

RICHTLIJN 2003/94/EG VAN DE COMMISSIE**van 8 oktober 2003****tot vaststelling van de beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen voor menselijk gebruik en geneesmiddelen voor onderzoek voor menselijk gebruik****(Voor de EER relevante tekst)**

DE COMMISSIE VAN DE EUROPESE GEMEENSCHAPPEN,

Gelet op het Verdrag tot oprichting van de Europese Gemeenschap,

Gelet op Richtlijn 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad van 6 november 2001 tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik ⁽¹⁾, laatstelijk gewijzigd bij Richtlijn 2003/63/EG van de Commissie ⁽²⁾, en met name op artikel 47,

Overwegende hetgeen volgt:

- (1) Alle in de Gemeenschap vervaardigde of ingevoerde geneesmiddelen voor menselijk gebruik, met inbegrip van voor uitvoer bestemde geneesmiddelen, moeten worden vervaardigd overeenkomstig de beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken voor het vervaardigen ervan.
- (2) Die beginselen en richtsnoeren zijn uiteengezet in Richtlijn 91/356/EEG 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 ⁽³⁾.
- (3) Krachtens artikel 13, lid 3, van Richtlijn 2001/20/EG van het Europees Parlement en de Raad van 4 april 2001 betreffende de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen van de lidstaten inzake de toepassing van goede klinische praktijken bij de uitvoering van klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik ⁽⁴⁾ moeten gedetailleerde gegevens betreffende de elementen die moeten meewegen bij de evaluatie van geneesmiddelen voor onderzoek voor menselijk gebruik met het oog op vrijgifte ervan binnen de Gemeenschap in richtsnoeren voor goede fabricagepraktijken worden opgenomen.
- (4) Daarom moeten de bepalingen van Richtlijn 91/356/EEG zodanig worden uitgebreid en aangepast dat zij de goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen voor onderzoek omvatten.
- (5) Omdat de meeste artikelen van Richtlijn 91/356/EEG moeten worden aangepast, dient die richtlijn ter wille van de duidelijkheid te worden vervangen.
- (6) Om de naleving van de beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen te waarborgen, moeten gedetailleerde bepalingen inzake de inspecties door de bevoegde autoriteiten en inzake bepaalde verplichtingen van de fabrikant worden vastgesteld.

- (7) Elke fabrikant moet op zijn vervaardigingshandelingen een doeltreffend kwaliteitsbewakingssysteem toepassen, waarvoor een systeem voor farmaceutische kwaliteitsborging nodig is.
- (8) Er moeten beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen worden vastgesteld ten aanzien van kwaliteitsbewaking, personeel, gebouwen en apparatuur, documentatie, productie, kwaliteitscontrole, uitbesteding, klachten en het terugroepen van producten en zelfinspectie.
- (9) Om de bij klinische proeven betrokken mensen te beschermen en te waarborgen dat geneesmiddelen voor onderzoek kunnen worden getraceerd, zijn specifieke bepalingen inzake de etikettering van die geneesmiddelen noodzakelijk.
- (10) De in deze richtlijn vervatte maatregelen zijn in overeenstemming met het advies van het Permanent Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik dat is opgericht bij artikel 121 van Richtlijn 2001/83/EG,

HEEFT DE VOLGENDE RICHTLIJN VASTGESTELD:

*Artikel 1***Werkingsfeer**

In deze richtlijn worden de beginselen en richtsnoeren vastgesteld inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen voor menselijk gebruik, voor de vervaardiging waarvan een vergunning bedoeld in artikel 40 van Richtlijn 2001/83/EG vereist is, en voor geneesmiddelen voor onderzoek voor menselijk gebruik, voor de vervaardiging waarvan een vergunning bedoeld in artikel 13 van Richtlijn 2001/20/EG vereist is.

