

Certificering door een bevoegd persoon en vrijgave van een partij

Toepassingsgebied

Deze bijlage verschaft richtsnoeren voor de certificering door een bevoegd persoon en voor de vrijgave van partijen geneesmiddelen voor menselijk of diergeneeskundig gebruik, houdende een vergunning voor het in de handel brengen (VHB) binnen de Europese Unie (EU) of bestemd voor uitvoer. De beginselen van deze richtsnoeren zijn ook van toepassing op geneesmiddelen voor onderzoek voor menselijk gebruik, behoudens verschillen in de wettelijke bepalingen en meer specifieke richtsnoeren van de Europese Commissie.

De relevante wettelijke voorschriften zijn verstrekt in artikel 51 van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd, en in artikel 55 van Richtlijn 2001/82/EG. Er wordt rekening gehouden met de afspraken bedoeld in artikel 51, lid 2, van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd, en artikel 55, lid 2, van Richtlijn 2001/82/EG, bijv. overeenkomsten inzake wederzijdse erkenning (MRA).

Deze bijlage heeft geen betrekking op de „officiële vrijgave van partijen door de toezichthoudende instantie” die voor bepaalde van bloed afgeleide producten en immunologische producten kan worden gespecificeerd overeenkomstig artikelen 109, 110, 113 en 114 van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd, en artikelen 81 en 82 van Richtlijn 2001/82/EG. Deze bijlage is echter wel van toepassing op de certificering door een bevoegd persoon en de daaropvolgende vrijgave van dergelijke partijen.

De basisregelingen voor de vrijgave van een partij van een product zijn vastgelegd in de vergunning voor het in de handel brengen van dat product. Niets in deze bijlage kan deze regelingen terzijde schuiven.

Algemene beginselen

De eindverantwoordelijkheid voor de werking van een geneesmiddel gedurende de hele levensduur, de veiligheid, kwaliteit en werkzaamheid ervan ligt bij de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

Het is echter de verantwoordelijkheid van de bevoegde persoon om ervoor te zorgen dat elke afzonderlijke partij is gefabriceerd en gecontroleerd overeenkomstig de geldende wetgeving van de lidstaat waar de certificering plaatsvindt, overeenkomstig met de voorschriften van de vergunning voor het in de handel brengen en met de goede manier van produceren (GMP).

Het vrijgaveproces van een partij omvat de volgende stappen:

- i. de controle van de fabricage en het testen van de partij volgens vastgestelde vrijgaveprocedures.
- ii. de certificering van de partij van het eindproduct door een bevoegd persoon wat betekent dat de partij in overeenstemming is met GMP en de vereisten van de VHB van dit product. Dit staat voor kwaliteitsvrijgave van de partij.
- iii. de overgang naar verkoopbare voorraad en/of uitvoer van de partij van het eindproduct, waarbij rekening dient gehouden te worden met de certificering door de bevoegde persoon. Indien deze overgang plaatsvindt op een andere locatie/site dan de certificering, dient de regeling te worden gedocumenteerd in een schriftelijke overeenkomst tussen de locaties/sites.

Het doel van de controle van de vrijgave van een partij is met name om te waarborgen dat:

- i. de partij is gefabriceerd en gecontroleerd volgens de voorschriften van de vergunning voor het in de handel brengen ervan;
- ii. de partij is gefabriceerd en gecontroleerd volgens de principes en richtsnoeren van GMP;
- iii. alle andere relevante wettelijke voorschriften in acht zijn genomen;
- iv. indien een kwaliteitsgebrek zoals bedoeld in GMP, deel I, hoofdstuk 8, dient te worden onderzocht of een partij dient te worden teruggeroepen, te kunnen garanderen, dat alle bevoegde personen die betrokken zijn bij de certificering of confirmatie¹ en alle desbetreffende documenten, gemakkelijk te identificeren zijn.

