

RICHTLIJN VAN DE COMMISSIE

van 13 juni 1991

tot vastlegging van beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen voor toepassing bij de mens

(91/356/EEG)

DE COMMISSIE VAN DE EUROPESE
GEMEENSCHAPPEN,

Gelet op het Verdrag tot oprichting van de Europese
Economische Gemeenschap,

Gelet op Richtlijn 75/319/EEG van de Raad van 20 mei
1975 betreffende de aanpassing van de wettelijke en
bestuursrechtelijke bepalingen inzake farmaceutische
specialiteiten ⁽¹⁾, laatstelijk gewijzigd bij Richtlijn 89/381/
EEG ⁽²⁾, en met name op artikel 19 bis,

Overwegende dat alle in de Gemeenschap vervaardigde of
ingevoerde geneesmiddelen voor toepassing bij de mens,
met inbegrip van voor uitvoer bestemde geneesmiddelen,
overeenkomstig de beginselen en richtsnoeren inzake
goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen
dienen te worden vervaardigd;

Overwegende dat, in overeenstemming met de nationale
wetgevingen, de Lid-Staten het naleven van de beginselen
inzake goede praktijken bij het vervaardigen van genees-
middelen die voor klinische proeven zijn bestemd,
kunnen eisen;

Overwegende dat de in artikel 19 bis van Richtlijn
75/319/EEG bedoelde gedetailleerde richtsnoeren in
overleg met de geneesmiddeleninspectiediensten van de
Lid-Staten door de Commissie in de vorm van een „Gids
inzake goede praktijken bij het vervaardigen van genees-
middelen” zijn gepubliceerd;

Overwegende dat elke fabrikant voor een doelmatige
kwaliteitsbewaking van zijn produkten dient te zorgen,
hetgeen de invoering van een waarborgsysteem voor de
geneesmiddelenkwaliteit met zich brengt;

Overwegende dat de ambtenaren van de bevoegde instan-
ties over de naleving van de goede praktijken bij het
vervaardigen verslag dienen uit te brengen, welke
verslagen op met redenen omkleed verzoek aan de
bevoegde instanties van een andere Lid-Staat dienen te
worden voorgelegd;

Overwegende dat de beginselen en richtsnoeren inzake
goede praktijken bij het vervaardigen in de eerste plaats
betrekking dienen te hebben op het personeel, de
gebouwen en apparatuur, de documenten, de productie,
de kwaliteitscontrole, de uitbesteding, de klachten en het
terugroepen van produkten evenals op de zelfinspectie;

Overwegende dat de in deze richtlijn bedoelde beginselen
en richtsnoeren in overeenstemming zijn met het advies
van het Comité voor de aanpassing aan de technische
vooruitgang van de richtlijnen voor de opheffing van de
technische handelsbelemmeringen in de sector van de
geneesmiddelen, ingesteld krachtens artikel 2 ter van
Richtlijn 75/318/EEG van de Raad van 20 mei 1975
betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgevingen
van de Lid-Staten inzake de analytische, toxicologisch-
farmacologische en klinische normen en voorschriften
betreffende onderzoek van geneesmiddelen ⁽³⁾, laatstelijk
gewijzigd bij Richtlijn 89/341/EEG ⁽⁴⁾,

HEEFT DE VOLGENDE RICHTLIJN VASTGESTELD:

HOOFDSTUK 1**ALGEMENE BEPALINGEN***Artikel 1*

In deze richtlijn worden de beginselen en richtsnoeren
vastgelegd inzake goede praktijken bij het vervaardigen
van geneesmiddelen voor toepassing bij de mens, voor
welke vervaardiging overeenkomstig artikel 16 van Richt-
lijn 75/319/EEG een vergunning wordt vereist.

Artikel 2

Voor de doeleinden van deze richtlijn geldt de definitie
van geneesmiddelen in artikel 1, onder 2, van Richtlijn
65/65/EEG van de Raad ⁽⁵⁾. Voorts wordt verstaan onder:

- „fabrikant”: de houder van de in artikel 16 van Richt-
lijn 75/319/EEG genoemde vergunning;
- „bevoegd persoon”: de persoon bedoeld in artikel 21
van Richtlijn 75/319/EEG;
- „waarborg van de geneesmiddelenkwaliteit”: het
geheel van regelingen die tot doel hebben te waar-
borgen dat geneesmiddelen de voor het gebruik waar-
voor zij zijn bestemd, vereiste kwaliteit bezitten;
- „goede praktijken bij het vervaardigen”: het aspect van
de kwaliteitswaarborg dat garandeert dat de genees-
middelen coherent en volgens de aan het normale
gebruik ervan aangepaste kwaliteitsnormen worden
vervaardigd en gecontroleerd.

