

### ***Invoer van geneesmiddelen***

#### **1. Toepassingsgebied**

Deze bijlage beschrijft de GMP-voorschriften die van toepassing zijn voor een houder van een vergunning voor vervaardiging en invoer van geneesmiddelen (MIA<sup>1</sup>), bij de invoer van geneesmiddelen (menselijk, voor onderzoek en diergeneeskundig gebruik) van buiten de EU/EER. De richtsnoeren in de hoofdstukken en andere bijlagen van de Gids inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen ("de EU-GMP<sup>2</sup>-gids") zijn, al naargelang het geval, ook van toepassing op andere uitgevoerde GMP-activiteiten en moeten worden geraadpleegd bij wijze van aanvullende richtsnoeren. Geneesmiddelen die de EU/EER binnenkomen enkel met het oog op uitvoer en die op geen enkele wijze worden verwerkt noch vrijgegeven om in de EU/EER in de handel te worden gebracht, vallen niet onder deze bijlage.

#### **2. Algemene beginselen**

2.1. Voor de toepassing van deze bijlage verwijst de term invoer naar de handeling van het fysiek binnenbrengen van een geneesmiddel van buiten het grondgebied van de EU/EER; fiscale transacties vallen niet onder deze bijlage. Certificering door een bevoegde persoon ("Qualified Person" of QP) of confirmatie, al naargelang het geval, van een partij van een geneesmiddel vindt pas plaats na fysieke invoer en inklaring in het douanegebied van een EU/EER-lidstaat. Ingevoerde bulkproducten en tussenproducten kunnen verdere vervaardigingshandelingen ondergaan, overeenkomstig de vergunning voor het in de handel brengen of de vergunning voor klinische proeven, voorafgaand aan de certificering of confirmatie door de QP, al naargelang het geval. De sites die geacht worden specifieke verantwoordelijkheden te hebben voor de invoer van een geneesmiddel, een bulkproduct of een tussenproduct, zijn:

- a) de site waar de fysieke invoer plaatsvindt.
- b) de site waar de QP-certificering plaatsvindt van ingevoerde geneesmiddelen of QP-confirmatie voor bulk- of tussenproducten die verdere verwerking ondergaan, al naargelang het geval.

De bovengenoemde verantwoordelijkheden op het gebied van invoer moeten uitgevoerd worden door entiteiten die naar behoren zijn vergund zijn middels een MIA.

---

<sup>1</sup> MIA staat voor Manufacturing and Importation Authorisation

<sup>2</sup> GMP staat in het Nederlands ook voor "Goede Manier van Produceren"

- 2.2. Alle fasen van de vervaardiging van ingevoerde geneesmiddelen die worden uitgevoerd in derde landen, moeten worden uitgevoerd in overeenstemming met de EU-GMP-gids of gelijkwaardige normen en in overeenstemming met de vergunning voor het in de handel brengen (VHB/MA<sup>3</sup>), de vergunning voor klinische proeven (CTA<sup>4</sup>) en de desbetreffende kwaliteitsovereenkomst, al naargelang het geval.
- 2.3. Voor producten die in de EU/EER zijn vergund, ligt de algehele verantwoordelijkheid voor het op de markt brengen van de geneesmiddelen bij de houder van de vergunning voor het in de handel brengen (MAH<sup>5</sup>).
- 2.4. De bevoegde persoon die de partij certificeert, moet ervoor zorgen dat alle geneesmiddelen voor menselijk of diergeneeskundig gebruik of geneesmiddelen voor onderzoek die uit een derde land in de Unie zijn ingevoerd, vervaardigd zijn overeenkomstig de EU-GMP-gids of erkende gelijkwaardige normen, en voor producten met een vergunning voor het in de handel brengen, bij invoer in de Unie getest zijn, tenzij er passende regelingen tussen de Unie en het derde land bestaan (bv. een overeenkomst inzake wederzijdse erkenning (MRA<sup>6</sup>) of een overeenkomst inzake overeenstemmingsbeoordeling en aanvaarding van industrieproducten (ACAA<sup>7</sup>)). Zie ook bijlage 16 van de EU-GMP-gids en bijlage 13, de gedetailleerde richtsnoeren inzake GMP voor geneesmiddelen voor onderzoek (IMP's<sup>8</sup>) voor verdere richtsnoeren.
- 2.5. Het testen in een EU/EER-lidstaat moet alle testen omvatten die nodig zijn om aan te tonen dat het geneesmiddel voldoet aan de specificaties die zijn bepaald in de vergunning voor het in de handel brengen.
- 2.6. Er moeten schriftelijke overeenkomsten bestaan tussen de sites(s) waar fabricage- of invoeractiviteiten plaatsvinden en de MAH of de sponsor, al naargelang het geval, in overeenstemming met hoofdstuk 7 van de EU-GMP-gids.

