

EudraLex

Az Európai Unió Gyógyszerszabályozási Előírásai

4. Kötet

**A Humán és Állatgyógyászati Felhasználású Gyógyszerek
Helyes Gyógyszergyártási Gyakorlatának
EU Iránymutatásai**

16. Melléklet: A Meghatalmazott Személy Általi Tételbizonylat Kiállítás és Tételfelszabadítás

A részletes iránymutatások kiadásának jogi alapjai: Az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexéről szóló 2001/83/EK Irányelv 47. cikke, és az állatgyógyászati készítmények uniós kódexéről szóló 2001/82/EK Irányelv 51. cikke. Ez a dokumentum útmutatást nyújt a gyógyszerek helyes gyártási gyakorlat (GMP) elveinek és iránymutatásainak értelmezéséhez, ahogyan az le van fektetve az emberi felhasználásra szánt gyógyszerekről szóló 2003/94/EK Irányelvben, és az állatgyógyászati felhasználású gyógyszerek esetén a 91/412/EEK Irányelvben.

A dokumentum státusza: Felülvizsgálat.

A változtatások okai: A Melléklet felül lett vizsgálva, hogy tükrözze a gyógyszerészeti beszállítói láncok globalizációját és az új minőség-ellenőrzési stratégiák bevezetését. A felülvizsgálat a 2001/83/EK Irányelvet módosító, a hamisított gyógyszerek legális ellátási láncba történő belépésének megakadályozására vonatkozó 2011/62/EU Irányelv figyelembe vételével történt. Ez a verzió magába foglalja az ICH Q8, Q9 és Q10 dokumentumokat, és magyarázó dokumentumokat, mint a gyógyszergyártási és import engedély magyarázó dokumentumot. Továbbá, tisztázva lettek egyes területeket, amelyes esetén a Tagállamok értelmezése eltérő volt.

Hatályosság kezdete: 2016. április 15.

Hatály

Ez a Melléklet a Meghatalmazott Személy (*Qualified Person, QP*) általi tételbizonylat-kiállítással és a forgalomba hozatali engedéllyel (*marketing authorisation, MA*) rendelkező vagy exportra gyártott, emberi vagy állatgyógyászati alkalmazású gyógyszerek Európai Unió (EU) belüli tételfelszabadítással kapcsolatban nyújt útmutatást. Az útmutató által leírt elvek vonatkoznak a humán alkalmazási célú vizsgálati gyógyszerekre (*investigational medicinal products, IMP*) is, figyelembe véve az Európai Bizottság által közzétett jogi előírásoktól és részletes útmutatásoktól való eltéréseket.

A releváns jogi követelményeket a módosított 2001/83/EK Irányelv 51. cikke és a 2001/82/EK Irányelv 55. cikke tartalmazza. Figyelembe lettek véve a módosított 2001/83/EK Irányelv 51. cikkének (2) bekezdésében és a 2001/82/EK Irányelv 55. cikkének (2) bekezdése hivatkozott intézkedések, pl. a Kölcsönös Elismerési Egyezmények (*Mutual Recognition Agreements, MRA*).

Ez a Melléklet nem tér ki a „Hatóság által történő Felszabadítás”-ra (*Official Control Authority Batch Release, OCABR*), mely elő van írva egyes vér- és immunológiai készítmények esetén, a módosított 2001/83/EK 109., 110., 113., és 114. cikkeivel és a 2001/82/EK 81. és 82. cikkeivel összhangban. Viszont a Melléklet vonatkozik az ilyen tételek ezt követő felszabadítására.

A termékekre vonatkozó alapvető tételfelszabadítási előírásokat a forgalomba hozatali engedélyeik tartalmazzák. A Mellékletben semmi sem írhatja felül azokat.

Alapelvek

Annak a végső felelőssége, hogy a gyógyszer a lejárat ideje alatt is hatásos, ártalmatlan, hatékony és minőségi legyen a forgalomba hozatali engedély jogosultját (*marketing authorisation holder, MAH*) terheli.

