieron a consolidar el concepto comunitario de garantía de la calidad del medicamento en la normativa española, desarrollando la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento desde este punto de vista. En ellas se estableció además, de conformidad con la normativa europea, el régimen de autorización previa al funcionamiento de los laboratorios farmacéuticos fabricantes o importadores de medicamentos, como herramienta básica para garantizar la calidad de los medicamentos, que asegura que todos los medicamentos autorizados son fabricados por entidades autorizadas y sometidas a inspecciones periódicas para verificar el cumplimiento de las normas de correcta fabricación de los medicamentos.

Los aspectos básicos correspondientes a la fabricación e importación de medicamentos de uso humano fueron objeto de desarrollo en la Directiva 2001/83/CE, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano. Esta directiva fue modificada, entre otras, mediante la Directiva 2004/27/CE, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo, que modifica la Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos de uso humano. Además, la Unión Europea consideró necesario actualizar conjuntamente las disposiciones existentes en este ámbito relativas a los medicamentos de uso humano y a los medicamentos en investigación mediante la Directiva 2003/94/CE de la Comisión, de 8 de octubre de 2003, por la que se establecen los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación de los medicamentos de uso humano y de los medicamentos en investigación de uso humano.

La fabricación e importación de medicamentos veterinarios fue a su vez desarrollada en la Directiva 2001/82/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos veterinarios, modificada por la Directiva 2004/28/CE, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo, que modifica la Directiva 2001/82/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos veterinarios.

El contenido de las citadas directivas fue posteriormente incorporado a nuestro ordenamiento jurídico interno mediante la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios, al tiempo que seguían en vigor el Real Decreto 1564/1992, de 18 de diciembre, y el Real Decreto 109/1995, de 27 de enero, manteniendo la división normativa entre medicamentos de uso humano y medicamentos veterinarios.

El Real Decreto 824/2010, de 25 de junio, puso término a la separación en materia de fabricación e importación de medicamentos de uso humano y medicamentos veterinarios, así como de principios activos de uso farmacéutico,

y medicamentos de uso humano en investigación, derogando íntegramente el Real Decreto 1564/1992, de 18 de diciembre, y los títulos IV y V del Real Decreto 109/1995, de 27 de enero.

Hasta la fecha, en dicho real decreto se han venido recogiendo los estándares de calidad contenidos en los principios y directrices de las normas de correcta fabricación de la Unión Europea aplicables a los medicamentos de uso humano, a los medicamentos veterinarios y a los medicamentos en investigación. Sin embargo, la fabricación de los medicamentos de uso humano y de los medicamentos en investigación ha sido objeto de nuevas normas de la Unión Europea que separan y diferencian la regulación aplicable a cada uno de estos tipos de medicamentos.

Recientemente se ha publicado la Directiva (UE) 2017/1572 de la Comisión, de 15 de septiembre de 2017, por la que se complementa la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo en lo que respecta a los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación de los medicamentos de uso humano. Esta directiva deroga la Directiva 2003/94/CE de la Comisión, de 8 de octubre de 2003.

Asimismo, se ha publicado el Reglamento Delegado (UE) 2017/1569 de la Comisión, de 23 de mayo de 2017, por el que se complementa el Reglamento (UE) nº 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, especificando los principios y directrices de las normas de correcta fabricación y las disposiciones de inspección de los medicamentos en investigación de uso humano.

Con la aprobación de estas normas se separan los requisitos relativos a las normas de correcta fabricación de los medicamentos de uso humano y de los medicamentos en investigación, regulados hasta ahora de forma conjunta en el Real Decreto 824/2010, de 25 de junio, que ha de modificarse para reflejar esta nueva situación.

En este contexto es necesario suprimir del Real Decreto 824/2010, de 25 de junio, las referencias a la fabricación de los medicamentos en investigación, ya que dicha fabricación está regulada por el Reglamento Delegado (UE) 2017/1569 de la Comisión, de 23 de mayo de 2017, de obligado cumplimiento en todos sus elementos y directamente aplicable en cada Estado Miembro. Además, se precisa actualizar la terminología empleada a fin de reflejar la evolución internacional plasmada en la Directiva (UE) 2017/1572 de la Comisión, de 15 de septiembre de 2017, y el uso real que de la misma hacen los inspectores y los fabricantes.

Este real decreto forma parte del Plan Anual Normativo de la Administración General del Estado para el año 2018.

En el proceso de elaboración de esta norma se ha consultado, entre otros, a las comunidades autónomas, a las ciudades de Ceuta y Melilla, y a los sectores afectados.