⁽¹⁾ PB nr. L 147 van 9. 6. 1975, blz. 13.

⁽²⁾ PB nr. L 181 van 28. 6. 1989, blz. 44.

⁽³⁾ PB nr. L 147 van 9. 6. 1975, blz. 1.

⁽⁴⁾ PB nr. L 142 van 25. 5. 1989, blz. 11.

⁽⁵⁾ PB nr. 22 van 9. 2. 1965, blz. 369/65.

Artikel 3

De Lid-Statens dienen door middel van herhaalde inspecties als bedoeld in artikel 26 van Richtlijn 75/319/EEG ervoor zorg te dragen dat de fabrikanten die in deze richtlijn genoemde beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen naleven.

Voor de uitlegging van deze beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen richten de fabrikanten en de ambtenaren van de bevoegde autoriteiten zich naar de gedetailleerde richtsnoeren, welke in artikel 19 bis van Richtlijn 75/319/EEG zijn bedoeld. Deze laatste worden door de Commissie in de „Gids inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen” en in de bijlagen daarvan bekendgemaakt (Bureau voor officiële publikaties der Europese Gemeenschappen, Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Gemeenschap, deel IV).

Artikel 4

De fabrikanten dienen ervoor te zorgen dat de geneesmiddelenvervaardigingsverrichtingen met naleving van de goede praktijken bij het vervaardigen en het bepaalde in de vervaardigingsvergunning geschieden.

Voor uit derde landen ingevoerde geneesmiddelen dienen de importeurs ervoor zorg te dragen dat deze door naar behoren erkende fabrikanten zijn vervaardigd volgens normen voor goede praktijken bij het vervaardigen welke minstens gelijkwaardig dienen te zijn aan die welke in de Gemeenschap gelden.

Artikel 5

De fabrikanten dienen ervoor te zorgen dat de onder een vergunning voor het in de handel brengen vallende vervaardigingsverrichtingen worden uitgevoerd overeenkomstig de gegevens die in het door de bevoegde instanties aanvaarde vergunningsdossier zijn vermeld.

De fabrikanten dienen in het licht van de wetenschappelijke en technische ontwikkelingen regelmatig hun vervaardigingsmethoden te evalueren. Wanneer een wijziging in het dossier van de vergunning voor het in de handel brengen noodzakelijk blijkt te zijn, dient het wijzigingsontwerp te worden voorgelegd aan de bevoegde instanties.

HOOFDSTUK II

BEGINSELEN EN RICHTSNOEREN INZAKE GOEDE PRAKTIJKEN BIJ HET VERVAARDIGEN

*Artikel 6***Kwaliteitsbeheer**

Iedere fabrikant dient een doelmatig systeem ter waarborging van de geneesmiddelenkwaliteit ten uitvoer te leggen, waarbij de verantwoordelijken en het personeel van de verschillende diensten actief worden betrokken.

*Artikel 7***Personeel**

1. In iedere lokatie dient de fabrikant over een voldoende aantal bevoegde en toereikend opgeleide personeelsleden te beschikken om aan de doelstelling van het waarborgen van de geneesmiddelenkwaliteit te kunnen voldoen.

2. De plichten van het kaderpersoneel, met inbegrip van de bevoegde persoon, respectievelijk personen, of van het personeel dat voor het ten uitvoer leggen van de goede praktijken bij het vervaardigen verantwoordelijk is, dienen in een taakomschrijving nauwkeurig te worden omschreven. De hiërarchische verhoudingen van dit personeel dienen in een organisatieschema te worden vastgelegd. De organisatieschema's en taakomschrijvingen dienen overeenkomstig de interne procedures van de fabrikant te zijn goedgekeurd.

3. Het in lid 2 bedoelde personeel dient over voldoende bevoegdheden te beschikken om naar behoren zijn verantwoordelijkheid te kunnen nemen.

4. Het personeel dient een basisopleiding te ontvangen en voortdurend te worden bijgeschoold in de theoretische en de praktische aspecten van de begrippen kwaliteitswaarborg en goede praktijken bij het vervaardigen.

5. Er dienen op de uit te voeren werkzaamheden afgestemde bedrijfshygiënische programma's te worden opgesteld en in acht te worden genomen. Deze programma's omvatten procedures met betrekking tot de gezondheid, de hygiëne en de kleding van het personeel.