1. HET CERTIFICERINGSPROCES

- 1.1. Elke partij van het eindproduct/afgewerkt product dient door een bevoegd persoon in de EU te worden gecertificeerd^{2 3} voordat deze partij voor verkoop of levering in de EU of voor uitvoer wordt vrijgegeven. De certificering kan alleen worden uitgevoerd door een bevoegd persoon van de fabrikant en/of importeur die is beschreven in de vergunning voor het in de handel brengen van het product.
- 1.2. Elke bevoegde persoon die betrokken is bij de certificering of confirmatie van een partij dient te beschikken over een uitgebreide kennis van de stappen waarvoor hij verantwoordelijk is. De bevoegde personen dienen te kunnen aantonen dat zij voortdurend worden bijgeschoold op het gebied van het producttype, productieprocessen, technische vooruitgang en wijzigingen in GMP.
- 1.3. Er kunnen verschillende sites betrokken zijn bij de diverse fasen van fabricage, invoer, testen en opslag van een partij voordat deze wordt gecertificeerd. Ongeacht het aantal betrokken sites dient de bevoegde persoon die de certificering van het eindproduct uitvoert te waarborgen dat alle nodige stappen zijn ondernomen conform goedgekeurde farmaceutische kwaliteitssystemen om te waarborgen dat de partij voldoet aan de GMP, de VHB en eventuele andere wettelijke verplichtingen in de lidstaat waar de certificering plaatsvindt.
- 1.4. Voor fabricagestappen die in sites in de EU worden uitgevoerd, dient elke fabricagesite over minstens één bevoegd persoon beschikken.
 - 1.4.1 Indien de site slechts gedeeltelijke fabricageactiviteiten voor een partij uitvoert, dient een bevoegd persoon op die site ten minste te bevestigen dat de door de site uitgevoerde activiteiten zijn verwezenlijkt in overeenstemming met GMP en de voorwaarden van de schriftelijke overeenkomst waarin de activiteiten worden vermeld waarvoor de site verantwoordelijk is. Als het onder de verantwoordelijkheid van de bevoegde persoon valt om te confirmeren dat deze activiteiten voldoen aan de desbetreffende vergunning voor het in de handel brengen, dan dient de bevoegde persoon toegang te

¹ Informatie die nodig is voor de confirmatie, indien de verantwoordelijkheden van de bevoegde persoon voor de partij worden overgedragen tussen sites, is opgenomen in bijlage I bij deze bijlage.

² De inhoud van een partijcertificaat voor geneesmiddelen komt aan bod in bijlage II bij deze bijlage.

hebben tot de noodzakelijke details van de VHB.

- 1.4.2 De bevoegde persoon die de certificering van de partij eindproduct uitvoert, kan de volledige verantwoordelijkheid voor alle productiefasen van de partij op zich nemen, of, deze verantwoordelijkheid kan worden gedeeld met andere bevoegde personen die specifieke stappen in de fabricage en controle van een partij hebben geconfirmeerd. Dit kunnen andere bevoegde personen zijn die voor dezelfde houder van een fabricagevergunning en houders van een invoervergunning werken, of bevoegde personen die voor verschillende houders van een fabricagevergunning en houders van een invoervergunning werken.
 - 1.4.3 Het delen van verantwoordelijkheden onder bevoegde personen met betrekking tot de overeenstemming/conformiteit van een partij dient te worden vastgelegd in een document dat formeel door alle partijen is goedgekeurd. In dit document dient nauwgezet te worden aangegeven wie verantwoordelijk is voor de beoordeling van de impact van eventuele afwijkingen op de conformiteit van de partij in verband met GMP en de vergunning voor het in de handel brengen van het product.
- 1.5. Voor geneesmiddelen die buiten de EU zijn gefabriceerd, gelden fysieke invoer en certificering als de laatste productiefasen vóór de overgang naar verkoopbare voorraad van de partij.
- 1.5.1 Het in punt 1 van deze bijlage beschreven certificeringsproces is van toepassing op alle geneesmiddelen die bestemd zijn om in de EU in de handel te worden gebracht, of voor uitvoer, ongeacht de complexiteit van de distributieketen en de wereldwijde locatie van de betrokken fabricagesites.
 - 1.5.2 Overeenkomstig de in punt 1.4 van deze bijlage beschreven beginselen mag de bevoegde persoon die de partij afgewerkt geneesmiddel certificeert, rekening houden met de confirmatie door, en mag bepaalde verantwoordelijkheden delen met, andere bevoegde personen met betrekking tot fabricage- of invoeractiviteiten die plaatsvinden in andere sites in de EU en bij andere houders van een fabricagevergunning zoals gedefinieerd in de desbetreffende vergunning voor het in de handel brengen.
 - 1.5.3 De bevoegde persoon dient vóór de certificering van een partij rekening te houden met de omstandigheden voor opslag en vervoer van die partij en van het monster, indien afzonderlijk verzonden.
 - 1.5.4 De bevoegde persoon die het eindproduct certificeert, is verantwoordelijk om er voor te zorgen dat elke partij afgewerkt geneesmiddel gefabriceerd is overeenkomstig GMP en de vergunning voor het in de handel brengen. Tenzij de EU en het land van uitvoer een overeenkomst inzake wederzijdse erkenning of een soortgelijke overeenkomst hebben gesloten, dient de bevoegde persoon zich er eveneens van te vergewissen dat de partij afgewerkt geneesmiddel in een lidstaat een volledige kwalitatieve analyse, een kwantitatieve analyse van ten minste alle actieve bestanddelen en alle andere proeven of controles heeft ondergaan die nodig zijn om de kwaliteit van de geneesmiddelen te waarborgen met inachtneming van de eisen voor de vergunning voor het in de handel brengen.
 - 1.5.5 De bemonstering van het ingevoerde product dient volledig

