

RICHTLIJN VAN DE COMMISSIE

van 23 juli 1991

tot vastlegging van beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik

(91/412/EEG)

DE COMMISSIE VAN DE EUROPESE GEMEENSCHAPPEN,

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

Gelet op Richtlijn 81/851/EEG van de Raad van 28 september 1981 betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgevingen der Lid-Staten inzake geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik ⁽¹⁾, laatstelijk gewijzigd bij Richtlijn 90/676/EEG ⁽²⁾, en met name op artikel 27 bis daarvan,Gelet op Richtlijn 90/677/EEG van de Raad van 13 december 1990 tot uitbreiding van de werkingssfeer van Richtlijn 81/851/EEG betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgevingen der Lid-Staten inzake geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, en houdende aanvullende bepalingen voor immunologische geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik ⁽³⁾,

Overwegende dat alle in de Gemeenschap vervaardigde of ingevoerde geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, 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 geneesmiddelen die voor klinische proeven zijn bestemd, kunnen eisen;

Overwegende dat de in artikel 27 bis van Richtlijn 81/851/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 geneesmiddelen” 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 instanties 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 allereerst betrekking dienen te hebben op het personeel, de gebouwen en de apparatuur, de documenten, de produktie, 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 diergeneesmiddelen, ingesteld krachtens artikel 2 ter van Richtlijn 81/852/EEG van de Raad van 28 september 1981 inzake de analytische, toxicologisch-farmacologische en klinische normen en voorschriften betreffende proeven op geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik ⁽⁴⁾, laatstelijk gewijzigd bij Richtlijn 87/20/EEG ⁽⁵⁾,

HEEFT DE VOLGENDE RICHTLIJN VASTGESTELD:

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

In deze richtlijn worden de beginselen en richtsnoeren vastgelegd inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, voor welke vervaardiging overeenkomstig artikel 24 van Richtlijn 81/851/EEG een vergunning wordt vereist.

*Artikel 2*Voor de doeleinden van deze richtlijn geldt de definitie van geneesmiddelen in artikel 1, punt 2, van Richtlijn 65/65/EEG van de Raad ⁽⁶⁾, evenals de definitie van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik in artikel 1, lid 2, van Richtlijn 81/851/EEG.

Voorts wordt verstaan onder:

- „fabrikant”: de houder van de in artikel 24 van Richtlijn 81/851/EEG genoemde vergunning;
- „bevoegd persoon”: de persoon bedoeld in artikel 29 van Richtlijn 81/851/EEG;

⁽¹⁾ PB nr. L 317 van 6. 11. 1981, blz. 1.⁽²⁾ PB nr. L 373 van 31. 12. 1990, blz. 15.⁽³⁾ PB nr. L 373 van 31. 12. 1990, blz. 26.⁽⁴⁾ PB nr. L 317 van 6. 11. 1981, blz. 16.⁽⁵⁾ PB nr. L 15 van 17. 1. 1987, blz. 34.⁽⁶⁾ PB nr. 22 van 9. 2. 1965, blz. 369/65.

- „waarborg van geneesmiddelenkwaliteit”: het geheel van de regelingen die tot doel hebben te waarborgen dat geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik de voor het gebruik waarvoor zij zijn bestemd vereiste kwaliteit bezitten;
- „goede praktijken bij het vervaardigen”: het aspect van de kwaliteitswaarborg, dat garandeert dat de geneesmiddelen coherent en volgens de aan het normale gebruik ervan aangepaste kwaliteitsnormen worden vervaardigd en gecontroleerd.

Artikel 3

De Lid-Statens dienen door middel van herhaalde inspecties als bedoeld in artikel 34 van Richtlijn 81/851/EEG ervoor zorg te dragen dat de fabrikanten de 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 27 bis van Richtlijn 81/851/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 (*Publikatieblad van de Europese Gemeenschappen*, Voorchriften inzake geneesmiddelen in de Europese Gemeenschap, deel IV).

Artikel 4

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

Voor uit derde landen ingevoerde diergeneesmiddelen dienen de importeurs ervoor zorg te dragen dat deze naar behoren door erkende fabrikanten zijn vervaardigd volgens normen voor goede praktijken bij het vervaardigen die 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 aan de bevoegde instanties te worden voorgelegd.

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 de verantwoordelijkheid op zich te kunnen nemen.

4. Het personeel dient een basisopleiding te ontvangen en voortdurend te worden bijschoold in de theoretische en 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 zoveel mogelijk op het 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 30, lid 2, van Richtlijn 81/851/EEG bedoelde verklaring te worden bewaard.

2. Wanneer in plaats van schriftelijke stukken elektronische, fotografische of andere gegevensverwerkingssystemen 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 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 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 een of meer laboratoria voor de kwaliteitscontrole te beschikken,

die over voldoende personeel beschikken 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 eindproducten te kunnen uitvoeren. De inschakeling van externe laboratoria wordt toegestaan overeenkomstig artikel 12 van de onderhavige richtlijn, nadat de in artikel 10, punt 2, van Richtlijn 81/851/EEG genoemde vergunning is verleend.

3. Alvorens de eindproducten voor verkoop of distributie worden afgeleverd, dient de afdeling kwaliteitsbewaking bij de eindcontrole behalve de analysesresultaten 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 producten aan de specificaties voldoen (met inbegrip van het uiteindelijk verpakte product).

4. Monsters van iedere partij eindproducten 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 gedurende twee jaar nadat het eindproduct werd vrijgegeven, te worden bewaard, tenzij de in de desbetreffende specificatie aangegeven houdbaarheid van het eindproduct 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 34 van Richtlijn 81/851/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 voor diergeneeskundig gebruik 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 42 van Richtlijn 81/851/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 even-

tuele 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 twee jaar na de vaststelling van deze richtlijn 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, 23 juli 1991.

Voor de Commissie

Martin BANGEMANN

Vice-Voorzitter