En su virtud, a propuesta de la Ministra de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, con la aprobación previa del Ministro de Hacienda y Función Pública, de acuerdo con el Consejo de Estado y previa deliberación del Consejo de Ministros, en su reunión del día XX de XXXX de XXXX,

DISPONGO:

Artículo único. *Modificación del 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.*

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, queda modificado como sigue:

Uno. La letra c del apartado 1 del artículo 1 queda redactada de la siguiente forma:

«c) Las normas de correcta fabricación de los medicamentos de uso humano y de los medicamentos veterinarios.»

Dos. La letra b del apartado 2 del artículo 1 queda redactada de la siguiente forma:

«b) Las personas físicas o jurídicas que realicen los análisis cualitativos y cuantitativos pertinentes para la importación de medicamentos y medicamentos en investigación.»

Tres. El artículo 2 queda redactado de la siguiente forma:

«Artículo 2. Definiciones.

A efectos de la presente disposición se entenderá por:

1. Acondicionamiento: todas las operaciones, incluidos el envasado y etiquetado, a que debe someterse un producto a granel para convertirse en producto terminado.

2. Director técnico: denominado en la normativa europea persona cualificada, es el máximo garante sanitario de la calidad de los medicamentos, que deberá reunir las condiciones de cualificación y tendrá las responsabilidades y obligaciones establecidas en esta norma.

3. Exportación: la salida de medicamentos, principios activos o medicamentos en investigación a terceros países, sin perjuicio de la normativa específica de aquellos medicamentos cuyo comercio intracomunitario está sometido a autorizaciones de exportación.

4. Fabricación: todas las operaciones de adquisición de materiales y productos, producción, control de calidad, liberación, almacenamiento, distribución de medicamentos y los controles correspondientes a dichas operaciones.

5. Sistema de calidad farmacéutica: conjunto de medidas adoptadas con objeto de garantizar que los medicamentos tengan la calidad exigida para el uso al que están destinados.

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

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

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

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

10. Normas de correcta fabricación: la parte del sistema de calidad que asegura que los medicamentos son elaborados, importados y controlados de acuerdo con las normas de calidad apropiadas para el uso al que están destinados.

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

Cuatro. El apartado 3 del artículo 21 queda redactado de la siguiente manera:

«3. No será necesario solicitar la modificación de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos para la intervención de un tercero, de forma transitoria, en operaciones de fabricación o control con carácter excepcional y por un periodo máximo de seis meses y para unidades y lotes concretos, a petición motivada del titular de la autorización de comercialización del medicamento, si bien será preceptiva la autorización previa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Dicha autorización podrá ser renovable a petición motivada del titular de la autorización de comercialización del medicamento.»

Cinco. El apartado 1 del artículo 26 queda redactado como sigue:

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

En relación con los medicamentos en investigación, se respetarán los principios y directrices de las normas de correcta fabricación y las disposiciones de inspección de los medicamentos en investigación de uso humano, recogidos en el Reglamento Delegado (UE) 2017/1569 de la Comisión, de 23 de mayo de 2017.»

Seis. El artículo 27 queda redactado de la siguiente manera:

«Artículo 27. Actualización de las especificaciones autorizadas.

1. Los laboratorios farmacéuticos fabricantes y/o importadores de medicamentos deberán revisar periódicamente sus métodos de fabricación, a fin de adaptarlos al progreso científico y técnico.

2. Cuando, como consecuencia de lo dispuesto en el apartado anterior, resulte necesaria la modificación de la autorización de comercialización de un medicamento se deberán solicitar las citadas modificaciones a la Agencia

Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, de acuerdo con la normativa aplicable.»

Siete. El artículo 28 queda redactado de la siguiente manera:

«Artículo 28. Sistema de calidad farmacéutica.

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

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

3. La política del sistema de calidad quedará recogida en un manual de calidad, o documento similar.»

Ocho. El artículo 29 queda redactado de la siguiente forma:

«Artículo 29. Personal.

1. Los fabricantes y/o importadores deberán disponer de personal suficiente, competente y con las cualificaciones adecuadas en todas sus instalaciones de fabricación para alcanzar el objetivo del sistema de calidad farmacéutica.

2. Las tareas del personal directivo y de supervisión, incluido el personal cualificado, responsable de la aplicación de las normas de correcta fabricación deberán definirse en la descripción de funciones. Las relaciones jerárquicas deberán definirse en un organigrama. Los organigramas y las descripciones de funciones se aprobarán con arreglo a los procedimientos internos del fabricante y/o importador.