representatief te zijn voor de partij. Monsters kunnen worden genomen na aankomst in de EU of op de fabricagesite in het derde land volgens een technisch verantwoorde aanpak die in het kwaliteitssysteem van het bedrijf wordt gedocumenteerd. De verantwoordelijkheden in verband met de bemonstering dienen vastgelegd te worden in een schriftelijke overeenkomst tussen de sites. Monsters die buiten de EU zijn genomen, dienen onder dezelfde vervoersvoorwaarden te worden verzonden als de partij die zij vertegenwoordigen.

1.5.6 Wanneer de bemonstering plaatsvindt in fabricagesite in een derde land, dient de technische motivering een formeel proces voor kwaliteitsrisicobeheer te omvatten om de risico's die aan deze aanpak verbonden zijn te kunnen identificeren en te beheren. Dit dient volledig te worden gedocumenteerd en ten minste de volgende elementen te omvatten:

- i. een audit van de fabricageactiviteit, met inbegrip van alle bemonsteringsactiviteiten in de site in het derde land en evaluatie van de daarop volgende vervoersstappen van zowel de partij als de monsters om ervoor te zorgen dat de monsters representatief zijn voor de ingevoerde partij;
- ii. een uitgebreid wetenschappelijk onderzoek, met inbegrip van gegevens ter staving van eventuele conclusies dat in het derde land genomen monsters representatief zijn voor de partij na invoer. Dit onderzoek dient ten minste het volgende te omvatten:
 - o Een beschrijving van het bemonsteringsproces in het derde land.
 - o Een beschrijving van de vervoersomstandigheden van het monster en de ingevoerde partij. Eventuele verschillen dienen te worden gerechtvaardigd.
 - o Een vergelijkende analyse van in het derde land genomen monsters en monsters genomen na invoer.
 - o Een tijdsintervalstudie tussen de bemonstering en de invoer van de partij en het genereren van gegevens ter ondersteuning van gepaste vastgelegde limieten.
- iii. voorziening voor willekeurige periodieke analyse van monsters die na invoer zijn genomen om de routineuze representativiteit van de monsters die in een derde land zijn genomen te rechtvaardigen;
- iv. een beoordeling van elk onverwacht resultaat of bevestigd resultaat dat niet aan de specificatie voldoet. Deze kunnen gevolgen hebben voor het vertrouwen in de bemonstering in de site in het derde land en dienen te worden gemeld aan de toezichthoudende instantie van de site waar de certificering plaatsvindt. Een dergelijk voorval dient als een mogelijk kwaliteitsgebrek te worden beschouwd en overeenkomstig de richtsnoeren in hoofdstuk 8 van GMP, deel I, te worden onderzocht.

1.5.7 Verschillende ingevoerde partijen eindproducten kunnen afkomstig zijn

uit dezelfde partij bulkproducten. De bevoegde personen die de verschillende partijen eindproduct certificeren, kunnen hun beslissing baseren op de kwaliteitscontrole testen van de eerste ingevoerde partij eindproduct op voorwaarde dat deze werkwijze verantwoord en gedocumenteerd is, gebaseerd op de principes van kwaliteitsrisicobeheer. Hierbij dient rekening gehouden te worden met de bepalingen van paragraaf 1.5.6 met betrekking tot het vertrouwen in eender welk monster dat in derde landen is genomen. Er dient bewijsmateriaal beschikbaar te zijn om te waarborgen dat de integriteit en identiteit van de ingevoerde partij eindproduct gestaafd is met gedocumenteerde verificatie van minstens het volgende:

- i. er is voldaan aan de desbetreffende voorschriften voor opslag van het bulkproduct vóór verpakking;
- ii. de partij eindproduct is opgeslagen en vervoerd onder de vereiste omstandigheden;
- iii. de zending is beveiligd gebleven en er zijn geen aanwijzingen dat er tijdens de opslag of het vervoer is mee geknoeid;
- iv. er is een correcte identificatie van het product vastgesteld;
- v. het geteste monster is (de geteste monsters zijn) representatief voor alle partijen eindproduct die uit de bulkpartij zijn bereid.

