

Eudralex

4. Kötet

Az emberi és állatgyógyászati felhasználásra szánt gyógyszerek helyes gyártási gyakorlatára vonatkozó uniós iránymutatások

16. melléklet Meghatalmazott személy (Qualified Person = QP.) által kiadott bizonylat és gyártási tétel felszabadítás

A részletes iránymutatások közzétételének jogalapja: Az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexéről szóló módosított 2001/83 / EK irányelv 47. cikke és az állatgyógyászati készítmények közösségi kódexéről szóló 2001/82 / EK irányelv 51. cikke. Ez a dokumentum útmutatást ad a gyógyszerkészítményekre vonatkozó helyes gyártási gyakorlat (GMP) alapelveinek és iránymutatásainak a 2003/94 / EK irányelvben, az emberi felhasználásra szánt gyógyszerekre és a 91/412 / EGK irányelvben az állatgyógyászati felhasználásra vonatkozóan meghatározott értelmezéséhez.

A dokumentum státusza: Felülvizsgálat

Javítás oka: A mellékletet felülvizsgálták, hogy tükrözze a gyógyszerellátási láncok globalizációját és az új minőségellenőrzési stratégiák bevezetését. A felülvizsgálatot a hamisított gyógyszerek legális ellátási láncába való belépésének megakadályozása tekintetében a 2001/83 / EK irányelv módosításáról szóló 2011/62 / EU irányelv fényében végezték el. Ez a dokumentum a következőket is tartalmazza: ICH Q8, Q9 és Q10 dokumentumokat, valamint a magyarázó dokumentumok, például adott esetben a gyártási és behozatali engedély (MIA) magyarázó dokumentuma. Szintén tisztázásra került néhány olyan terület, ahol a tagállamok értelmezése nem volt következetes.

Az érvénybeléptetés ideje: 2016. április 15.

Ez a melléklet útmutatást nyújt a meghatalmazott személy (továbbiakban: QP) általi bizonylatoláshoz és a forgalomba hozatali engedéllyel (MA) rendelkező vagy exportra szánt emberi vagy állatorvosi felhasználásra szánt gyógyszerkészítményeknek az Európai Unió (EU) térségében történő kibocsátásához. Ezen iránymutatás elvei az emberi felhasználásra szánt vizsgálati készítményekre is vonatkoznak, az Európai Bizottság által közzétett jogi rendelkezések és konkrétabb iránymutatások közötti esetleges eltérésekre is figyelemmel.

A vonatkozó jogszabályi követelményeket a módosított 2001/83/EK irányelv 51. cikke és a 2001/82/EK irányelv 55. cikke tartalmazza. Felhívjuk a figyelmet a módosított 2001/83/EK irányelv 51. cikkének (2) bekezdésében és a 2001/82/EK irányelv 55. cikkének (2) bekezdésében említett intézkedésekre, pl. Kölcsönös elismerési megállapodásokra (MRA).

Ez a melléklet nem foglalkozik a „**Hivatalos Ellenőrző Hatóság Tételfelszabadításával**”, amelyet egyes vér- és immunológiai termékekre meg lehet határozni a módosított 2001/83/EK irányelv 109., 110., 113. és 114. cikkével, valamint 2001/82/EK irányelv 81. és 82. cikkeivel összhangban. Ez a melléklet azonban vonatkozik a QP bizonylatokra és az ilyen tételek későbbi kiadására.

A termék gyártási tételének alapvető szabályait az illetékes hatóság határozza meg. E melléklet egyetlen rendelkezését sem szabad úgy tekinteni, mint amely e rendelkezéseket felülírja.

Általános elvek

A gyógyszer teljes életciklusa alatt teljesítményéért, biztonságosságáért, minőségéért és hatássóságáért a végső felelősséget a forgalomba hozatali engedély jogosultja viseli.

Azonban, a QP felelős annak biztosításáért, hogy minden egyes tételt az abban a tagállamban hatályos jogszabályoknak megfelelően gyártsanak és ellenőrizzenek, ahol a bizonylatolásra sor kerül, a forgalomba hozatali engedély és a helyes gyártási gyakorlatnak (GMP) követelményeinek megfelelően.