### **3. Farmaceutisch kwaliteitssysteem**

- 3.1. De site(s) die invoeractiviteiten uitvoeren, moet(en) over een voldoende gedetailleerd farmaceutisch kwaliteitssysteem beschikken dat in overeenstemming is met hoofdstuk 1 van de EU-GMP-gids en dat de reikwijdte van de uitgevoerde activiteiten weerspiegelt.
- 3.2. Periodieke Kwaliteitsbeoordeling van het Product (PQR<sup>9</sup>) moet worden uitgevoerd door de site die verantwoordelijk is voor de QP-certificering voor de ingevoerde producten, met inbegrip van producten die worden ingevoerd voor verdere verwerking vóór uitvoer, met uitzondering van geneesmiddelen voor onderzoek.

---

<sup>3</sup> MA : Market Authorisation : vergunning voor het in de handel brengen.

<sup>4</sup> CTA: Clinitrail Trial Authorisation: vergunning voor klinische proeven.

<sup>5</sup> MAH: Market Authorisation Holder : vergunninghouder.

<sup>6</sup> MRA: Mutual Recognition Agreement: Overeenkomst inzake wederzijdse erkenning.

<sup>7</sup> ACAA: Agreement on conformity assessment and acceptance of industrial products: overeenstemmingsbeoordeling en aanvaarding van industrieproducten.

<sup>8</sup> IMP: Investigational Medicinal Product : geneesmiddel voor onderzoek.

<sup>9</sup> PQR: Product Quality Review: Periodieke Kwaliteitsbeoordeling van het Product.

- Er moeten schriftelijke overeenkomsten zijn waarin de respectieve verantwoordelijkheden worden vastgelegd van de MAH, de invoerder(s), de site die verantwoordelijk is voor QP-certificering en de fabrikanten in derde landen, al naargelang het geval, met betrekking tot het opstellen van de PQR's zoals beschreven in hoofdstuk 1 van de EU-GMP-gids.
- Naast de eisen voor PQR, zoals beschreven in hoofdstuk 1 van de EU-GMP-gids, wanneer de bemonstering van het ingevoerde product in een derde land wordt uitgevoerd in overeenstemming met bijlage 16 van de EU-GMP-gids, moet de PQR een beoordeling bevatten van de basis van het blijvend vertrouwen in deze bemonsteringspraktijken. De PQR's moeten ook een beoordeling bevatten van de afwijkingen tijdens transport tot de lotcertificatie. Specifieke eisen voor bemonstering en vervoer van ingevoerde producten zijn nader omschreven in bijlage 16 van de EU-GMP-gids.
- Als onderdeel van dit onderzoek moeten de analyseresultaten van de testen bij invoer worden vergeleken met deze vermeld op het analysecertificaat van de fabrikant uit het derde land. Eventuele verschillen of overschrijdingen van trends (OOT<sup>10</sup>) moeten gedocumenteerd en onderzocht worden.

#### **4. Bedrijfsruimten en uitrusting**

- 4.1. De bij de invoeractiviteiten betrokken site(s) moet(en) beschikken over geschikte bedrijfsruimten en uitrusting om ervoor te zorgen dat de respectieve activiteiten worden uitgevoerd in overeenstemming met de EU-GMP-gids.
- 4.2. Ingevoerde geneesmiddelen moeten na ontvangst in quarantaine worden opgeslagen, totdat zij worden vrijgegeven voor verdere verwerking of na QP-certificering of -confirmatie al naargelang het geval, overeenkomstig bijlage 16 van de EU-GMP Gids. Er moeten afgescheiden zones zijn voor in quarantaine geplaatste producten. Elk systeem dat de fysieke quarantaine vervangt, moet een gelijkwaardig beveiligingsniveau waarborgen.

#### **5. Documentatie**

- 5.1. De volledige partijdocumentatie moet beschikbaar zijn voor de MIA-houder die verantwoordelijk is voor de QP-certificering of -confirmatie van de partij, al naargelang het geval, op het moment van de certificering of de confirmatie van de partij. Andere MIA-houders die betrokken zijn bij het invoerproces moeten toegang hebben tot de partijdocumentatie indien nodig, al naargelang de activiteiten waarvoor de site verantwoordelijk is, en zoals vastgelegd in de schriftelijke

---

<sup>10</sup> OOT: Out Of Trends: overschrijdingen van trends.

overeenkomsten tussen de bij het invoerproces betrokken partijen.