1.6. De bevoegde persoon dient er persoonlijk voor te zorgen dat aan de volgende operationele verantwoordelijkheden worden voldaan vooraleer hij de certificatie van een partij uitvoert voor de vrijgave op de markt of export:

- i. certificering is toegestaan volgens de voorwaarden van de fabricage- en de invoervergunning;
- ii. er is voldaan aan eventuele bijkomende verplichtingen en vereisten van de nationale wetgeving;
- iii. de certificering wordt vastgelegd in een register of een soortgelijk document.

1.7. Daarnaast is de bevoegde persoon verantwoordelijk zich er van te vergewissen dat punten 1.7.1 tot en met 1.7.21 worden gewaarborgd. Deze taken mogen worden gedelegeerd aan naar behoren opgeleid personeel of derden. Er wordt erkend dat de bevoegde persoon vertrouwen zal moeten stellen in het farmaceutische kwaliteitssysteem en dat deze bevoegde persoon voortdurend de zekerheid dient te hebben dat dit vertrouwen gegrond is.

1.7.1 Alle activiteiten verbonden met de fabricage en het testen van het geneesmiddel, zijn uitgevoerd overeenkomstig de principes en richtsnoeren inzake GMP.

1.7.2 De volledige distributieketen van het actief bestanddeel en het geneesmiddel tot en met de certificering wordt gedocumenteerd en is beschikbaar voor de bevoegde persoon. Deze documentatie dient de fabricagesites van de grondstoffen en het verpakkingsmateriaal voor het geneesmiddel en alle andere materialen die op grond van een risicobeoordeling van het productieproces als kritisch worden geacht, te omvatten. Het dient bij voorkeur te zijn opgemaakt in de vorm van een uitgebreid diagram, waarin elke partij, met inbegrip van onderaannemers van kritische stappen zoals de sterilisatie van componenten en uitrusting voor aseptische verwerking, is opgenomen.

- 1.7.3 Alle audits van sites die betrokken zijn bij de fabricage en het testen van de geneesmiddelen en bij de fabricage van het actief bestanddeel zijn uitgevoerd en dat de auditverslagen staan ter beschikking van de bevoegde persoon die de certificering uitvoert.
- 1.7.4 Alle productie-, analyse- en certificeringssites voldoen aan de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen voor het beoogde gebied.
- 1.7.5 Alle fabricage- en testactiviteiten zijn in overeenstemming met de activiteiten beschreven in de vergunning voor het in de handel brengen.
- 1.7.6 De herkomst en specificaties van start- en verpakkingsmaterialen die in de partij worden gebruikt, voldoen aan de vergunning voor het in de handel brengen. Kwaliteitsbeheersystemen voor leveranciers zorgen ervoor dat alleen materiaal van de vereiste kwaliteit werden geleverd.
- 1.7.7 Voor geneesmiddelen die vallen binnen het toepassingsgebied van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd, of Richtlijn 2001/82/EG, zijn de actieve bestanddelen gefabriceerd overeenkomstig GMP en, waar nodig, verdeeld overeenkomstig de goede distributiepraktijken (GDP) voor actieve bestanddelen.
- 1.7.8 De invoer van actieve bestanddelen die worden gebruikt bij de fabricage van geneesmiddelen voor menselijk gebruik dienen te voldoen aan de voorschriften van artikel 46, onder b), van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd.
- 1.7.9 Voor geneesmiddelen die vallen binnen het toepassingsgebied van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd, zijn de excipiënten gefabriceerd overeenkomstig de vastgestelde GMP, vermeld in artikel 46 (f), van die richtlijn.
- 1.7.10 In voorkomend geval voldoet de TSE-status (overdraagbare spongiforme encefalopathie) van alle materiaal dat is gebruikt bij de fabricage van een partij aan de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen.
- 1.7.11 Alle protocollen zijn volledig en werden door bevoegd personeel goedgekeurd. Alle vereiste in-proces controles en nazichten zijn uitgevoerd.
- 1.7.12 Alle fabricage- en testprocessen blijven in gevalideerde status. Het personeel is opgeleid en gekwalificeerd, waar nodig.
- 1.7.13 De testgegevens van de kwaliteitscontrole op het eindproduct komen overeen met de specificaties voor het eindproduct beschreven in de vergunning voor het in de handel brengen of, indien toegestaan, met het testprogramma voor realtimevrijgave.
- 1.7.14 Alle wettelijke engagementen met betrekking tot het fabriceren of testen van het product die zijn aangegaan na het in de handel brengen ervan zijn nagekomen. Lopende stabiliteitsprogrammagegevens laten toe de certificering te ondersteunen.
- 1.7.15 De impact van elke wijziging bij het fabriceren of testen van het product is geëvalueerd en eventuele aanvullende controles en tests