*Artikel 8***Lokalen en apparatuur**

1. Lokalen en apparatuur dienen zodanig te worden geplaatst, ontworpen, gebouwd, ingericht en onderhouden dat de beoogde werkzaamheden op passende wijze kunnen worden uitgevoerd.

2. Bouwplan en ontwerp ervan en de wijze waarop zij worden gebruikt, dienen op het zoveel mogelijk verlagen van het risico van fouten en het mogelijk maken van doeltreffende schoonmaak- en onderhoudswerkzaamheden te zijn gericht, ten einde besmetting, met inbegrip van kruisbesmetting en, in het algemeen, alle nadelige gevolgen voor de kwaliteit van het produkt te voorkomen.

3. Lokalen en apparatuur die zijn bestemd voor verrichtingen die voor de kwaliteit van de produkten van wezenlijk belang zijn, dienen aan een geschikte kwalificatie te worden onderworpen.

*Artikel 9***Documentatie**

1. Elke fabrikant dient te beschikken over een documentatiesysteem met specificaties, voorschriften voor samenstelling, bereidings- en verpakkingsvoorschriften, procedures en protocollen voor de verschillende vervaardigingsverrichtingen die door hem worden uitgevoerd. De

documenten dienen duidelijk en foutloos te zijn en dienen tevens te worden bijgewerkt. De fabrikant dient te beschikken over van tevoren uitgewerkte procedures voor de algemene vervaardigingsverrichtingen en -omstandigheden, alsmede over specifieke documenten voor de vervaardiging van elke afzonderlijke partij. Met behulp van deze documenten dient het ontstaansverloop van iedere partij te kunnen worden nagegaan. De documenten die op een partij betrekking hebben, dienen gedurende ten minste één jaar na de vervaldatum van de partij en ten minste vijf jaar na de in artikel 22, lid 2, van Richtlijn 75/319/EEG bedoelde verklaring te worden bewaard.

2. Wanneer in plaats van schriftelijke stukken elektronische, fotografische of andere gegevensverwerkingsystemen worden gebruikt, dient de fabrikant het systeem te hebben gevalideerd door aan te tonen dat de gegevens gedurende de in lid 1 bedoelde periode naar behoren kunnen worden opgeslagen. De in deze systemen opgeslagen gegevens dienen gemakkelijk in leesbare vorm ter beschikking te kunnen worden gesteld. De langs de weg van elektronische gegevensverwerking opgeslagen gegevens dienen tegen verlies van of tegen schade aan de gegevens te worden beschermd door bij voorbeeld duplicering of kopiëring op een andere gegevensdrager.

Artikel 10

Productie

De onderscheiden productiefasen dienen te worden uitgevoerd aan de hand van tevoren opgestelde instructies en procedures onder naleving van de goede praktijken bij het vervaardigen. Er dient te worden beschikt over voldoende en adequate middelen om tijdens de vervaardiging de controles te kunnen uitvoeren.

Er dienen passende technische of organisatorische maatregelen te worden genomen om kruisbesmetting en verwisselingen te voorkomen.

Elke nieuwe vervaardiging of ingrijpende wijziging in een vervaardigingsprocédé dient te worden gevalideerd. De kritische fasen van de vervaardigingsprocedures dienen regelmatig opnieuw te worden gevalideerd.

Artikel 11

Kwaliteitsbewaking

1. Elke fabrikant dient over een afdeling kwaliteitsbewaking te beschikken. Deze afdeling dient onder het gezag te worden gesteld van een persoon die de nodige kwalificaties bezit en onafhankelijk is van de andere afdelingen.

2. De afdeling kwaliteitsbewaking dient over één of meer laboratoria voor de kwaliteitscontrole te beschikken, die van voldoende personeel zijn voorzien en toereikend zijn uitgerust om de noodzakelijke controles op en de noodzakelijke onderzoeken van de grondstoffen en de

verpakkingsmaterialen, en de controles op de tussen- en eindprodukten te kunnen uitvoeren. De inschakeling van externe laboratoria wordt toegestaan overeenkomstig artikel 12 van de onderhavige richtlijn, nadat de in artikel 5, onder b), van Richtlijn 75/319/EEG genoemde vergunning is verleend.