- 5.1.1. De site die verantwoordelijk is voor de QP-certificering of -confirmatie, al naar gelang van het geval, moet toegang hebben tot de documenten die de certificering van partijen ondersteunen, zoals gedefinieerd in bijlage 16 van de EU-GMP-gids. De frequentie waarmee de volledige partijdocumentatie van het product wordt beoordeeld op de site die verantwoordelijk is voor de QP-certificering of -confirmatie, al naargelang het geval, moet gerechtvaardigd worden op basis van een risicobeoordeling en moet in het farmaceutisch kwaliteitssysteem zijn vastgelegd. Er moet schriftelijk bewijsmateriaal beschikbaar zijn om aan te tonen dat de QP de partij gecertificeerd of geconfirmeerd heeft in overeenstemming met de vergunning voor het in de handel brengen of de vergunning voor klinische proeven en eventuele andere wettelijke beperkingen die van toepassing kunnen zijn (bv. wanneer een GMP-certificaat van de EU de activiteiten beperkt tot specifieke productie-eenheden/gebouwen op de productiesite in het derde land).
- 5.1.2. De documentatie aanwezig op de site waar de fysieke invoer plaatsvindt, moet ten minste de details van het transport en de ontvangst van het product omvatten (zie ook Bijlage 16 van de EU-GMP-Gids).
- 5.1.3. Relevante bestel- en leveringsdocumenten moeten beschikbaar zijn voor inspectie op de site die verantwoordelijk is voor de QP-certificering of -confirmatie, al naargelang het geval, en duidelijk vermelden:
  - o De sites vanwaar het product is verzonden (de oorsprong van het product).
  - o De site waar de fysieke invoer plaatsvindt.
  - o Verzendingsdetails (inclusief transportroute en temperatuurcontrolegegevens) en douanedocumenten, zoals de paklijst, vrachtdocumentatie of douaneaangifte van invoer, al naargelang het geval.
- 5.2. Documentatie moet worden bewaard overeenkomstig de voorschriften van hoofdstuk 4 van de EU-GMP-gids. De site die verantwoordelijk is voor de QP-certificering moet ervoor zorgen dat de productiesite in het derde land een beleid heeft voor het bewaren van gegevens dat gelijkwaardig is aan de EU-vereisten.
- 5.3. Partijdocumentatie, met inbegrip van partijcertificaten, die door de productiesite uit het derde land wordt aangeleverd, moet in een voor de invoerder begrijpelijke vorm worden verstrekt. Het kan nodig zijn om documenten in meer dan één taal te verstrekken om het begrip ervan te vergemakkelijken.
- 5.4. Er moet schriftelijk bewijs zijn dat de site die de QP-certificering uitvoert de fabrikant in het derde land gekwalificeerd heeft en regelmatig zijn prestaties monitort middels periodieke audits ter plaatse, hetzij door de site die de QP-

certificering doet of door een derde partij namens deze, in overeenstemming met bijlage 16 van de EU-GMP-gids, om te garanderen dat de ingevoerde producten vervaardigd worden overeenkomstig de GMP-voorschriften van de EU of gelijkwaardige vereisten en de vergunning voor het in de handel brengen of de vergunning voor klinische proeven.

5.5. Wanneer partijen zijn opgedeeld en de individuele hoeveelheden/ afzonderlijk zijn ingevoerd, moet documentatie met betrekking tot de reconciliatie van de hoeveelheden beschikbaar zijn op de site die verantwoordelijk is voor de QP-certificering. Elk verschil moet worden onderzocht onder de verantwoordelijkheid van de certificerende QP.

## **6. Activiteiten**

6.1. De site die verantwoordelijk is voor de QP-certificering moet ervoor zorgen dat er een lopend stabiliteitsprogramma (ongoing stability program) bestaat, zoals vereist in hoofdstuk 6 van de EU-GMP-gids. Het lopend stabiliteitsprogramma kan uitgevoerd worden in een site in een derde land als een uitbestede activiteit, mits de QP over alle noodzakelijke informatie beschikt om een continue productkwaliteit te waarborgen. Details van het lopende stabiliteitsprogramma, zoals protocollen, resultaten en rapporten moeten beschikbaar zijn voor inspectie op de site die verantwoordelijk is voor de QP-certificering.

6.2. De QP die de partij certificeert, is er verantwoordelijk voor dat, waar vereist, de veiligheidskenmerken op de verpakking zijn aangebracht.

6.3. De certificerende QP is er tevens verantwoordelijk voor dat referentie- en retentiemonsters genomen zijn overeenkomstig de voorschriften vermeld in bijlage 19 van de EU-GMP-gids en de toepasselijke gedetailleerde GMP-richtsnoeren voor IMP's.

## **7. Klachten, kwaliteitsdefecten en terugroepen van producten**

7.1 Er moeten gepaste afspraken zijn tussen de site(s) die invoeractiviteiten verrichten, de fabrikant in het derde land en de MAH of sponsor voor de behandeling van klachten, kwaliteitsdefecten en het terugroepen van producten, zoals vereist in hoofdstuk 8 van de EU-GMP-gids. Deze moeten in contracten worden vastgelegd.