*Artikel 2***Definities**

In deze richtlijn wordt verstaan onder:

1. „geneesmiddel”: elk product gedefinieerd in artikel 1, punt 2, van Richtlijn 2001/83/EG;
2. „geneesmiddel voor onderzoek”: elk product gedefinieerd in artikel 2, onder d), van Richtlijn 2001/20/EG;
3. „fabrikant”: elke persoon die werkzaamheden uitoefent waarvoor een vergunning bedoeld in artikel 40, leden 1 en 3, van Richtlijn 2001/83/EG of een vergunning bedoeld in artikel 13, lid 1, van Richtlijn 2001/20/EG vereist is;

⁽¹⁾ PB L 311 van 28.11.2001, blz. 67.⁽²⁾ PB L 159 van 27.6.2003, blz. 46.⁽³⁾ PB L 193 van 17.7.1991, blz. 30.⁽⁴⁾ PB L 121 van 1.5.2001, blz. 34.

4. „bevoegd persoon”: de persoon bedoeld in artikel 48 van Richtlijn 2001/83/EG of in artikel 13, lid 2, van Richtlijn 2001/20/EG;
5. „farmaceutische kwaliteitsborging”: het geheel van regelingen die tot doel hebben te waarborgen dat geneesmiddelen of geneesmiddelen voor onderzoek de voor het gebruik waarvoor zij zijn bestemd vereiste kwaliteit bezitten;
6. „goede praktijken bij het vervaardigen”: het aspect van de kwaliteitsborging dat garandeert dat geneesmiddelen steeds volgens de aan het gebruik waarvoor zij zijn bestemd aangepaste kwaliteitsnormen worden vervaardigd en gecontroleerd;
7. „blinderen”: het bewust verbergen van de identiteit van een geneesmiddel voor onderzoek overeenkomstig de aanwijzingen van de opdrachtgever;
8. „blinding opheffen”: het bekendmaken van de identiteit van een geblindeerd geneesmiddel.

Artikel 3

Inspecties

1. De lidstaten waarborgen door middel van de herhaalde inspecties bedoeld in artikel 111, lid 1, van Richtlijn 2001/83/EG en door middel van de inspecties bedoeld in artikel 15, lid 1, van Richtlijn 2001/20/EG, dat de fabrikanten de bij deze richtlijn vastgestelde beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen naleven. De lidstaten houden tevens rekening met de door de Commissie gepubliceerde verzameling van communautaire procedures voor inspecties en voor de uitwisseling van informatie.
2. Voor de uitlegging van de beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen houden de fabrikanten en de bevoegde autoriteiten rekening met de gedetailleerde richtsnoeren bedoeld in artikel 47, tweede alinea, van Richtlijn 2001/83/EG, die door de Commissie zijn bekendgemaakt in de „Gids inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen en geneesmiddelen voor onderzoek”.

Artikel 4

Naleving van de goede praktijken bij het vervaardigen

1. De fabrikant zorgt ervoor dat de vervaardigingshandelingen geschieden overeenkomstig de goede praktijken bij het vervaardigen en de vervaardigingsvergunning. Deze bepaling geldt ook voor geneesmiddelen die uitsluitend voor de uitvoer zijn bestemd.
2. Indien geneesmiddelen en geneesmiddelen voor onderzoek uit derde landen worden ingevoerd, zorgt de importeur ervoor dat deze zijn vervaardigd volgens normen die ten minste gelijkwaardig zijn aan de normen voor goede praktijken bij het vervaardigen die in de Gemeenschap zijn vastgesteld.

Bovendien zorgt de importeur van geneesmiddelen ervoor dat deze geneesmiddelen door daarvoor bevoegde fabrikanten zijn vervaardigd. De importeur van geneesmiddelen voor onderzoek

zorgt ervoor dat deze geneesmiddelen door bij de bevoegde autoriteiten aangemelde en door hen voor dat doeleinde aanvaarde fabrikanten zijn vervaardigd.

Artikel 5

Naleving van de vergunning voor het in de handel brengen

1. De fabrikant zorgt ervoor dat alle vervaardigingshandelingen voor geneesmiddelen die onder een vergunning voor het in de handel brengen vallen, worden uitgevoerd overeenkomstig de informatie die in de door de bevoegde autoriteiten aanvaarde aanvraag van de vergunning voor het in de handel brengen is vermeld.

In het geval van geneesmiddelen voor onderzoek zorgt de fabrikant ervoor dat alle vervaardigingshandelingen worden uitgevoerd overeenkomstig de informatie die de opdrachtgever uit hoofde van artikel 9, lid 2, van Richtlijn 2001/20/EG heeft verstrekt en die door de bevoegde autoriteiten is aanvaard.

2. De fabrikant evalueert regelmatig zijn vervaardigingsmethoden in het licht van de vooruitgang van de wetenschap en de techniek en de ontwikkeling van het geneesmiddel voor onderzoek.

Wanneer een wijziging van het dossier van de vergunning voor het in de handel brengen of een wijziging van het in artikel 9, lid 2, van Richtlijn 2001/20/EG bedoelde verzoek noodzakelijk is, wordt het verzoek tot wijziging bij de bevoegde autoriteiten ingediend.

Artikel 6

Systeem voor kwaliteitsborging

De fabrikant zet een doeltreffend systeem voor farmaceutische kwaliteitsborging op en legt dit ten uitvoer, waarbij de verantwoordelijke personen en het personeel van de verschillende afdelingen actief worden betrokken.

Artikel 7

Personeel

1. Op elke vervaardigingslocatie moet de fabrikant over een voldoende aantal bevoegde en toereikend gekwalificeerde personeelsleden beschikken om aan de doelstelling van farmaceutische kwaliteitsborging te kunnen voldoen.
2. De plichten van het leidinggevende en toezichhoudende personeel, met inbegrip van de bevoegde persoon of personen die voor de uitvoering van de goede praktijken bij het vervaardigen verantwoordelijk zijn, worden nauwkeurig omschreven in de taakomschrijvingen. De hiërarchische verhoudingen van dit personeel worden in een organisatieschema vastgelegd. De organisatieschema's en taakomschrijvingen worden overeenkomstig de interne procedures van de fabrikant goedgekeurd.
3. Het in lid 2 bedoelde personeel dient over voldoende bevoegdheden te beschikken om zijn verantwoordelijkheid naar behoren te kunnen uitoefenen.

4. Het personeel ontvangt een basisopleiding en voortdurende bijscholing, waarvan de doeltreffendheid wordt gecontroleerd, in het bijzonder in de theoretische en de praktische aspecten van de begrippen kwaliteitsborging en goede praktijken bij het vervaardigen en, in voorkomend geval, in de bijzondere eisen voor het vervaardigen van geneesmiddelen voor onderzoek.

5. Er worden bedrijfshygiënische programma's opgesteld die op de uit te voeren werkzaamheden zijn afgestemd, en deze worden in acht genomen. Deze programma's omvatten in het bijzonder procedures met betrekking tot de gezondheid, de hygiënische praktijk en de kleding van het personeel.

Artikel 8

Lokalen en apparatuur

1. De lokalen en de apparatuur moeten zodanig worden geplaatst, ontworpen, gebouwd, ingericht en onderhouden dat de beoogde werkzaamheden op passende wijze kunnen worden uitgevoerd.

2. De lokalen en de apparatuur moeten zodanig worden gebouwd, ontworpen en gebruikt dat het risico van fouten zo veel mogelijk wordt beperkt en schoonmaak- en onderhoudswerkzaamheden doeltreffend kunnen gebeuren, teneinde besmetting, kruisbesmetting en, in het algemeen, alle nadelige gevolgen voor de kwaliteit van het product te voorkomen.

3. De lokalen en apparatuur die worden gebruikt voor vervaardigingshandelingen die voor de kwaliteit van de producten van wezenlijk belang zijn, moeten aan passende kwalificaties voldoen en aan passende controles worden onderworpen.

Artikel 9

Documentatie

1. De fabrikant moet een documentatiesysteem opzetten en bijhouden op basis van specificaties, voorschriften voor samenstelling, bereidings- en verpakkingsvoorschriften, procedures en protocollen voor alle uitgevoerde vervaardigingshandelingen. De documenten moeten duidelijk en foutloos zijn en moeten worden bijgewerkt. Er moeten van tevoren uitgewerkte procedures voor de algemene vervaardigingshandelingen en de omstandigheden daarvoor, alsmede specifieke documenten voor de vervaardiging van elke afzonderlijke partij beschikbaar worden gehouden. Met behulp van deze documenten moeten het ontstaansverloop van elke partij en de wijzigingen die tijdens de ontwikkeling van een geneesmiddel voor onderzoek zijn aangebracht, kunnen worden nagegaan.

De documentatie die op een partij van een geneesmiddel betrekking heeft, wordt gedurende ten minste één jaar na de vervaldatum van de partij of, indien dat langer is, gedurende ten minste vijf jaar na de in artikel 51, lid 3, van Richtlijn 2001/83/EEG bedoelde verklaring bewaard.

De documentatie die op een partij van een geneesmiddel voor onderzoek betrekking heeft, wordt gedurende ten minste vijf jaar na de voltooiing of formele beëindiging van de laatste klinische proef waarvoor de partij is gebruikt, bewaard. De opdrachtgever of, indien verschillend, de houder van de vergun-

ning voor het in de handel brengen is ervoor verantwoordelijk dat de gegevens worden bewaard zoals vereist is voor de vergunning voor het in de handel brengen overeenkomstig bijlage I bij Richtlijn 2001/83/EG, indien dit voor een volgende vergunning voor het in de handel brengen vereist is.

2. Wanneer in plaats van schriftelijke stukken elektronische, fotografische of andere gegevensverwerkingssystemen worden gebruikt, moet de fabrikant het systeem eerst valideren, door aan te tonen dat de gegevens gedurende de voorziene opslagperiode naar behoren kunnen worden opgeslagen. De in deze systemen opgeslagen gegevens moeten in leesbare vorm gemakkelijk ter beschikking kunnen worden gesteld en worden aan de bevoegde autoriteiten op verzoek verstrekt. Elektronisch bewaarde gegevens worden tegen verlies of beschadiging beschermd, zoals door het maken van een duplicaat of door het overbrengen op een ander bewaarsysteem, en er worden controlesporen bijgehouden.

Artikel 10

Productie

1. De onderscheiden productiehandelingen worden uitgevoerd volgens tevoren opgestelde instructies en procedures overeenkomstig de goede praktijken voor het vervaardigen. Er moeten voldoende en adequate middelen beschikbaar zijn om tijdens de vervaardiging de controles te kunnen uitvoeren. Alle afwijkingen van het procédé en gebreken van producten worden gedocumenteerd en grondig onderzocht.

2. Er worden passende technische of organisatorische maatregelen genomen om kruisbesmetting en verwisselingen te voorkomen. Bij geneesmiddelen voor onderzoek wordt bijzondere aandacht besteed aan de behandeling van de producten tijdens en na het eventuele blinderen.

3. Bij geneesmiddelen wordt elke nieuwe vervaardiging of ingrijpende wijziging in het vervaardigingsprocédé van het geneesmiddel gevalideerd. De kritische fasen van de vervaardigingsprocédés worden regelmatig opnieuw gevalideerd.

4. Bij geneesmiddelen voor onderzoek wordt het vervaardigingsprocédé, voorzover dit passend is gezien de fase van productontwikkeling, volledig gevalideerd. In elk geval worden de kritieke fasen van het procédé, zoals sterilisatie, gevalideerd. Alle fasen van het ontwerp en de ontwikkeling van het vervaardigingsprocédé worden volledig gedocumenteerd.

Artikel 11

Kwaliteitscontrole

1. De fabrikant moet een systeem voor kwaliteitscontrole opzetten en handhaven, dat onder leiding staat van een persoon met de vereiste kwalificaties, die onafhankelijk van de productie is.

Deze persoon moet beschikken over of toegang hebben tot een of meer laboratoria voor kwaliteitscontrole, die van passend personeel zijn voorzien en toereikend zijn uitgerust om de noodzakelijke onderzoeken en controles op de grondstoffen en verpakkingsmaterialen, alsook de controles op de tussen- en eindproducten te kunnen uitvoeren.

2. Voor geneesmiddelen, met inbegrip van geneesmiddelen die uit derde landen zijn ingevoerd, kan gebruik worden gemaakt van contractlaboratoria indien dat overeenkomstig artikel 12 van deze richtlijn en artikel 20, onder b), van Richtlijn 2001/83/EG is toegestaan.

Voor geneesmiddelen voor onderzoek zorgt de opdrachtgever ervoor dat het contractlaboratorium voldoet aan de inhoud van het in artikel 9, lid 2, van Richtlijn 2001/20/EG bedoelde verzoek, zoals aanvaard door de bevoegde autoriteit. Wanneer de producten uit derde landen zijn ingevoerd, is analytische controle niet verplicht.

3. Bij de laatste controle van het eindproduct, voordat dit voor verkoop, distributie of gebruik bij klinische proeven wordt afgeleverd, wordt in het systeem voor kwaliteitscontrole behalve met de analyseresultaten ook rekening gehouden met belangrijke gegevens, zoals de omstandigheden tijdens de productie en de uitkomsten van tijdens de bereiding uitgevoerde controles, worden de vervaardigingsdocumenten bestudeerd en wordt nagegaan of het product, met inbegrip van het uiteindelijk verpakte product, aan de specificaties voldoet.

4. Van een geneesmiddel worden van elke partij eindproducten tot ten minste één jaar na de vervaldatum monsters bewaard.

Van een geneesmiddel voor onderzoek worden van elke partij van de onverpakte hoeveelheid bereide producten en van belangrijke verpakkingselementen die voor elke partij eindproducten zijn gebruikt, tot ten minste twee jaar na de formele beëindiging van de laatste klinische proef waarvoor de partij is gebruikt of, indien dat langer is, tot ten minste twee jaar na de voltooiing, voldoende monsters bewaard.

Behalve wanneer de wetgeving van de lidstaat waar de vervaardiging plaatsvindt een langere bewaring voorschrijft, worden tot ten minste twee jaar nadat het eindproduct is vrijgegeven monsters bewaard van de bij het vervaardigingsprocédé gebruikte grondstoffen, met uitzondering van oplosmiddelen, gassen en water. Die periode kan korter zijn indien in de desbetreffende specificatie een kortere houdbaarheidsperiode voor de stof is vermeld. Al deze monsters moeten ter beschikking van de bevoegde autoriteiten worden gehouden.

Voor de bemonstering en bewaring van grondstoffen en bepaalde producten die afzonderlijk of in kleine hoeveelheden worden bereid of waarvan de opslag speciale moeilijkheden kan opleveren, kunnen andere voorwaarden met de bevoegde autoriteit worden overeengekomen.

Artikel 12

Uitbesteding

1. Voor elke vervaardigingshandeling of daarmee verband houdende handeling die wordt uitbesteed, wordt een schriftelijke overeenkomst opgesteld.

2. In de overeenkomst worden de verantwoordelijkheden van elke partij duidelijk aangegeven; in het bijzonder wordt beschreven welke goede praktijken bij het vervaardigen de opdrachtnemer moet naleven en op welke wijze de bevoegde persoon die voor het certificeren van elke partij verantwoordelijk is, zijn taken moet vervullen.

3. De opdrachtnemer mag zonder schriftelijke toestemming van de uitbesteder geen werk dat hem krachtens de overeenkomst is toevertrouwd, ter uitvoering aan derden uitbesteden.

4. De opdrachtnemer handelt in overeenstemming met de beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen en onderwerpt zich aan inspecties door de bevoegde autoriteiten krachtens artikel 111 van Richtlijn 2001/83/EG en artikel 15 van Richtlijn 2001/20/EG.

Artikel 13

Klachten, terugroepen van geneesmiddelen en opheffen van blindering in noodgevallen

1. Bij geneesmiddelen zet de fabrikant een systeem op voor het registreren en beoordelen van klachten, alsmede een doeltreffend systeem om de geneesmiddelen in het distributienet op elk ogenblik snel te kunnen terugroepen. De fabrikant registreert en onderzoekt alle klachten over gebreken. De fabrikant stelt de bevoegde autoriteit in kennis van elk gebrek dat het terugroepen of een buitengewone beperking van de levering tot gevolg zou kunnen hebben en geeft, voorzover mogelijk, ook de landen van bestemming aan.

Het terugroepen van geneesmiddelen geschiedt overeenkomstig de in artikel 123 van Richtlijn 2001/83/EG bedoelde voorschriften.

2. Bij geneesmiddelen voor onderzoek zet de fabrikant in samenwerking met de opdrachtgever een systeem op voor het registreren en beoordelen van klachten, alsmede een doeltreffend systeem om de geneesmiddelen voor onderzoek die zich reeds in het distributienet bevinden op elk ogenblik snel te kunnen terugroepen. De fabrikant registreert en onderzoekt alle klachten over gebreken en stelt de bevoegde autoriteit in kennis van elk gebrek dat het terugroepen of een buitengewone beperking van de levering van de geneesmiddelen tot gevolg zou kunnen hebben.

In het geval van geneesmiddelen voor onderzoek worden alle locaties waar de proeven plaatsvinden vermeld en voorzover mogelijk ook de landen van bestemming aangegeven.

In het geval van een geneesmiddel voor onderzoek waarvoor een vergunning voor het in de handel brengen is verleend, stelt de fabrikant van het geneesmiddel voor onderzoek in samenwerking met de opdrachtgever de houder van de vergunning voor het in de handel brengen in kennis van elk gebrek dat met het toegelaten geneesmiddel verband zou kunnen houden.

3. De opdrachtgever voert een procedure uit om de blindering van geneesmiddelen snel te kunnen opheffen, indien dat noodzakelijk is om de geneesmiddelen snel te kunnen terugroepen, zoals bedoeld in lid 2. De opdrachtgever waarborgt dat de procedure zodanig is dat de identiteit van het geblindeerde geneesmiddel uitsluitend bekend wordt, indien dit noodzakelijk is.

Artikel 14

Zelfinspectie

De fabrikant voert regelmatig zelfinspecties uit als onderdeel van het systeem voor kwaliteitsborging om de toepassing en naleving van de goede praktijken bij het vervaardigen te controleren en om eventueel noodzakelijke corrigerende maatregelen voor te stellen. Deze zelfinspecties en eventuele daarna genomen corrigerende maatregelen worden vastgelegd.

*Artikel 15***Etikettering**

Bij geneesmiddelen voor onderzoek moet de etikettering zodanig zijn, dat de proefpersoon wordt beschermd, de traceerbaarheid wordt gewaarborgd, het product en de proef kunnen worden geïdentificeerd en een juist gebruik van het geneesmiddel voor onderzoek wordt vergemakkelijkt.

*Artikel 16***Intrekking van Richtlijn 91/356/EEG**

Richtlijn 91/356/EEG wordt ingetrokken.

Verwijzingen naar de ingetrokken richtlijn gelden als verwijzingen naar de onderhavige richtlijn.

*Artikel 17***Omzetting**

1. De lidstaten doen de nodige wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen in werking treden om uiterlijk op 30 april 2004 aan deze richtlijn te voldoen. Zij delen de Commissie de tekst van die bepalingen onverwijld mede, alsmede een transponeringstabel ter weergave van het verband tussen die bepalingen en deze richtlijn.

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

2. De lidstaten delen de Commissie de tekst van de belangrijkste bepalingen van intern recht mede die zij op het onder deze richtlijn vallende gebied vaststellen.

*Artikel 18***Inwerkingtreding**

Deze richtlijn treedt in werking op de twintigste dag volgende op die van haar bekendmaking in het *Publicatieblad van de Europese Unie*.

*Artikel 19***Adressaten**

Deze richtlijn is gericht tot de lidstaten.

Gedaan te Brussel, 8 oktober 2003.

Voor de Commissie

Erkki LIIKANEN

Lid van de Commissie