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

4. El personal recibirá formación, inicial y permanente, de eficacia comprobada, relativa, en particular, a la teoría y aplicación de los conceptos de garantía de la calidad, de normas de correcta fabricación y de buenas prácticas de distribución aplicables.

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

Nueve. El artículo 31 queda redactado según sigue:

«Artículo 31. Documentación.

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

Deberán estar disponibles procedimientos, previamente establecidos, para las operaciones y las condiciones generales de elaboración, así como los documentos específicos para la fabricación de cada lote. Este conjunto de documentos deberá permitir reconstituir el proceso de fabricación de cada lote.

2. En el caso de los medicamentos, la documentación relativa a los lotes deberá conservarse, por lo menos, hasta un año después de la fecha de caducidad de los mismos o hasta cinco años desde la certificación a que se refiere el artículo 18.2 del presente real decreto, en función del período que sea más largo.

3. Cuando se utilice un sistema de tratamiento de datos electrónico, fotográfico o de otro tipo, en lugar de la documentación escrita, los fabricantes y/o importadores deberán primero obtener la validación del sistema, demostrando que los datos estarán adecuadamente almacenados durante el período 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 duplicación, la realización de copias de seguridad y la transferencia a otro sistema de almacenamiento, de forma que no sufran pérdidas, daños o accesos no autorizados a los mismos, y se mantendrán registros de auditoría.»

Diez. El artículo 32 queda redactado de la siguiente forma:

«Artículo 32. Producción.

1. Las diferentes operaciones de producción se llevarán a cabo de acuerdo con instrucciones y procedimientos previamente establecidos y de conformidad con las normas de correcta fabricación. Deberá disponerse de recursos adecuados y suficientes para la realización de controles durante el proceso de fabricación. Las desviaciones del proceso y los defectos de los productos se documentarán y serán objeto de una investigación en profundidad.
2. Se adoptarán las medidas técnicas u organizativas oportunas para evitar contaminaciones cruzadas y mezclas de productos.
3. Cualquier nueva fabricación o modificación relevante de un proceso de fabricación deberá ser validada. Las fases críticas de los procesos de fabricación serán revalidadas periódicamente.»

Once. El artículo 33 queda redactado de la siguiente forma:

- «Artículo 33. Control de calidad.
1. Los fabricantes y/o importadores establecerán, y mantendrán, un sistema de control de la calidad, que estará bajo la responsabilidad de una persona que tenga las cualificaciones necesarias y sea independiente del proceso de producción.
 2. Los laboratorios adoptarán los sistemas de control conforme a las especificaciones autorizadas que, como mínimo, deberán comprender:
 - a) El control de fabricación final y en proceso, que se establecerá en sus puntos clave.
 - b) El control analítico de calidad, que deberá garantizar que todos los ejemplares de un medicamento son idénticos en su composición y reúnen los requisitos exigidos por las disposiciones legales.
 3. La unidad de control de calidad deberá disponer de uno o más laboratorios de control, con el personal y equipo adecuados para llevar a cabo los análisis y pruebas necesarias en relación con las materias primas y los materiales de acondicionamiento, así como los controles de los productos intermedios y acabados.
 4. En el caso de los medicamentos, incluidos los importados de terceros países, podrá recurrirse a laboratorios contratados, autorizados con arreglo a los artículos 21 y 34 de la presente disposición.

5. Durante el control definitivo de los medicamentos acabados, previo a su venta o distribución, el sistema de control de calidad, además de los resultados analíticos, tendrá en cuenta los otros elementos indispensables, como las condiciones de producción, los resultados de los controles durante el proceso, el examen de los documentos de fabricación y la conformidad de los productos con sus especificaciones, incluido el acondicionamiento final.

6. Deberán conservarse muestras de cada lote de los medicamentos acabados durante, al menos, un año a partir de la fecha de caducidad y de los materiales de partida (que no sean disolventes, gases o agua) durante un mínimo de dos años desde la liberación del medicamento, debiendo estar a disposición de las autoridades inspectoras.

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

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

7. Para determinados materiales de partida, determinados medicamentos fabricados individualmente o en pequeñas cantidades, o cuando su almacenamiento pudiere plantear problemas especiales, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá autorizar otras condiciones de muestreo y de conservación de las muestras.

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

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

Doce. El artículo 34 queda redactado de la siguiente forma:

«Artículo 34. Subcontratación.

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

Trece. El artículo 35 queda modificado según sigue:

«Artículo 35. Reclamaciones y retirada de productos.