A termék felszabadítás a következőket foglalja magába:

- i. A gyártási tétel gyártásának és vizsgálatának ellenőrzése meghatározott kibocsátási eljárások szerint.
- ii. A késztermék minőségi bizonylata a QP által aláírva jelzi, hogy a tétel megfelel a GMP-nek és a forgalomba hozatali engedély előírásainak. Ez jelenti a termék minőségi felszabadítását.

- iii. A kész tétel átadása az értékesíthető készletbe és/vagy **exportra**, amelynek figyelembe kell vennie a QP által elvégzett tanúsítást. Ha ezt az átadást nem a tanúsítás helyén hajtják végre, akkor az intézkedéseket a helyszínek közötti írásbeli megállapodásban kell dokumentálni.

A felszabadított tétel ellenőrzésének célja különösen annak biztosítása, hogy

- i. A tételt az engedély követelményeinek megfelelően gyártsák és ellenőrizték.
- ii. A tételt a GMP alapelveinek és irányelveinek megfelelően gyártsák és ellenőrizték.
- iii. Minden egyéb vonatkozó jogi követelményt figyelembe kell venni
- iv. Abban az esetben, ha az EudraLex 4. kötetének I. részének 8. fejezetében említett minőségi hibát ki kell vizsgálni, vagy egy tételt vissza kell hívni, annak biztosítása érdekében, hogy a tanúsításban vagy a megerősítésben részt vevő QP-k és a vonatkozó nyilvántartások könnyen azonosíthatók legyenek.

1. A minőségi kiadás folyamata

1.1. A késztermék minden egyes tételéről az EU- belül egy QP-nak minőségi bizonylatot kell kiadnia, mielőtt az EU-ban értékesítésre vagy szállításra bocsátanak ki vagy exportra kerül. A bizonylatot csak a gyártó és/vagy importőr QP-ja adhatja ki, aki szerepel az MA-ban.

1.2. Minden, a tanúsításban vagy a tétel megerősítésében részt vevő QP-nek részletes ismeretekkel kell rendelkeznie azokról a lépésekről, amelyekért felelősséget vállalnak. A Meghatalmazott személyeknek biztosítani kell a folyamatos képzési lehetőséget a terméktípus, a gyártási folyamatok, a műszaki fejlődés és a GMP változásaival kapcsolatban.

1.3. A tétel gyártásának, behozatalának, tesztelésének és tárolásának különféle szakaszaiban számos helyszín részt vehet, mielőtt annak bizonylatolása megtörténik. Függetlenül attól, hogy hány telephelyen vesz részt, a késztermék bizonylatolását végző QP-nek biztosítani kell az összes szükséges lépés elvégzését az elfogadott minőségirányítási rendszerek alapján annak biztosítása érdekében, hogy a tétel megfelel-e a GMP-nek, az MA-nak és az egyéb, a tanúsítás helye szerinti tagállamban fennálló jogi kötelezettségeknek.

1.4. Az EU telephelyein végzett gyártási lépésekhez minden gyártóhelynek legalább egy QP-vel kell rendelkeznie.

- 1.4.1. Ha a telephely csak részleges gyártási műveleteket hajt végre egy tétellel kapcsolatban, akkor a telephelyi QP-nak legalább meg kell erősítenie, hogy a helyszínen által elvégzett műveleteket a GMP-vel összhangban hajtották végre, és az írásbeli megállapodás feltételeit, amelyben részletezik azokat a műveleteket, amelyekre vonatkozóan a gyártó felelős. Ha a QP felelős annak igazolásáért, hogy a műveletek megfelelnek az adott MA-nak, akkor a QP-nek hozzáférést kell biztosítani az MA releváns részleteinek eléréséhez.
- 1.4.2. A QP, aki a késztermék felszabadítását végzi, teljes felelősséget vállalhat a tétel gyártásának minden szakaszában, vagy ezt a felelősséget megoszthatja más QP-kkel, akik megerősítést adtak a tétel gyártásának és ellenőrzésének meghatározott lépéseiről. Ezek a QP-k vagy ugyanazon gyártói engedélyhez tartoznak vagy más gyártói engedélyhez.
- 1.4.3. Minden megosztott felelősséget a QP-k között pontosan meg kell határozni minden fél által formálisan elfogadott dokumentumban. Ennek a dokumentumnak részleteznie kell a felelőségeket különösképpen a deviációk hatásaira a termék GMP-nek és MA-nak való megfelelésére nézve.
- 1.5. Az EU-n kívül gyártott gyógyszerkészítmények esetében a fizikai behozatal és a tanúsítás a gyártás utolsó szakasza, amely megelőzi a tétel átadását az eladható készletre.
- 1.5.1. Az e melléklet 1. szakaszában leírt bizonylat kiadási folyamat minden olyan gyógyszerre vonatkozik, amelyeket az EU piacára vagy exportjára szándékoznak forgalomba hozni, függetlenül az ellátási lánc összetettségétől és az érintett gyártóhelyek globális elhelyezkedésétől.
- 1.5.2. Az e melléklet 1.4. Szakaszában leírt elvekkkel összhangban a kész gyógyszerkészítményt tanúsító QP figyelembe veheti a többi gyártó általi megerősítést és megoszthatja a meghatározott felelősséget más helyszíneken zajló gyártási vagy importálási műveletekkel kapcsolatban. az EU-ban, és a vonatkozó forgalomba hozatali engedélyben meghatározott egyéb gyártási engedélyek jogosultjai.
- 1.5.3. **A tétel és a minta tárolásának és szállításának körülményeit, ha azokat külön küldik el, a QP-nek figyelembe kell vennie a tétel tanúsítása előtt.**
- 1.5.4. A készterméket bizonylatoló QP felelős annak biztosításáért, hogy minden kész gyógyszerkészítményt a GMP és a MA előírásainak megfelelően gyártották. Kivéve, ha az EU és az exportáló ország között kölcsönös elismerési

megállapodás vagy hasonló megállapodás van érvényben, a QP felelős annak biztosításáért is, hogy a kész gyógyszer gyártási tétele egy teljes körű minőségi elemzésen, legalább az összes hatóanyag és minden más, a gyógyszerek minőségének biztosításához szükséges vizsgálaton vagy ellenőrzésen elvégzett mennyiségi elemzésen alapuljon, összhangban az illetékes hatóság követelményeivel.

1.5.5. Az importált termékek mintavételének teljes mértékben reprezentatívnak kell lennie a gyártási tételen. A mintákat az Unióba való megérkezést követően vagy a harmadik országbeli gyártási helyszínen lehet venni, a műszakilag indokolt megközelítésnek megfelelően, amelyet a vállalat minőségbiztosítási rendszerében dokumentálnak. A mintavétellel kapcsolatos felelősségeket a telephelyek között írásbeli megállapodásban kell meghatározni. Az EU-n kívül vett bármely mintát ugyanolyan szállítási feltételekkel mellett kell szállítani, mint az általuk képviselt tételt.

1.5.6. Amennyiben a mintavételt a harmadik országban végzik, az indoklásnak tartalmaznia kell egy hivatalos minőségi kockázatkezelési eljárást az ezzel a megközelítéssel kapcsolatos kockázatok azonosítása és kezelése érdekében. Ezt teljes mértékben dokumentálni kell, és tartalmaznia kell a következő elemet:

- i. A gyártási tevékenység ellenőrzése, beleértve a mintavételi tevékenységet a harmadik országban, valamint a tétel és a minták szállítási lépéseinek értékelése annak biztosítása érdekében, hogy a minták reprezentatívak legyenek az importált tétel tekintetében.
- ii. Átfogó tudományos tanulmány, beleértve az arra vonatkozó következtetéseket, hogy a harmadik országban vett minták a behozatal után reprezentatívak legyenek a tétel tekintetében. A tanulmánynak legalább a következőket kell tartalmaznia:
 - A mintavételi eljárás leírása a harmadik országban
 - A minta és az importált tétel szállított feltételeinek leírása
 - A harmadik országból vett és az importot követően vett minták összehasonlító analízise.
 - A mintavétel és a tétel behozatala és az adatok előállítása közötti időtartam figyelembevétele a megfelelő határértékek támogatása érdekében.

- iii. A behozatal után vett minták véletlenszerű időszakos elemzésének biztosítása a harmadik országban vett mintákra való folyamatos támaszkodás igazolására.
- iv. A nem várt eredményeket vagy határértéken kívüli eredményt ki kell vizsgálni. Ezek hatással lehetnek a harmadik országbeli gyártó telephelyén végzett mintavételezésre és be kell jelenteni a Felügyeleti Hatóságnak azon a területen, ahol a tanúsítást végzik. Az ilyes eseményt, mint lehetséges minőségi hibaként kell kezelni és az Eudralex 8. fejezete alapján ki kell vizsgálni.

1.5.7. Különböző importált késztermék-tételek származhatnak ugyanabból az ömlesztett terméktételből. A különböző késztermék-tételeket tanúsító QP-k döntéseiket az első importált kész tétel minőség-ellenőrzési tesztelésére alapozhatják, feltéve, hogy a minőség-kockázatkezelési elvek alapján dokumentálják az indoklást. Ennek figyelembe kell vennie az 1.5.6. pont rendelkezéseit a harmadik országokban vett mintákra támaszkodva. Bizonyítékokkal kell rendelkezni annak biztosítására, hogy az importált késztermék tételek összetartozását és azonosságát a következők dokumentált ellenőrzésével lehessen megállapítani:

- i. A csomagolás előtt az ömlesztett termékek tárolására vonatkozó követelmények teljesültek.
- ii. A késztermék tételt az előírt feltételek mellett tárolták és szállították
- iii. A szállítmány a raktározás és szállítás során megőrizte biztonságát, és nincs bizonyíték sérülésre
- iv. A termék pontos azonosítása megtörtént
- v. A vizsgált minták az azonos ölesztett tételből készült minden késztermék tételt reprezentálnak

1.6. A QP köteles személyesen biztosítani, hogy a következő operatív feladatok teljesülnek az áruk forgalomba hozatala vagy export céljából történő bizonylatolását megelőzően.

- i. A tanúsítás a MIA feltételei szerint megengedett.
- ii. A nemzeti jogszabályokban foglalt minden kötelezettség és előírás teljesült
- iii. A bizonylat nyilvántartába vétele vagy azzal egyenértékű dokumentumban.

1.7. Ezenkívül a QP felel a 1.7.1-1.7.21. pont biztosításáért. Ezeket a feladatokat átruházhatják a megfelelően képzett személyzete vagy harmadik felekre. Elismert

tény, hogy a Q-nak támaszkodnia kell a gyógyszer minőségbiztosítási rendszerre, és a QP-nak folyamatos bizonyossággal kell rendelkeznie, hogy ez a megbízhatóság megalapozott.

- 1.7.1. A gyógyszer gyártásával és vizsgálatával kapcsolatos valamennyi tevékenységet a GMP irányelveknek és alapelveknek megfelelően kell végezni.
- 1.7.2. A hatóanyag és a gyógyszer teljes beszállítói láncá egészen a bizonylat kibocsátásáig dokumentált és a QP rendelkezésére áll. Ennek magában kell foglalnia a gyógyszer kiindulási és csomagolóanyagainak a gyártási helyeit, valamint minden egyéb, kritikusnak tartott anyagoknak a gyártó helyeit is, amelyek kockázatot jelenthetnek a gyógyszer előállításánál. A dokumentumnak lehetőleg átfogó diagram formátumban kell lennie, amelybe beletartoznak mindkét fél, ideértve az olyan kritikus lépések alvállalkozóit is, mint az alkatrészek és az aseptikus feldolgozáshoz szükséges berendezések sterilizálása.
- 1.7.3. A gyógyszerek gyártásában és tesztelésében, valamint a hatóanyag gyártásában részt vevő helyszínek összes ellenőrzését elvégezték, és az ellenőrzési jelentések a tanúsítást végző QP rendelkezésére állnak.
- 1.7.4. A gyártás, az elemzés, és a bizonylat kibocsátásának helyszíne feleljen meg a forgalomba hozatali engedélyben leírt feltételeknek.
- 1.7.5. Minden gyártási és vizsgálati tevékenység feleljen meg a forgalomba hozatali engedélyben leírtaknak.
- 1.7.6. A gyártási tételben használt kiindulási és csomagolóanyagok az eredete és specifikáció feleljenek meg a forgalomba hozatali engedélyben leírtaknak. A beszállítói minőségbiztosítási rendszert alkalmazzanak, amelyek biztosítják, hogy csak olyan anyagot szállítsanak, amely a felhasználói követelményeknek megfelel.
- 1.7.7. Azon gyógyszerek esetében, amelyek a módosított 2001/83/EK irányelv vagy a 2001/82/EK irányelv hatálya alá esnek, a gyógyszerek hatóanyagainak a gyártása feleljen meg GMP-nek, ahol szükséges a GDP –ben leírtaknak.
- 1.7.8. A gyógyszerkészítmények gyártása során felhasznált hatóanyagok behozatalának meg kell felelni a módosított 2001/83/EK irányelv 46. cikke b, pontban foglalt követelményeknek.
- 1.7.9. A segédanyagok gyártása feleljen meg a 2001/83/EK irányelv 46. (f) cikkelyének és a GMP-vel összhangban.

- 1.7.10. Adott esetben a tételek gyártásában használt összes anyag TSE (transzmissziós szivacsos agyvelőbántalma) státusza megfelel az engedély feltételeinek.
 - 1.7.11. Minden feljegyzés hiánytalan, és a megfelelő személy jóváhagyása szükséges. Valamennyi gyártásközi és egyéb szükséges ellenőrzést végezzék el.
 - 1.7.12. Az összes gyártási és vizsgálati eljárásnál validáltnak kell lennie. A személyzet megfelelő képzésben részesüljön és megfelelő képesítéssel rendelkezzen.
 - 1.7.13. A késztermék minőség-ellenőrzésre vonatkozó vizsgálati adatai meg kell felelniük a forgalomba hozatali engedélyben leírt késztermék specifikációval, vagy ha engedélye van Real Time Release Testing programmal.
 - 1.7.14. A termék gyártásával vagy vizsgálatával kapcsolatos, a forgalomba hozatalát követő szabályozási kötelezettségvállalásokat is vegyék figyelembe. A folyamatban lévő stabilitási adatok továbbra is támasszák alá a bizonylatolást.
 - 1.7.15. A termék gyártásának vagy vizsgálatának bármilyen változását értékeljék, végezzenek el esetleg kiegészítő ellenőrzéseket.
 - 1.7.16. A bizonylatolással kapcsolatos valamennyi kivizsgálás (OOS, OOT) szükséges a bizonylatok kiadásához.
 - 1.7.17. Az adott tételre vonatkozóan ne legyenek folyamatban lévő panaszok, kivizsgálások vagy visszahívások, amely miatt a minőségi bizonylat nem adható ki.
 - 1.7.18. A szükséges technológiai szerződések érvényesek legyenek.
 - 1.7.19. Az önellenőrzési program aktív és érvényes legyen.
 - 1.7.20. A forgalmazásra és a szállításra vonatkozó megfelelő intézkedések rendelkezésre álljanak
 - 1.7.21. Az Európai Unióban forgalomba hozni kívánt az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek esetében a módosított 2001/83/EK irányelv 54. cikkének o, pontjában említett biztonsági funkciókkal kell ellátni a csomagolást, ahol lehetséges.
- 1.8. Bizonyos termékekre felszabadítására külön útmutatás vonatkozik, mint például az Eudralex 4 kötet 2. melléklete a Biológiai eredetű gyógyszerek gyártása és 3. melléklet a Radioaktív gyógyszerek gyártása.
 - 1.9. A párhuzamos import és forgalmazás esetén a már felszabadított tételre végzett újracsomagolási műveletet a tervezett piac illetékes hatóságának jóvá kell hagynia.
 - 1.9.1. Egy újracsomagolt termék bizonylatolása előtt a QP-nak igazolnia kell, hogy az átcsomagolással kapcsolatban a párhuzamos importra vonatkozó nemzeti

előírásoknak, valamint a párhuzamos forgalmazásra vonatkozó EU szabályoknak megfelelően történt.

1.9.2. A gyártási és/vagy import engedélyes QP-ja, aki a gyógyszergyártási engedély szerint felelős az újracsomagolt tétel felszabadításáért, tanúsítja, hogy az újracsomagolás az újracsomagolt termékekre vonatkozó releváns engedéllyel és a GMP-vel összhangban történt.

1.10. A QP tanúsítás rögzítése

1.10.1. A QP-nak a gyógyszerkészítmények bizonylatait az erre a célra jóváhagyott nyilvántartásba vagy azzal egyenértékű dokumentumban kell rögzíteni. A bejegyzésnek igazolnia kell, hogy minden egyes gyártási tétel megfelel a módosított 2001/83/EK irányelv 51. cikkben vagy a 2001/82/EK irányelv 55. cikkben foglalt rendelkezéseknek. A nyilvántartást a műveletek elvégzésekor naprakészen kell tartani, és az illetékes hatóság rendelkezésére kell állnia az adott tagállam rendeleteiben meghatározott ideig, de minden esetben legalább 5 évig.

1.10.2. A módosított 2001/83/K irányelv 51. cikkében említett ellenőrzési jelentés, vagy a 2001/82/EK 55. cikkében vagy ezzel egyenértékű rendszer alapján a piacra való kibocsátásra vonatkozó bizonyítékokat elérhetővé kell tenni a tagállam számára annak érdekében, hogy a másik tagállamban történő belépéskor mentesüljenek a további ellenőrzések alól.

Harmadik felek által végzett GMP értékelésekre való hagyatkozás (pl. auditok)

2. Egyes esetekben a QP-nek a termék gyártásában részt vevő helyszíni minőségbiztosítási rendszerének megfelelő működésére vonatkozóan egy harmadik fél által végzett auditra kell hagyatkoznia.

2.1. A harmadik fél által végzett **auditnak** a GMP útmutató 7. fejezetével összhangban kell történnie, a kiszervezett tevékenységek megfelelő meghatározása, jóváhagyása és ellenőrzése érdekében. (Támaszkodva harmadik felek értékelésére, pl. az ellenőrzéseknek a GMP útmutató 7. fejezetével összhangban kell lenniük a kiszervezett tevékenységek megfelelő meghatározása, elfogadása és ellenőrzése érdekében. Támaszkodva harmadik felek értékelésére, pl. az ellenőrzéseknek a GMP útmutató 7. fejezetével összhangban kell lenniük a kiszervezett tevékenységek megfelelő meghatározása, elfogadása és ellenőrzése érdekében.)

2.2. Különös figyelmet kell fordítani az ellenőrzési jelentések jóváhagyására:

- i. Az audit jelentésnek ki kell térnie az általános helyes gyógyszergyártási gyakorlatra (GMP) vonatkozó követelményekre, mint például minőségirányítási rendszerre, a vásárolt termékre vonatkozó minden gyártási és minőségellenőrzési eljárásra, például a hatóanyag gyártására, a minőségellenőrző vizsgálatra, az elsődleges csomagolásra stb. Az összes átvizsgált terület legyen részletes leírva, amely az ellenőrzésről készült részletes jelentést eredményez.
- ii. Meg kell határozni, hogy a hatóanyag és a gyógyszer gyártása minőségellenőrzése megfelel a GMP-nek, vagy 8. esetben harmadik országokban történő gyártás esetén a GMP-vel legalább egyenértékű a módosított 2001/83/EK irányelv 46. cikkében vagy a 2001/82/EK irányelv 50. cikkében említettek.
- iii. A kiszervezett tevékenységek esetén legyen igazolva, hogy az megfelel a forgalomba hozatali engedélyben leírtaknak.
- iv. A QP biztosítja, hogy elkészült a harmadik fél által készített audit jelentések végleges értékelése és jóváhagyása. A QP rendelkezzen hozzáféréssel az összes olyan dokumentumhoz, amely megkönnyíti az ellenőrzés eredményének felülvizsgálatát és a kiszervezett tevékenységekre való hagyatkozást.
- v. Ha a kiszervezett tevékenység a termék minőségére kritikus hatással van, akkor ezt az Eudralex 4. kötetének III. részében leírt kockázatkezelés elvekkel összhangban kell meghatározni. Ennek értelmében a QP-nak tisztában kell lennie az audit eredményével, amely kritikus hatással lehet a termék minőségére, a tétel bizonylatolása előtt.
- vi. Ismételt auditot a minőségi kockázatkezelés elveivel összhangban kell elvégezni.

3. Nem tervezett eltérések kezelése

A hatóanyagokra, a segédanyagokra, a csomagolóanyagokra és a gyógyszerekre vonatkozóan előírt követelmények teljesülnek, a QP meggondolhatja a megfelelőség megerősítését és a bizonylat kibocsátását, ha a gyártási folyamatban és/vagy az analitikai ellenőrző módszerekben váratlan eltérés történt a forgalomba hozatali engedélyhez vagy a GMP-hez képest. Az eltérést alaposan ki kell vizsgálni, és a kiváltó okot javítani kell. Ez szükségessé teheti a forgalomba hozatali engedély módosításának benyújtását.

3.1. Az eltérés hatását a minőségi kockázatkezelési eljárással kell megállapítani Part III, GMP útmutató alapján. A minőségi kockázatkezelési eljárásnak a következőket kell tartalmaznia:

- i. Annak értékelése, hogy az eltérés milyen hatással lehet az érintett tétel(ek) minőségére, biztonságára és hatékonyságára, és arra a következtetésre, hogy a hatás elhanyagolható.
- ii. Az érintett tételek bevonásának szükségessége a folyamatban lévő stabilitási programba.
- iii. A biológiai gyógyszerek esetében figyelembe kell venni, hogy a jóváhagyott folyamattól való bármely eltérés váratlanul befolyásolhatja a biztonságot és a hatékonyságot.

Figyelembe véve, hogy a felelősségi körök megoszthatók a tétel gyártásával és ellenőrzésével foglalkozó QP(k) között, a gyógyszerkészítmény bizonylatolását végző QP-nak figyelembe kell vennie az esetleges eltéréseket, amely a GMP-t, vagy a forgalomba hozatali engedélyben leírtaknak megfelelést befolyásolhatja.

4. A tétel felszabadítás

- 4.1. A gyógyszerkészítmények gyártás tételeit csak azt követően szabad forgalomba hozni vagy piacra szállítani, miután a fent leírtak alapján a QP bizonylatot bocsátott ki. Amíg a tételnek nincs bizonylata, a gyártás helyén kell maradnia vagy karantén állapotban egy másik olyan telephelyre szállítható, amit az illetékes hatóság által erre a célra jóváhagyott.
- 4.2. Biztosítani kell, hogy olyan tételek, amelyek nem kapták a minőségi bizonylatot, ne lehessen az eladható áruk raktárában szállítani. Ezek lehetnek fizikai jellegűek, például elkülönítés, címkézés vagy elektronikus módon pl., validált számítógépes rendszer. Ha a bizonylatolt tételeket egyik engedélyezett helyről a másikkra szállítják át, a korai kibocsátás megelőzését szolgáló biztosítékoknak továbbra is fenn kell állniuk.
- 4.3. A technikai szerződésben meg kell határozni, hogy értesíteni szükséges azt a telephelyet ahová az eladható tételeket szállítják, hogy a QP kibocsátotta a bizonylatot. A QP által küldött értesítésnek formálisnak és félreérthetetlen kell lenni és az Eudralex 4. kötetének 1. része 4. fejezete követelményeinek kell megfelelnie.

5. Glosszárrium

Az e mellékletben szereplő bizonyos szavakat és kifejezéseket az alábbiakban meghatározott konkrét jelentését használjuk. Utalni kell az útmutató fő részében található szótárra is.

A késztermék tétel tanúsítása. A módosított 2001/83 / EK irányelv 51. cikkében és a 2001/82 / EK irányelv 55. cikkében meghatározottak szerinti minőségbiztosítási igazolás nyilvántartásban vagy azzal egyenértékű dokumentumban, amely a tétel minőségét tanúsítja, annak forgalomba hozatala előtt.

Tanúsítás (A tanúsításnak és a tanúsítottságnak azonos jelentése van). A QP aláírt nyilatkozata arról, hogy egy folyamatot vagy tesztet elvégeztek a GMP-vel és a vonatkozó forgalomba hozatali engedéllyel vagy klinikai vizsgálati engedéllyel, adott esetben a termék-leírás-dokumentációval és/vagy a műszaki megállapodással összhangban, a tanúsításért felelős QP-vel írásban megállapodva a késztermék kiadása előtt. A megerősítést nyújtó QP vállalja a felelősséget azért, hogy megerősítsék ezeket a tevékenységeket.

Késztermék. A késztermék ellenőrzésére vagy vizsgálatára hivatkozva a kész gyógyszerkészítményt a 2001/83/EK irányelv I. melléklete I. részének 3.2.2.5. pontja és a 2001/82/EK irányelv I. melléklete 2. részének E. szakasza írja le. E melléklet összefüggésében a kifejezés különösen azt jelenti, hogy a termékcsomagot a végső csomagolásában forgalomba hozzák.

Importőr. A módosított 2001/83/EK irányelv 40. cikk (3) bekezdés és a 2001/82/EK irányelv 44. cikk (3) bekezdés alapján a harmadik országokból származó gyógyszerek behozatalára előírt engedély jogosultja.

Meghatalmazott személy (QP). A módosított 2001/83/EK irányelv 48. cikk és a 2001/82/EK irányelv 52. cikk szerint meghatározott személy.

I. FÜGGELÉK

A gyógyszer részleges gyártásának igazolásának tartalma

[A gyártási tevékenységet gyártó fejléce]

1. A termék neve és gyártási szakasz leírása (például 500 mg paracetamol tableta, elsődleges csomagolás, buborékcsomagolás)
2. Gyártási szám
3. A részleges gyártást végző telephely neve és címe
4. Hivatkozás a műszaki minőségi megállapodásra (az útmutató 7. fejezetének megfelelően)
5. Megerősítő Nyilatkozat

Megerősítés, hogy a műszaki inőségi megállapodásban említett gyártási szakaszokat az EU GMP-előírásoknak és a megállapodásban leírt feltételeknek teljes körű betartásával hajtották végre a forgalomba hozatali engedélye előírásának való megfelelés biztosítása érdekében (A szerződéskötő/gyártó, a tétel tétele igazolása és kiadása céljából)

6. A részleges gyártást igazoló meghatalmazott személy neve
7. A részleges gyártást igazoló képesített személy aláírása
8. Az aláírás dátum

II. FÜGGELÉK

A gyógyszerek gyártási tételének igazolása

1. Név, hatóanyag-tartalom, hatásereőség, adagolási forma és a csomagolás mérete (megegyezik a kész termékcsomagra vonatkozó szöveggel).
2. A késztermék tételszáma
3. A tétel rendeltetési országának/országainak neve, legalább az EU-n belül.
4. Tanúsítási Nyilatkozat.

Igazolom, hogy a gyártási tétel valamennyi gyártási szakaszát az EU GMP követelményeinek teljes megfelelően, és [az EU-n belül] a rendeltetési ország/országok forgalomba hozatali engedélye (i) követelményeinek megfelelően végezték el.

5. A tételt bizonylatolását végző meghatalmazott személy neve
6. A tétel bizonylatolását végző meghatalmazott személy aláírása
7. Az aláírás dátuma