3. Alvorens de eindprodukten voor verkoop of distributie worden afgeleverd, dient de afdeling kwaliteitsbewaking bij de eindcontrole behalve de analyseresultaten ook andere belangrijke gegevens te betrekken, zoals de omstandigheden tijdens de productie en de uitkomsten van tijdens de bereiding uitgevoerde controles, en dient deze de vervaardigingsdocumenten te bestuderen en na te gaan of de produkten aan de specificaties voldoen (met inbegrip van het uiteindelijk verpakte produkt).

4. Monsters van iedere partij eindprodukten dienen tot ten minste één jaar na de vervaldatum te worden bewaard. Behalve wanneer de Lid-Staat waar de vervaardiging plaatsvindt in een langere bewaring voorziet, dienen monsters van de gebruikte grondstoffen (met uitzondering van oplosmiddelen, gassen en water) ten minste te worden bewaard gedurende twee jaar nadat het eindprodukt werd vrijgegeven, tenzij de in de desbetreffende specificatie aangegeven houdbaarheid van het eindprodukt korter is. Al deze monsters dienen ter beschikking van de bevoegde instanties te worden gehouden.

Voor bepaalde geneesmiddelen die afzonderlijk of in kleine hoeveelheden worden bereid of waarvan de opslag speciale problemen oplevert, kunnen andere bemonsterings- en opslagvoorwaarden met de bevoegde autoriteit worden overeengekomen.

Artikel 12

Uitbesteding

1. Voor iedere vervaardigingsverrichting of met de vervaardiging verband houdende verrichting die wordt uitbesteed, dient tussen de opdrachtgever en de opdrachtnemer een schriftelijke overeenkomst te worden opgesteld.

2. In de overeenkomst dienen de verantwoordelijkheden van elke partij duidelijk te worden aangegeven, en dient met name de naleving van de beginselen en richtsnoeren inzake de goede praktijken bij het vervaardigen door de opdrachtnemer en de wijze waarop de bevoegde persoon die voor het vrijgeven van elke partij verantwoordelijk is, zijn taak zal uitoefenen, te worden geregeld.

3. Een opdrachtnemer mag zonder schriftelijke toestemming van de opdrachtgever geen werk of gedeelte van het werk dat hem krachtens de overeenkomst is toevertrouwd, ter uitvoering aan derden uitbesteden.

4. De opdrachtnemer dient te handelen in overeenstemming met de beginselen en richtsnoeren van de ter zake dienende goede praktijken bij het vervaardigen en dient zich te onderwerpen aan inspecties door de bevoegde instanties bedoeld in artikel 26 van Richtlijn 75/319/EEG.

*Artikel 13***Klachten en terugroepen van geneesmiddelen**

De fabrikant dient een systeem op te zetten voor het ontvangen en de behandeling van klachten alsmede een doelmatig systeem om geneesmiddelen die reeds in de handel zijn gebracht op ieder ogenblik snel te kunnen terugroepen. Alle klachten over een gebrek dienen door de fabrikant te worden geprotocolleerd en onderzocht. De fabrikant dient de bevoegde instantie van zijn Lid-Staat op de hoogte te stellen van elk gebrek dat het terugroepen of een buitengewone beperking van de geneesmiddelen tot gevolg zou kunnen hebben. In de mate van het mogelijke duidt hij de landen van bestemming aan. Iedere terugname dient overeenkomstig de in artikel 33 van Richtlijn 75/319/EEG genoemde voorschriften te geschieden.

*Artikel 14***Zelfinspectie**

Zelfinspectie is een onderdeel van het kwaliteitswaarborgsysteem en dient regelmatig door de fabrikant te worden uitgevoerd om de toepassing en naleving van de goede praktijken bij het vervaardigen te controleren en om eventueel noodzakelijke aanpassingsmaatregelen te kunnen voorstellen. Van dergelijke zelfinspecties en eventuele daaropvolgende aanpassingsmaatregelen dienen protocollen te worden bijgehouden.

HOOFDSTUK III**SLOTBEPALINGEN***Artikel 15*

De Lid-Staten doen de nodige wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen in werking treden om uiterlijk op 1 januari 1992 aan deze richtlijn te voldoen. Zij stellen de Commissie daarvan onverwijld in kennis.

Wanneer de Lid-Staten deze bepalingen aannemen, wordt in die bepalingen naar de onderhavige richtlijn verwezen of wordt hiernaar verwezen bij de officiële bekendmaking van die bepalingen. De regels voor deze verwijzing worden vastgesteld door de Lid-Staten.

Artikel 16

Deze richtlijn is gericht tot de Lid-Staten.

Gedaan te Brussel, 13 juni 1991.

Voor de Commissie

Martin BANGEMANN

Vice-Voorzitter