Viszont a QP felelőssége annak biztosítása, hogy minden egyes tétel gyártása és ellenőrzése összhangban legyen annak a Tagállamnak a hatályos jogszabályaival, ahol a tételbizonylat kiállítása történik, a forgalomba hozatali engedély (MA) követelményeivel és a Helyes Gyógyszergyártási Gyakorlattal (GMP).

A tételfelszabadítás folyamata a következő lépésekből áll:

- i. A tétel gyártásának és vizsgálatának ellenőrzése meghatározott felszabadítási eljárások szerint.
- ii. A késztermék tételének a QP általi bizonylatolása, mely azt jelzi, hogy a tétel megfelel a GMP és a MA követelményeinek. Ez a tétel minőségügyi felszabadítása.
- iii. Az eladható készletbe történő helyezés, és/vagy a kész terméktétel exportja, melynek figyelembe kell venni a QP általi bizonylat kiállítást. Amennyiben a termék áthelyezése egy másik telephelyen történik, mint ahol a bizonylat kiállítása, ott ezt a megegyezést dokumentálni kell egy a telephelyek közötti írott egyezmény formájában.

A tételfelszabadítás kontrollálásának célja annak biztosítása, hogy:

- i. A tétel a MA követelményei szerint lett gyártva és ellenőrizve.
- ii. A tétel a GMP elvei és útmutatásai szerint lett gyártva és ellenőrizve.
- iii. Figyelembe lett véve minden releváns jogi követelmény.
- iv. Egy az EudraLex 4. Kötetében, az 1. Részének a 8. Fejezetében hivatkozott minőségi hiba észlelésekor, mikor a tételt ki kell vizsgálni vagy vissza kell hívni, annak biztosítása, hogy a bizonylat kiállításában vagy megerősítésében részt vett QP-k azonosíthatóak legyenek, és minden releváns feljegyzés elérhető legyen.

1. A BIZONYLAT KIÁLLÍTÁSÁNAK FOLYAMATA

- 1.1 A QP-nak minden egyes késztermék-tételtől bizonylatot kell kiállítania az EU-n belül, mielőtt fel lennének szabadítva eladásra vagy kiszállításra az EU-n belül, vagy mielőtt exportra kerülnének. A bizonylatot csak a forgalomba hozatali engedélyben szereplő gyártó és/vagy importáló QP-ja állíthatja ki.
- 1.2 Minden a tételbizonylat kiállításában vagy megerősítésében részt vevő QP-nak részletes tudással kell rendelkeznie azon lépéseket tekintve, amelyekért felelősséget vállalnak. A QP-knak tudniuk kell bizonyítaniuk folyamatos képzésüket a terméktípus, a gyártási folyamatok, a technológiai fejlődések és a GMP változásai tekintetében.
- 1.3 Több telephely is részt vehet a tétel gyártásában, importjában, vizsgálatában és raktározásában, mielőtt arról bizonylat kerülne kiállításra. A telephelyek számától függetlenül, a késztermék-bizonylat kiállítását végző QP-nak biztosítani kell azt, hogy minden szükséges lépés az elfogadott gyógyszerészeti minőségügyi rendszerekkel összhangban lett elvégezve, a tétel GMP-nek, a MA-nak és minden egyéb abban a Tagállamban hatályos jogi előírásnak való megfelelés biztosítása miatt, ahol a bizonylat kiállítása történik.
- 1.4 Az EU területén elhelyezkedő, a gyártásban részt vevő minden telephelynek rendelkeznie kell legalább egy QP-val.
 - 1.4.1. Ahol a telephely csak a tétel gyártásának egyes részletei végzi el, ott a QP-nak legalább azt meg kell erősítenie, hogy a telephely által végzett műveletek a GMP-vel és a műveletek részletezését leíró írott egyezményben foglaltakkal összhangban lettek elvégezve. Amennyiben a QP felelős még a MA-ban foglalt követelmények teljesülésével kapcsolatos információk megerősítéséért, akkor a QP-nak hozzáféréssel kell rendelkeznie a MA szükséges részleteihez.
 - 1.4.2. A késztermék bizonylatolását végző QP magára vállalhat minden felelősséget a tétel gyártásának minden lépését tekintve, vagy ezt a felelősséget meg is oszthatja más QP-kkal, akik a tétel gyártásának és ellenőrzésének meghatározott lépéseit tekintve szolgáltatnak megerősítést. Ezek a QP-k tartozhatnak ugyanazon MIA jogosult alá, de különböző MIA jogosultak alá is.