1. Los laboratorios farmacéuticos fabricantes implantarán un sistema de registro y examen de las reclamaciones, así como un sistema eficaz de retirada rápida y permanente de medicamentos de la red de distribución.
2. Cada fabricante y/o importador registrará e investigará toda reclamación relativa a deficiencias, así como toda decisión y medida adoptada como resultado de la reclamación.
3. Los titulares de autorizaciones de comercialización, o los fabricantes y/o importadores para medicamentos no comercializados en España, deberán informar inmediatamente a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios de cualquier deficiencia que pudiera provocar la retirada del mercado de un medicamento, de acuerdo con lo establecido en el artículo 51, con indicación de los países de destino de los medicamentos. El titular de la autorización de comercialización deberá informar, así mismo, sobre las restricciones anormales de suministro de cualquier medicamento, tan pronto como tenga conocimiento de las mismas.»

Catorce. El artículo 36 queda redactado de la siguiente manera:

«Artículo 36. Autoinspección.

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

Quince. El artículo 43 queda redactado de la siguiente forma:

«Artículo 43. Aspectos generales de las inspecciones.

1. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y las autoridades sanitarias de las comunidades autónomas, en el ámbito de sus respectivas competencias, realizarán inspecciones a los laboratorios farmacéuticos con el fin de verificar el cumplimiento de las normas de correcta

fabricación y buenas prácticas de distribución aplicables. Estas inspecciones serán periódicas cada tres años, si bien este plazo puede ser aumentado o reducido por razones de riesgo justificadas. Su realización podrá ser comunicada con antelación o llevarse a cabo sin previo aviso. En su realización se tendrá en cuenta la recopilación de los procedimientos comunitarios que ha publicado la Comisión Europea en materia de inspecciones e intercambio de información.

2. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y las autoridades sanitarias de las comunidades autónomas, en el ámbito de sus respectivas competencias, realizarán también inspecciones a los fabricantes, importadores y distribuidores de principios activos con el fin de verificar el cumplimiento de las normas de correcta fabricación y buenas prácticas de distribución aplicables. La frecuencia de estas inspecciones será establecida con base en un análisis de riesgos. Su realización podrá ser comunicada con antelación o realizarse sin previo aviso.

3. Al término de cada una de las inspecciones, se levantará un acta de inspección reglamentaria, que será firmada por el inspector o inspectores actuantes y por el director técnico de la planta o del técnico responsable o, en su caso, por la persona responsable de la empresa fabricante, importadora o distribuidora de principios activos. En ella se harán constar los hechos y hallazgos más relevantes que hayan resultado de las actuaciones inspectoras, así como, en su caso, la adopción de medidas cautelares necesarias conforme a lo establecido en el artículo 14.

4. Tras cada inspección, los inspectores redactarán, en su caso, un informe sobre el cumplimiento de las normas de correcta fabricación, publicadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, de acuerdo con el formato establecido a nivel europeo. Antes de adoptar el informe, la autoridad competente dará a la entidad inspeccionada correspondiente la oportunidad de presentar comentarios. En el caso de que en el informe se recojan deficiencias relativas a incumplimientos de las normas de correcta fabricación o de la normativa aplicable a la fabricación de medicamentos, la entidad inspeccionada deberá informar sobre las medidas que haya adoptado o prevea adoptar para su corrección, así como de los plazos para su implantación.

Cuando en una inspección sea necesario realizar toma de muestras, ésta se realizará conforme a lo establecido en el artículo 48.

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

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

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

8. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y las autoridades sanitarias de las comunidades autónomas, de acuerdo con el marco competencial vigente, establecerán e implementarán un sistema de calidad bien diseñado que será de obligado cumplimiento para el personal y la dirección de los servicios de inspección. El sistema de calidad se actualizará cuando sea necesario.»

Dieciséis. Se incorpora un nuevo apartado 7 al artículo 47:

«7. Igualmente, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá compartir los resultados de sus inspecciones y de las inspecciones realizadas por las autoridades sanitarias de las comunidades autónomas de acuerdo con los procedimientos de intercambio de información establecidos y acordados entre las autoridades nacionales sanitarias de los países miembros de la Unión Europea, la Agencia Europea de Medicamentos y los países con los que estas partes tengan firmados acuerdos de reconocimiento mutuo.»

Disposición final primera. *Habilitación normativa.*

Se faculta a la persona titular del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad para dictar cuantas disposiciones sean necesarias para el desarrollo de lo establecido en este real decreto.

Disposición final segunda. *Entrada en vigor.*

El presente real decreto entrará en vigor transcurridos seis meses desde la fecha de publicación en el «Diario Oficial de la Unión Europea» del anuncio a que se hace referencia en el artículo 82, apartado 3 del Reglamento (UE) 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE.