

II

(Niet-wetgevingshandelingen)

VERORDENINGEN

GEDELEGEERDE VERORDENING (EU) Nr. 1252/2014 VAN DE COMMISSIE

van 28 mei 2014

tot aanvulling van Richtlijn 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad betreffende de beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij de fabricage van werkzame stoffen voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik

(Voor de EER relevante tekst)

DE EUROPESE COMMISSIE,

Gezien het Verdrag betreffende de werking van de Europese Unie,

Gezien 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⁾, en met name artikel 47, derde alinea,

Overwegende hetgeen volgt:

- (1) Alle in de Unie vervaardigde werkzame stoffen, inclusief werkzame stoffen die bestemd zijn voor uitvoer, moeten worden vervaardigd overeenkomstig de beginselen en richtsnoeren inzake goede fabricagepraktijken voor werkzame stoffen die momenteel zijn vastgelegd in de door de Commissie gepubliceerde technische richtsnoeren inzake de fabricage van werkzame stoffen. De beginselen en richtsnoeren inzake goede fabricagepraktijken voor werkzame stoffen moeten worden vastgelegd in een juridisch bindend document.
- (2) Om het gebruik van geharmoniseerde normen op wereldniveau te bevorderen, moeten de beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij de fabricage van werkzame stoffen worden vastgesteld in overeenstemming met de richtsnoeren inzake werkzame stoffen die zijn opgesteld door de Internationale Conferentie voor harmonisatie van de technische voorschriften voor de registratie van geneesmiddelen voor menselijk gebruik.
- (3) Er moeten beginselen en richtsnoeren inzake goede fabricagepraktijken worden vastgesteld voor alle kwesties, verrichtingen en processen die een bepalende invloed hebben op de kwaliteit van werkzame stoffen, zoals kwaliteitsbeheer, personeel, gebouwen en apparatuur, documentatie, materiaalbeheer, productie, kwaliteitscontroles tijdens het productieproces, verpakking, etikettering, laboratoriumcontroles, terugzending, klachten en terugroepacties, uitbesteding en herverpakking. Om de naleving van die beginselen en richtsnoeren te garanderen moet van de fabrikanten van werkzame stoffen gevraagd worden dat zij een doeltreffend systeem voor het beheer van de kwaliteit van die stoffen opzetten en toepassen.
- (4) Onhygiënische werkomstandigheden en personeel dat in de fabricageruimte ongeschikte kledij draagt of potentieel verontreinigende activiteiten verricht, kunnen de kwaliteit van de werkzame stof schaden. Dit moet worden voorkomen door op de fabricageverrichtingen afgestemde hygiëne- en gezondheidsmaatregelen toe te passen. Die maatregelen moeten deel uitmaken van het systeem voor kwaliteitsbeheer dat de fabrikant van de werkzame stof heeft opgezet.
- (5) Om ervoor te zorgen dat de werkzame stof van een voldoende hoge kwaliteit is, moet de kans op verontreiniging en kruisbesmetting zo laag mogelijk gehouden worden door het gebruik van speciaal ontworpen voorzieningen, productieprocessen en recipiënten alsook passende besmettingscontroles verplicht te stellen.

⁽¹⁾ PBL 311 van 28.11.2001, blz. 67.

- (6) Het is van bijzonder belang kruisbesmetting te voorkomen bij de productie van werkzame stoffen die schadelijk zijn voor de menselijke gezondheid. De verontreiniging van andere producten met sterk sensibiliserende werkzame stoffen zou een ernstige bedreiging voor de volksgezondheid kunnen vormen, aangezien blootstelling aan die stoffen heel vaak tot het optreden van overgevoeligheid en allergische reacties leidt. Om die reden mag de fabricage van die werkzame stoffen uitsluitend in afzonderlijke productieruimten plaatsvinden. Het gebruik van afzonderlijke productieruimten kan ook noodzakelijk zijn voor de productie van werkzame stoffen die wegens hun kracht of hun besmettelijke of giftige aard potentieel schadelijk zijn voor de menselijke gezondheid. Voor die stoffen moet de fabrikant een beoordeling uitvoeren van de risico's voor de menselijke gezondheid en van de noodzaak van afzonderlijke productieruimten.
- (7) Om de opsporing, identificatie en oplossing van mogelijke kwaliteitsproblemen te vereenvoudigen en om na te gaan of de goede fabricagepraktijken worden toegepast, moet de fabrikant een gedetailleerd schriftelijk register bijhouden van alle processen die hij uitvoert met betrekking tot de fabricage van werkzame stoffen, en van alle afwijkingen van die processen.
- (8) Om te garanderen dat geneesmiddelen aan de gepaste normen inzake kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid voldoen en ter bescherming van de volksgezondheid moeten fabrikanten van een werkzame stof wijzigingen die de kwaliteit van de werkzame stof kunnen beïnvloeden, onverwijld melden aan de geneesmiddelenfabrikanten die de werkzame stof gebruiken.
- (9) Om kwaliteitgerelateerde problemen snel te kunnen aanpakken en werkzame stoffen die niet voldoen aan de normen inzake kwaliteit of een ernstige bedreiging vormen voor de volksgezondheid, snel uit de handel te kunnen halen, moeten er passende procedures bestaan voor de registratie en het onderzoek van kwaliteitgerelateerde klachten en voor terugroepacties.
- (10) Wanneer de fabrikant van een werkzame stof een deel van de fabricage ervan aan een andere partij toevertrouwt, is het belangrijk de verantwoordelijkheden van die andere partij met betrekking tot de naleving van de goede fabricagepraktijken en kwaliteitsmaatregelen schriftelijk te verduidelijken.
- (11) Goede fabricagepraktijken moeten ook worden toegepast bij het proces van herverpakking en hernieuwde etikettering om te vermijden dat werkzame stoffen tijdens het proces onjuist geëtiketteerd of verontreinigd worden,

HEEFT DE VOLGENDE VERORDENING VASTGESTELD:

Artikel 1

Toepassingsgebied

In deze verordening worden de beginselen en richtsnoeren vastgelegd inzake goede praktijken bij de fabricage van werkzame stoffen voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik, inclusief werkzame stoffen die bestemd zijn voor uitvoer.

Artikel 2

Definities

Voor de toepassing van deze verordening wordt verstaan onder:

1. „fabricage”: elke gehele of gedeeltelijke verrichting van ontvangst van materialen, fabricage, verpakking, herverpakking, etikettering, hernieuwde etikettering, kwaliteitscontrole of het in omloop brengen van werkzame stoffen, en de daarmee samenhangende controles;
2. „uitgangstof”: elke stof waaruit een werkzame stof wordt vervaardigd of onttrokken;
3. „tussenproduct”: een stof die wordt verkregen tijdens de fabricage van een werkzame stof en die voor verdere verwerking is bestemd;
4. „grondstof”: elke stof, elk reagens of elk oplosmiddel die/dat bestemd is voor gebruik bij de fabricage van een werkzame stof en waaruit de werkzame stof niet rechtstreeks wordt vervaardigd of onttrokken.

*Artikel 3***Kwaliteitsbeheer**

1. Door de fabrikant van werkzame stoffen („de fabrikant”) wordt een doeltreffend systeem opgezet, gedocumenteerd en gehanteerd voor het beheer van de kwaliteit van die stoffen tijdens de door hem uitgevoerde fabricageverrichtingen (het „fabricageproces”). Zowel de bedrijfsleiding als het productiepersoneel is actief bij dat systeem betrokken.

Het systeem zorgt ervoor dat de werkzame stoffen voldoen aan de specificaties inzake de kwaliteit en zuiverheid ervan die zijn vastgesteld overeenkomstig artikel 12, lid 1.

Het systeem omvat eveneens het beheer van kwaliteitsrisico's.

2. De fabrikant wijst een kwaliteitseenheid aan die onafhankelijk is van de productie-eenheid en verantwoordelijk is voor kwaliteitsborging en kwaliteitscontrole.
3. De fabrikant zorgt voor regelmatige interne controles en follow-up van de bevindingen.

*Artikel 4***Personeel**

1. De fabrikant zorgt voor voldoende personeelsleden die via onderwijs, opleiding of ervaring de nodige kwalificaties hebben verworven voor de uitvoering van en het toezicht op de fabricage van werkzame stoffen.

2. Het personeel zorgt voor een goede sanitaire toestand en hygiëne in de fabricageruimte. De personeelsleden betreden de fabricageruimte niet als zij:

- a) aan een besmettelijke ziekte lijden of op blootgestelde lichaamsoppervlakken open letsels of andere huidaandoeningen vertonen die de kwaliteit en zuiverheid van de werkzame stof negatief zouden kunnen beïnvloeden;
- b) kledij dragen die zichtbaar vuil is, de werkzame stof niet tegen mogelijke verontreiniging door het personeel beschermt of het personeel geen bescherming biedt tegen blootstelling aan werkzame stoffen die schadelijk kunnen zijn voor de menselijke gezondheid;
- c) op het ogenblik waarop zij de fabricageruimte betreden, handelingen uitvoeren die tot verontreiniging van de werkzame stof of degradatie van de kwaliteit ervan zouden kunnen leiden.

*Artikel 5***Gebouwen en faciliteiten**

1. De bij de fabricage van werkzame stoffen gebruikte gebouwen en faciliteiten zijn gesitueerd, ontworpen en gebouwd op een manier die zich voor de geplande verrichtingen leent en schoonmaak- en onderhoudsactiviteiten vereenvoudigt, afhankelijk van het type en de fase van de fabricageactiviteiten waarvoor de gebouwen en faciliteiten worden gebruikt.

De faciliteiten en de materiaal- en personeelstromen binnen de faciliteiten zijn zodanig ontworpen dat de verschillende stoffen en materialen gescheiden blijven en onderlinge verontreiniging wordt vermeden.

2. De gebouwen worden naar behoren onderhouden, hersteld en schoongemaakt.
3. Sterk sensibiliserende werkzame stoffen worden in afzonderlijke productieruimten geproduceerd.

De fabrikant gaat na of er bij productieverrichtingen afzonderlijke productieruimten nodig zijn voor andere werkzame stoffen die wegens hun kracht of hun besmettelijke of giftige aard schadelijk kunnen zijn voor de menselijke gezondheid. Hierbij beoordeelt hij het risico van die werkzame stoffen voor de menselijke gezondheid, rekening houdend met de kracht, giftigheid en besmettelijkheid van de werkzame stof en met de bestaande risicobeperkingsprocedures. De beoordeling wordt schriftelijk gedocumenteerd.

Als uit de beoordeling blijkt dat de menselijke gezondheid mogelijk kan worden geschaad, wordt de werkzame stof in aparte productieruimten geproduceerd.

*Artikel 6***Apparatuur**

1. Het ontwerp, de afmetingen en de plaatsing van apparatuur die wordt gebruikt bij de fabricage van werkzame stoffen, zijn afgestemd op het beoogde gebruik, de reiniging, het onderhoud en eventueel de desinfectie ervan.

De apparatuur wordt zodanig gebouwd en gebruikt dat oppervlakken die in contact komen met grondstoffen, uitgangsstoffen, tussenproducten of werkzame stoffen, de kwaliteit van de grondstoffen, uitgangsstoffen, tussenproducten of werkzame stoffen niet op zulke wijze beïnvloeden dat deze niet langer voldoen aan de overeenkomstig artikel 12, lid 1, vastgestelde specificaties.

2. De fabrikant stelt schriftelijke procedures op voor het schoonmaken van de apparatuur en de daaropvolgende controle van de geschiktheid van de apparatuur voor gebruik in het fabricageproces.

3. Controle-, weeg-, meet-, monitoring- en testapparatuur die van essentieel belang is voor de waarborging van de kwaliteit van de werkzame stof, moet conform schriftelijke procedures en volgens een vast schema worden geïjkt.

*Artikel 7***Documentatie en registers**

1. Door de fabrikant worden een documentatiesysteem en schriftelijke procedures met betrekking tot het fabricageproces opgezet en onderhouden.

Alle documenten met betrekking tot het fabricageproces worden overeenkomstig schriftelijke procedures opgesteld, herzien, goedgekeurd en verdeeld.

De fabrikant houdt registers bij van ten minste de volgende elementen met betrekking tot het fabricageproces:

- 1) de reiniging en het gebruik van apparatuur;
- 2) de herkomst van grondstoffen, uitgangsstoffen en tussenproducten;
- 3) de controles van grondstoffen, uitgangsstoffen en tussenproducten;
- 4) het gebruik van grondstoffen, uitgangsstoffen en tussenproducten;
- 5) de etikettering van de werkzame stoffen en van het verpakkingsmateriaal;
- 6) de voornaamste productie-instructies;
- 7) de productie en controle van partijen;
- 8) laboratoriumcontroles.

De afgifte, herziening, vervanging en intrekking van documenten met betrekking tot het fabricageproces worden gecontroleerd en herzieningen, vervangingen en intrekkingen van deze documenten worden geregistreerd.

2. Alle kwaliteitgerelateerde activiteiten die tijdens het fabricageproces worden uitgevoerd, worden op het moment van uitvoering geregistreerd. Elke afwijking van de in artikel 7, lid 1, bedoelde schriftelijke procedures wordt gedocumenteerd en toegelicht. Afwijkingen die van invloed zijn op de kwaliteit van de werkzame stof of verhinderen dat de werkzame stof aan de in artikel 12, lid 1, bedoelde specificaties voldoet, worden onderzocht en het onderzoek alsook de bevindingen ervan worden gedocumenteerd.

3. Na de productie- en controleverrichtingen bewaart de fabrikant alle registers betreffende de productie en controle tot ten minste één jaar na de vervaldatum van de partij. Voor een werkzame stof waarvoor data voor hernieuwde controle zijn vastgelegd, bewaart de fabrikant de registers tot ten minste drie jaar nadat de volledige partij in de handel is gebracht.

*Artikel 8***Materiaalbeheer**

1. De fabrikant beschikt over schriftelijke procedures om de kwaliteit van het binnenkomende materiaal te waarborgen. Die procedures hebben betrekking op de:

- 1) ontvangst,
- 2) identificatie,

- 3) quarantaine,
 - 4) opslag,
 - 5) behandeling,
 - 6) bemonstering,
 - 7) beproeving,
 - 8) goedkeuring,
 - 9) afkeuring van het materiaal.
2. De fabrikant beschikt over een systeem voor de beoordeling van leveranciers van kritieke materialen.

Artikel 9

Productie en procesbewaking

1. Productie verrichtingen worden onderworpen aan controles met het oog op het toezicht op en de aanpassing van het productieproces of met als doel te verifiëren of de werkzame stof voldoet aan de in artikel 12, lid 1, bedoelde specificaties inzake kwaliteit en zuiverheid. Productie verrichtingen die van essentieel belang zijn om te garanderen dat de werkzame stof voldoet aan de in artikel 12, lid 1, bedoelde specificaties inzake kwaliteit, vinden plaats onder visueel toezicht van gekwalificeerd personeel of worden aan een gelijkwaardige controle onderworpen.
2. Grondstoffen en uitgangsstoffen worden nauwkeurig en op zodanige wijze gewogen en gemeten dat de gebruiksgeschiktheid ervan niet wordt aangetast.
3. Productie verrichtingen, inclusief verrichtingen na de zuivering van de tussenproducten of werkzame stof, gebeuren op zodanige wijze dat grondstoffen, uitgangsstoffen, tussenproducten en werkzame stoffen niet door andere materialen kunnen worden verontreinigd.

Artikel 10

Verpakking en etikettering

1. Vanaf het ogenblik waarop de werkzame stof wordt verpakt tot het ogenblik waarop zij bij de fabricage van geneesmiddelen wordt gebruikt, moet de werkzame stof door middel van een geschikt recipiënt tegen beschadiging en verontreiniging worden beschermd.
2. Er wordt controle uitgeoefend op de opslag, het drukken en het gebruik van etiketten op de verpakking van werkzame stoffen. Op de etiketten staat alle informatie vermeld die nodig is om de kwaliteit van de werkzame stof veilig te stellen.

Artikel 11

In de handel brengen

Een werkzame stof wordt pas op de markt gebracht nadat de kwaliteitseenheid de stof heeft vrijgegeven voor verkoop.

Artikel 12

Laboratoriumcontroles

1. De fabrikant stelt specificaties vast voor de kwaliteit en zuiverheid van de werkzame stoffen die hij vervaardigt en voor de bij dit proces gebruikte grondstoffen, uitgangsstoffen en tussenproducten.
2. Er worden laboratoriumtests uitgevoerd om na te gaan of aan de in lid 1 bedoelde specificaties wordt voldaan.

De fabrikant geeft voor elke partij van een werkzame stof analysecertificaten af op verzoek van:

- a) de bevoegde autoriteiten van een lidstaat;
- b) fabrikanten van werkzame stoffen aan wie de werkzame stof rechtstreeks of onrechtstreeks geleverd wordt met het oog op verdere verwerking, verpakking, herverpakking, etikettering of hernieuwde etikettering;

- c) distributeurs van en bemiddelaars in werkzame stoffen;
 - d) fabrikanten van geneesmiddelen aan wie de werkzame stof rechtstreeks of onrechtstreeks wordt geleverd.
3. De fabrikant ziet aan de hand van stabiliteitsonderzoeken toe op de stabiliteit van de werkzame stof. De uit de stabiliteitsonderzoeken afgeleide gegevens worden beoordeeld en op basis van deze beoordeling worden er data vastgesteld voor het vervallen of de hernieuwde controle van werkzame stoffen. Overeenkomstig een bemonsteringsplan dat gebaseerd is op de houdbaarheidstermijn van de werkzame stof, worden er naar behoren geïdentificeerde monsters van de werkzame stof bewaard.

Artikel 13

Validatie

De fabrikant zorgt voor het opzetten en uitvoeren van een validatiebeleid voor de processen en procedures die essentieel zijn om te garanderen dat de werkzame stof voldoet aan de overeenkomstig artikel 12, lid 1, vastgestelde kwaliteits- en zuiverheidsspecificaties.

Artikel 14

Toezicht op veranderingen

1. Alvorens veranderingen in het fabricageproces te laten plaatsvinden die gevolgen kunnen hebben voor de productie van en het toezicht op de werkzame stof, evalueert de fabrikant de mogelijke impact van die veranderingen op de kwaliteit van de werkzame stof.
2. Veranderingen in het fabricageproces met een negatieve impact op de kwaliteit van de werkzame stof worden niet uitgevoerd.
3. De fabrikant van een werkzame stof stelt de fabrikanten van geneesmiddelen aan wie hij de werkzame stof levert, onverwijld in kennis van alle veranderingen in het fabricageproces die de kwaliteit van de werkzame stof kunnen beïnvloeden.

Artikel 15

Afkeuring en terugzending

1. Partijen van werkzame stoffen en tussenproducten die niet voldoen aan de overeenkomstig artikel 12, lid 1, vastgestelde specificaties, worden afgekeurd, als zodanig geëtiketteerd en in quarantaine geplaatst.
2. Een fabrikant die afgekeurde partijen van een werkzame stof die niet aan de specificaties voldoen, herverwerkt of herbewerkt, of die grondstoffen en oplosmiddelen recupereert voor hergebruik in het fabricageproces, volgt de overeenkomstig artikel 7, lid 1, opgestelde procedures en voert passende controles uit om te garanderen dat:
 - a) de herverwerkte of herbewerkte werkzame stof voldoet aan de kwaliteitsspecificaties die zijn vastgesteld overeenkomstig artikel 12, lid 1;
 - b) de gerecupereerde grondstoffen en oplosmiddelen geschikt zijn voor het beoogde gebruik ervan in het fabricageproces.
3. Teruggezonden werkzame stoffen worden als zodanig gemerkt en in quarantaine geplaatst.

Artikel 16

Klachten en terugroepacties

1. De fabrikant registreert en onderzoekt alle kwaliteitgerelateerde klachten.
2. De fabrikant stelt procedures vast voor het terugroepen van werkzame stoffen.
3. Indien de teruggeroepen werkzame stof een ernstige bedreiging vormt voor de volksgezondheid, stelt de fabrikant de bevoegde autoriteiten hiervan onverwijld in kennis.

*Artikel 17***Contractfabricage**

1. Fabricageverrichtingen en met de fabricage verband houdende verrichtingen die namens de fabrikant van de werkzame stof door een andere partij („de contractfabrikant”) worden uitgevoerd, vormen het voorwerp van een schriftelijk contract.

Het contract bevat een duidelijke beschrijving van de verantwoordelijkheden van de contractfabrikant wat de goede praktijken inzake fabricage betreft.

2. De fabrikant van de werkzame stof ziet erop toe dat de door een contractfabrikant uitgevoerde verrichtingen in overeenstemming zijn met de goede fabricagepraktijken.

3. Fabricageverrichtingen en met de fabricage verband houdende verrichtingen die zijn toevertrouwd aan een contractfabrikant, mogen uitsluitend met schriftelijke toestemming van de fabrikant van de werkzame stof aan een derde partij worden uitbesteed.

*Artikel 18***Herverpakking**

Wanneer een fabrikant een werkzame stof herverpakt in een recipiënt dat qua grootte, materiaal of doorschijnendheid verschilt van de oorspronkelijke verpakking, onderwerpt hij de werkzame stof aan stabiliteitsonderzoeken en stelt hij op basis van die studies een datum vast voor het vervallen of de hernieuwde controle van de werkzame stof.

*Artikel 19***Inwerkingtreding**

Deze verordening treedt in werking op de twintigste dag na die van de bekendmaking ervan in het *Publicatieblad van de Europese Unie*.

Zij is van toepassing vanaf 25 mei 2015.

Deze verordening is verbindend in al haar onderdelen en is rechtstreeks toepasselijk in elke lidstaat.

Gedaan te Brussel, 28 mei 2014.

Voor de Commissie
De voorzitter
José Manuel BARROSO