- 1.4.3. A tétel megfelelésével kapcsolatos, a QP-k közötti minden felelősség-megosztást definiálni kell, egy az összes fél által hivatalosan elfogadott dokumentumban. Ennek a dokumentumnak részleteznie kell a felelősséget a tétel a GMP-nek és a MA-nak való megfeleléstől való eltérés hatásának az értékeléséért.
- 1.5 Az EU-n kívül gyártott gyógyszerek esetén a fizikai importálás és a bizonylat kiállítása alkotják a gyártás utolsó fázisait, melyek megelőzik a tétel eladható készletbe helyezését.
- 1.5.1. Az ezen Melléklet 1. Szakaszában leírt bizonylatolási folyamat vonatkozik minden olyan gyógyszerre, melyet az EU piacokra szándékoznak felszabadítani, vagy exportálni, tekintet nélkül az ellátási lánc összetettségére és a gyártásban részt vevő gyártóhelyek globális elhelyezkedésére.
- 1.5.2. Az ezen Melléklet 1.4-es Szakaszában leírt elvekkel összhangban, a késztermék-bizonylatot kiállító QP figyelembe veheti a más QP-k által kiállított megerősítéseket, és megoszthat felelőségeket más QP-kkal, minden olyan gyártási vagy import művelettel kapcsolatban, melyek más az EU területén lévő telephelyeken zajlanak, és a releváns MA-ban meghatározott gyógyszergyártási engedély jogosultakkal is.
- 1.5.3. A tétel és a minta raktározásának és szállításának körülményeit – ha külön lettek elküldve – figyelembe kell vennie a QP-nak a tétel bizonylatolása előtt.
- 1.5.4. A késztermék-bizonylatot kiállító QP a felelős annak biztosításáért, hogy a késztermék a GMP-vel és a MA-val összhangban lett legyártva. Hacsak nincs egy MRA vagy hasonló egyezmény az EU és az exportáló ország között, a QP a felelős annak biztosításáért, hogy a késztermék-tételt alávették a Tagállamban egy teljes kvalitatív analízisnek, és egy, legalább a hatóanyagokra vonatkozó kvantitatív analízisnek, és minden olyan vizsgálatnak vagy ellenőrzésnek, amelyek szükségesek annak biztosításához, hogy a gyógyszerek minősége megfelel a MA követelményeinek.
- 1.5.5. Az importált termékből vett mintának reprezentatívnak kell lennie a teljes tételre nézve. A mintavétel történhet az EU területén belül, de a harmadik országbeli gyártóhelyen is, a vállalat minőségügyi rendszerén belül dokumentált, gyakorlatban is igazolt megközelítés szerint. A mintavételezéssel kapcsolatos felelőségeket egy írott egyezményben definiálni kell a telephelyek között. Minden, az EU-n kívül vett mintát olyan körülmények között kell szállítani, mint azt a tételt, melyet reprezentálnak.
- 1.5.6. Ahol a mintavétel harmadik országbeli gyártóhelyen történik, ott a gyakorlatbeli igazolásnak magába kell foglalnia egy hivatalos Minőségügyi Kockázatkezelési folyamatot, mely azonosítja és kezeli az e megközelítéshez kapcsolódó kockázatokat. Ennek teljesen dokumentálnak kell lennie, és legalább a következőket kell tartalmaznia:
- i. A gyártási tevékenység auditja, beleértve a harmadik országbeli gyártóhelyen végzett minden mintavételezési tevékenységet és mind a minták, mind a tétel mintavételt követő szállításának értékelését, annak biztosítására, hogy a minták reprezentatívak az importált tételre nézve.

- ii. Egy összefoglaló tudományos vizsgálat, beleértve az azt igazoló adatokat, melyek igazolják, hogy a harmadik országban vett minták a szállítást követően is reprezentatívak a tételre nézve. Ennek a vizsgálatnak a következőket kell tartalmaznia:
 - A harmadik országbeli mintavételezési folyamat leírása.
 - A minta és az importált tétel a szállítási közben feljegyzett körülményei. Minden különbséget igazolni kell.
 - A harmadik országban vett minták és az import után vett minták összehasonlító analízise.
 - A mintavétel és a tétel importja között eltelt idő, és a megfelelően meghatározott határértékek igazolására generált adatok figyelembevétele.
- iii. Előírás az importálás utáni véletlenszerű, de rendszeres mintavételre, a harmadik országban vett minták megfelelésének folyamatos igazolására.
- iv. Minden váratlan eredmény vagy megerősített specifikáción kívüli eredmény felülvizsgálata. Ezek befolyásolhatják a harmadik országbeli gyártóhelyen történő mintavételezések megfelelését, és jelenteni kell ezeket annak a Felügyelő Hatóságnak, mely a bizonylat kiállítását végző telephelyet felügyeli. Az ilyen eseményeket potenciális minőségi hibaként kell kezelni, és ki kell vizsgálni az EudraLex, 4. Kötet, 1. Részének 8. Fejezetében leírtakkal összhangban.

1.5.7. A különböző importált késztermék-tételek származhatnak ugyanazon ömlesztett terméktételből. A különböző késztermék-tételeket bizonylatoló QP-k alapozhatják döntésüket az első importált késztermék-tétel minőség-ellenőrzési vizsgálatára, amennyiben áll rendelkezésre Minőségügyi Kockázatkezelési elveken alapuló dokumentált igazolás. Ennek figyelembe kell vennie az 1.5.6 pont előírásait a harmadik országban történő mintavétel megbízhatóságával kapcsolatban. Bizonyítéknak kell rendelkezésre állnia annak biztosítására, hogy az importált késztermék-tétel integritása és identitása dokumentált verifikálással biztosított. A verifikálásnak a következőket kell tartalmaznia:

- i. Azt, hogy ömlesztett termék csomagolása előtt, a releváns tárolási követelmények teljesültek;
- ii. A késztermék-tétel az előírt körülmények között volt tárolva és szállítva;
- iii. A szállítmány biztonságos körülmények között volt tartva, és nincs bizonyítéka a raktározás vagy szállítás alatt történő hamisításra;
- iv. A termék helyesen azonosított;
- v. A levizsgált minták reprezentatívak az ömlesztett termékből származtatott minden késztermék-tételre nézve.

1.6 A QP-nak személyesen kell biztosítania a tétel eladásra vagy exportra történő bizonylatolása előtt a következő műveleti felelősségek teljesülését:

- i. A MIA feltételei lehetővé teszik a bizonylat kiállítását.

- ii. Minden további kötelezettségnek és nemzeti jogszabályi elvárásnak való megfelelés biztosított.
 - iii. A bizonylat kiállításáról feljegyzés készül egy regiszterben vagy ekvivalens dokumentumban.
- 1.7 Továbbá a QP felelőssége az 1.7.1-1.7.21 pontok biztosítása. Ezek a feladatok delegálhatóak megfelelően képzett személyzet vagy harmadik felek részére. Felismert tény, hogy a QP-nak a gyógyszerészeti minőségügyi rendszerre kell támaszkodnia, és a QP-nak folyamatosan biztosítania kell azt, hogy a rendszerre való támaszkodás megbízható.
- 1.7.1 Minden gyógyszergyártással és -ellenőrzéssel kapcsolatos tevékenységet s GMP elvei és útmutatói szerint végeztek.
 - 1.7.2 A hatóanyag és a gyógyszer teljes beszállítói láncá egészen a bizonylat kiállításáig dokumentált és a QP számára elérhető. Ennek magába kell foglalnia a gyógyszerhez felhasznált alapanyagok és csomagolóanyagok, és a gyártási folyamat kockázatértékelése során kritikusnak minősített egyéb anyagok gyártóhelyeit is. A dokumentumot preferált egy összefoglaló diagramként elkészíteni, ahol minden fél, beleértve a kritikus lépések – mint pl. aseptikus gyártás esetén az alkatrészek és berendezések sterilizálása – alvállalkozóit is, fel vannak tüntetve.
 - 1.7.3 A gyógyszerek gyártásában és ellenőrzésében, és a hatóanyagok gyártásában részt vevő telephelyek auditjai végre lettek hajtva, és az auditjelentések elérhetőek a bizonylat kiállítását végző QP számára.
 - 1.7.4 A gyártást, az analízist és bizonylatolást végző minden telephely megfelel a MA feltételeinek az adott területen.
 - 1.7.5 Az összes gyártási és vizsgálati tevékenység összhangban van a MA-ban leírtakkal.
 - 1.7.6 A tételben felhasznált alapanyagok és csomagolóanyagok forrása és specifikációi megfelelnek a MA tartalmának. A beszállítói minőségirányítási rendszerek biztosítják, hogy csak a megfelelő minőségű anyagok kerüljenek kiszállításra.
 - 1.7.7 A módosított 2001/83/EK Irányelv vagy a 2001/82/EK Irányelv hatálya alá eső gyógyszerek esetén a hatóanyagaik a GMP szerint lettek gyártva, és ahol szükséges, ott a Hatóanyagokra vonatkozó Helyes Forgalmazási Gyakorlat (*Good Distribution Practice, GDP*) szerint is kerültek forgalmazásra.
 - 1.7.8 Az emberi felhasználásra szánt gyógyszerekhez használt hatóanyagok importjának meg kell felelnie a módosított 2001/83/EK Irányelv 46 (b) cikke által előírt követelményeknek.

- 1.7.9 A módosított 2001/83/EK Irányelv hatálya alá eső gyógyszerek esetén, a segédanyagok az utóbbi irányelv 46 (f) cikke által hivatkozott GMP szerint lettek gyártva.
- 1.7.10 Ahol az releváns, ott a tétel gyártása során felhasznált minden anyag TSE (*Transmissible Spongiform Encephalopathy*) státusza megfelel a MA feltételeinek.
- 1.7.11 Minden feljegyzés teljes és jóváhagyott a megfelelő személyzet által. Minden szükséges gyártásközi ellenőrzés el lett végezve.
- 1.7.12 Minden gyártási és ellenőrzési folyamat validált. A személyzet úgy van oktattva és képezve, ahogy az megfelelő.
- 1.7.13 A késztermék minőség-ellenőrzési adatai megfelelnek a MA-ban leírt Késztermék Specifikációnak, vagy ahol az engedélyezett, a Valós Idejű Felszabadítási Vizsgálat programjának.
- 1.7.14 Számoltak minden a termék gyártásával vagy vizsgálatával kapcsolatos hatósági forgalomba hozatal utáni kötelezettségvállalásokkal. A termékkövető stabilitási adatok alapján támogatott a bizonylat kiállítása.
- 1.7.15 A termék gyártásával vagy ellenőrzésével kapcsolatos minden változtatás hatása ki lett értékelve és minden további ellenőrzés és vizsgálat is lezárult.
- 1.7.16 A bizonylatolandó tétellel kapcsolatos minden kivizsgálást (beleértve a specifikáción kívüli és trenden kívüli eredmények kivizsgálását) elvégeztek azon a megfelelő szinten, mely lehetővé teszi, hogy a tételbizonylat kiállítható legyen.
- 1.7.17 Semmilyen folyamatban lévő panasz, kivizsgálás vagy visszahívás nem ellenzi a szóban forgó tétel bizonylatolását.
- 1.7.18 A szükséges technikai egyezmények rendelkezésre állnak.
- 1.7.19 Az önellenőrzési program aktív és aktuális.
- 1.7.20 Rendelkezésre állnak a megfelelő forgalmazási és szállítási intézkedések.
- 1.7.21 Azon humán felhasználási célú gyógyszerek esetén, melyeket az Unió piac területén kívánnak forgalmazni, a módosított 2001/83/EK Irányelv 54 (o) cikke által hivatkozott biztonsági elemek rögzítve vannak a csomagoláson.
- 1.8 Egyes termékekre speciális útmutatások vonatkoznak, mint pl. az EudraLex 4. Kötetének 2. Melléklete: Az emberi felhasználású Biológiai hatóanyagok és Gyógyszerek gyártása, és a 3. Melléklet: Radioaktív gyógyszerek gyártása.
- 1.9 A párhuzamos kereskedelem és párhuzamos forgalmazás esetén minden a már felszabadított tételen végrehajtott újracsomagolási műveletet jóvá kell hagynia az adott piac illetékes hatóságának.

- 1.9.1 Az újracsomagolt tétel bizonylatolása előtt a QP-nak meg kell erősítenie a párhuzamos importra vonatkozó nemzeti követelményeknek és a párhuzamos kereskedelemre vonatkozó EU szabályoknak való megfelelés teljesülését.
- 1.9.2 A MIA jogosultjának QP-ja, aki az újracsomagolt késztermék a MA-ja szerint a tétel bizonylatolásáért felelős, igazolja, hogy az újracsomagolás az újracsomagolt termékre vonatkozó releváns engedéllyel és a GMP-vel összhangban történt.

1.10 A QP általi bizonylat kiállítás feljegyzése

- 1.10.1 A gyógyszer bizonylatolását a QP jegyzi fel egy erre a célra létrehozott regiszterben vagy ekvivalens dokumentumban. A feljegyzésnek meg kell mutatnia, hogy minden egyes gyártási tétel megfelel a módosított 2001/83/EK Irányelv 51. cikkének vagy a 2001/82/EK Irányelv 55. cikkének előírásainak. A feljegyzést folyamatosan frissíteni kell a végrehajtott műveletek fényében, és az illetékes hatóság tisztviselői számára rendelkezésre kell tudni bocsátani azokat a Tagállam által előírt időtartamra, de legalább öt évre, bármilyen esemény kapcsán.
- 1.10.2 A módosított 2001/83/EK Irányelv 51. cikkében vagy a 2001/82/EK Irányelv 55. cikkében hivatkozott ellenőrzési jelentésnek, vagy a kérdéses piacra történő felszabadítás bizonyítékának elérhetőnek kell lennie a tételhez, hogy mentesíteni lehessen a további ellenőrzések alól, a másik Tagállamba való érkezésekor.

2. A HARMADIK FELEK ÁLTAL VÉGZETT GMP ÉRTÉKLÉSEKRE VALÓ TÁMASZKODÁS, PL. AUDITOK

Néhány esetben a QP a termékek gyártásában részt vevő telephelyek gyógyszerészeti minőségügyi rendszereinek helyes működésére fog támaszkodni, és ezek megállapítása alapulhat harmadik felek által elvégzett auditokon is.

- 2.1 A harmadik felek által végzett értékelésekre való támaszkodásnak – pl. auditoknak – a GMP Iránymutatás 7. Fejezetével összhangban kell lenniük, hogy lehetővé legyen téve minden kiszervezett tevékenység megfelelő definiáltsága, kontrollja, jóváhagyása.
- 2.2 Különös figyelmet kell fordítani az auditjelentések elfogadására:
 - i. Az auditjelentésnek ki kell térnie az általános GMP követelményekre, mint például a minőségirányítási rendszerre, minden a beszállított termékkel kapcsolatos releváns gyártási és minőség-ellenőrzési eljárásra – pl. hatóanyag-gyártás minőség-ellenőrzési vizsgálatok, elsődleges csomagolás, stb. Minden auditált területet pontosan le kell írni egy részletes auditjelentésben.
 - ii. Meg kell határozni, hogy a hatóanyagok és gyógyszerek gyártása és minőség-ellenőrzése megfelel-e a GMP-nek, vagy harmadik országban történő gyártás esetén a módosított 2001/83/EK Irányelv 46. cikkében vagy a 2001/82/EK Irányelv 50. cikkében hivatkozott ekvivalens GMP-nek.

- iii. A kiszervezett tevékenységek esetén verifikálni kell a MA-nak való megfelelést.
- iv. A QP-nak biztosítania kell, hogy a harmadik fél auditjelentéseinek írásos, végső értékelése és jóváhagyása megtörténjen. A QP-nak hozzáféréssel kell rendelkeznie minden olyan dokumentációhoz, amely elősegíti az audit eredményének felülvizsgálatát, és a kiszervezett tevékenységre való folyamatos támaszkodást.
- v. A termékminőségre kritikus hatással lévő kiszervezett tevékenységeket az EudraLex 4. Kötetének, 3. Részében leírt Minőségügyi Kockázatkezelés elveinek megfelelően kell meghatározni. Eszerint a QP-nak figyelembe kell vennie az olyan audit eredményét, amely kritikus hatással van a termékminőségre, mielőtt kiállítaná a bizonylatokat a releváns tételekről.
- vi. Ismételt auditokat kell végezni a Minőségügyi Kockázatkezelés elveivel összhangban.

3. NEM TERVEZETT ELTÉRÉSEK KEZELÉSE

Amennyiben rendelkezésre állnak a hatóanyagok, segédanyagok, csomagolóanyagok és gyógyszerek regisztrált specifikációi, a QP megfontolhatja az olyan tétel megfelelésének megerősítését vagy bizonylatolását, amelynél a gyártási folyamatot és/vagy minőség-ellenőrzést érintő, a MA-ban és/vagy GMP-ben leírtaktól nem tervezett eltérés történt. Az eltérést alaposan ki kell vizsgálni és meg kell szüntetni a gyökérokat. Szükséges lehet MA módosítási kérelem benyújtása is a termék további gyártásához.

- 3.1 Az eltérés hatását ki kell értékelni egy minőségügyi kockázatkezelési folyamat során, egy megfelelő megközelítést alkalmazva, mint pl. a GMP Iránymutatás 3. Részében leírtak. A minőségügyi kockázatkezelési folyamatnak a következőket kell tartalmaznia:
 - i. Az eltérés lehetséges hatásának értékelését az érintett tétel(ek) minőségére, ártalmatlanságára vagy hatékonyságára, és a konklúziót, mely szerint a hatás elhanyagolható.
 - ii. Annak megfontolását, hogy az érintett tétel(eke)t belefoglalják a termékkövető stabilitási programba.
 - iii. A biológiai gyógyszerek esetén annak megfontolását, hogy a jóváhagyott folyamattól való eltérések befolyásolhatják-e az ártalmatlanságot és hatékonyságot.

Figyelembe véve, hogy a tétel gyártásával és ellenőrzésével felelőségeket meg lehet osztani több QP között, a bizonylat kiállítását végző QP-nak tudatában kell lennie minden olyan eltérésnek, és figyelembe kell vennie azokat.

4. A TÉTELFELSZABADÍTÁS

- 4.1 A gyógyszerek gyártási tételeit csak azután szabad eladásra vagy kiszállításra felszabadítani, miután a fent leírt módon a QP kiállította a bizonylatot. Amíg a tétel nincs bizonylatolva, addig a gyártóhelyen kell maradnia, vagy át lehet szállítani karantén alatt egy másik telephelyre, melynek esetén az Illetékes Hatóság jóváhagyta annak ilyen célú használatát.

- 4.2 Biztonsági intézkedésekkel kell biztosítani, hogy a bizonylattal nem rendelkező tételek nem kerülnek eladható készletbe; az óvintézkedések lehetnek fizikai természetűek, pl. elkülönítés és címkézés, vagy lehetnek elektronikus természetűek, pl. validált számítógépes rendszerek alkalmazása. Amikor bizonylattal nem rendelkező tételt szállítanak egyik telephelyről egy másikra, biztonsági intézkedésekkel kell megakadályozni a szabálytalan felszabadítást.
- 4.3 Azokat a lépéseket, amelyekkel a QP általi bizonylat kiállításról való értesítés megtörténik arra a telephelyre, ahol a termék az eladható készletbe kerül, definiálni kell egy technikai megállapodásban. Ennek a QP általi értesítésnek hivatalosnak és félreérthetetlennek kell lennie, és meg kell felelnie az Eudralex 4. Kötet, 1. Részének, 4. Fejezete által leírt követelményeknek.

5. SZÓJEGYZÉK

A mellékletben egyes szavak és kifejezések a lent meghatározott értelemben vannak használva. Az Úrmutatás fő részében hivatkozni kell a Szójegyzékre.

A késztermék-tétel bizonylatolása. QP általi bizonylatolás egy regiszterben vagy ekvivalens dokumentumban, ahogy az a módosított 2001/83/EK Irányelv 51. cikkében vagy a 2001/82/EK Irányelv 55. cikkében meg van határozva, és a tétel eladásra vagy kiszállításra történő felszabadítása előtt reprezentálja a tétel minőségügyi felszabadítását.

Megerősítés. A QP által aláírt nyilatkozat, mely szerint a folyamat vagy vizsgálat a GMP-vel és a releváns forgalomba hozatali engedéllyel vagy klinikai vizsgálati engedéllyel, termékspecifikációs fájllal és/vagy technikai megállapodással összhangban lett elvégezve, ahogy az egyeztetésre került a felszabadítás előtti késztermék-bizonylatolásért felelős QP-val. A megerősítést végző QP felel a megerősített tevékenységekért.

Késztermék-tétel. A késztermék ellenőrzésére vagy vizsgálatára való hivatkozással, a készterméktétel a 2001/83/EK Irányelv 1. Mellékletének, 1. Részében a 3.2.2.5 pontban, illetve a 2001/82/EK Irányelv 1. Mellékletének, 2. Részében, az E szakaszban van leírva. A melléklet kontextusában a kifejezés azt jelenti, hogy a terméktétel abban a végső csomagolásában van, amiben a piacra kívánják felszabadítani.

Importáló. A módosított 2001/83/EK Irányelv 40 (3). cikk és a 2001/82/EK Irányelv 44 (3) cikk által előírt engedély jogosultja, aki harmadik országokból importál gyógyszert.

Meghatalmazott Személy (QP). A módosított 2001/83/EK Irányelv 48. cikkben és a 2001/82/EK Irányelv 52. cikkben leírt személy.

1. Függelék

Egy gyógyszer részleges gyártásának megerősítésének a tartalma

[A GYÁRTÁSI TEVÉKENYSÉGET VÉGZŐ GYÁRTÓ FEJLÉCE]

1. A termék neve és gyártási szakasz leírása (pl. 500 mg paracetamol tableta, bliszter elsődleges csomagolásban).
2. Gyártási szám.
3. A részleges gyártást végző telephely neve és címe.
4. Hivatkozás a Technikai Minőségügyi Megállapodásra (az Iránymutatás 7. Fejezetével összhangban).
5. Megerősítési nyilatkozat.

Alulírott megerősítem, hogy a Technikai Minőségügyi Megállapodásban hivatkozott gyártási lépések az EU GMP és a Megállapodásban leír feltételek követelményeivel teljes összhangban lettek elvégezve, a [Megbízó/a tételt bizonylatoló és felszabadító gyártó] által szolgáltatott Forgalomba Hozatali Engedély(ek) követelményei teljesülésének céljából.

6. A részleges gyártást megerősítő Meghatalmazott Személy neve.
7. A részleges gyártást megerősítő Meghatalmazott Személy aláírása.
8. Az aláírás dátuma.

2. Függelék

Gyógyszerek Tételbizonylatának Tartalma

[A TÉTELBIZONYLATOT KIÁLLÍTÓ ÉS A TÉTELT FELSZABADÍTÓ GYÁRTÓ FEJLÉCE]

1. Név, hatáserősség/potencia, dózisforma és csomagméret
(ugyanaz, mint a késztermék csomagoláson lévő szöveg)
2. A késztermék gyártási száma.
3. A célország(ok) neve, legalább az EU-belül.
4. Bizonylatolási nyilatkozat.

Alulírott tanúsítom, hogy a késztermék ezen tételének minden gyártási fázisa az EU GMP követelményeivel [az EU-n belül] a célország(ok) Forgalomba Hozatali Engedélyeinek követelményeivel összhangban lett elvégezve.

5. A bizonylatolást végző Meghatalmazott Személy neve.
6. A bizonylatolást végző Meghatalmazott Személy aláírása.
7. Az aláírás dátuma.