zijn voltooid.

- 1.7.16 Alle onderzoeken met betrekking tot de te certificeren partij (met inbegrip van onderzoeken die niet aan de specificaties en onderzoeken die niet aan de trend voldoen) zijn afgerond tot een niveau dat voldoende is, om certificering te ondersteunen.
 - 1.7.17 Lopende klachten, onderzoeken of terugroepacties doen niets af aan de voorwaarden voor certificering van de betrokken partij.
 - 1.7.18 De vereiste technische overeenkomsten zijn afgesloten.
 - 1.7.19 Het zelfinspectieprogramma is van kracht en actueel.
 - 1.7.20 De passende regelingen voor distributie en verzending zijn getroffen.
 - 1.7.21 In het geval van geneesmiddelen voor menselijk gebruik die bestemd zijn om in de Unie in de handel te worden gebracht, zijn de in artikel 54, onder o), van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd, bedoelde veiligheidskenmerken, waar van toepassing, op de verpakking aangebracht.
- 1.8. Voor bepaalde producten kunnen speciale richtsnoeren gelden, zoals GMP deel I, bijlage 2: Fabricage van biologische actieve bestanddelen en geneesmiddelen voor menselijk gebruik, en bijlage 3: Fabricage van radiofarmaceutica.
- 1.9. In geval van parallelinvoer en paralleldistributie dient elke herverpakking van een reeds vrijgegeven partij te worden goedgekeurd door de bevoegde autoriteit van de beoogde markt.
- 1.9.1 Vóór de certificering van een herverpakte partij dient de bevoegde persoon te confirmeren dat is voldaan aan de nationale voorschriften voor parallelinvoer en de EU-voorschriften voor paralleldistributie.
 - 1.9.2 De bevoegde persoon van de fabricagevergunning- en de invoervergunninghouder, die in de vergunning voor het in de handel brengen van het herverpakte eindproduct verantwoordelijk wordt genoemd voor de certificering van de partij, verklaart dat de herverpakking is uitgevoerd overeenkomstig de desbetreffende vergunning met betrekking tot het herverpakte product en GMP.
- 1.10. Registratie van de certificering door een bevoegd persoon.
- 1.10.1 De certificering van een geneesmiddel wordt door de bevoegde persoon vastgelegd in een register of gelijkwaardig document dat hiertoe is voorzien. Uit het register dient te blijken dat elke fabricagepartij voldoet aan de bepalingen van artikel 51 van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd, of van artikel 55 van Richtlijn 2001/82/EG. Het register dient bij iedere verrichting te worden geactualiseerd en gedurende de periode die is vastgesteld in de bepalingen van de betrokken lidstaat, maar in ieder geval gedurende ten minste vijf jaar, ter beschikking te blijven van de ambtenaren van de bevoegde autoriteit.
 - 1.10.2 Het controleverslag waarnaar wordt verwezen in artikel 51 van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd, of artikel 55 van Richtlijn 2001/82/EG, of een ander bewijs voor het in de handel brengen op basis van een gelijkwaardig systeem, dient voor de partij beschikbaar te worden gesteld opdat de partij bij binnenkomst in een andere

lidstaat van verdere controles wordt vrijgesteld.

2. STEUNEN OP GMP-BEOORDELINGEN DOOR DERDEN, BIJV. AUDITS

In sommige gevallen zal de bevoegde persoon steunen op de goede werking van het farmaceutische kwaliteitssysteem van de sites die betrokken zijn bij de fabricage van het product, hetgeen kan voortvloeien uit audits die door derden zijn uitgevoerd.

- 2.1 Het steunen op beoordelingen van derden, bijv. audits, dient in overeenstemming te zijn met hoofdstuk 7 van de GMP gids om alle uitbestede activiteiten naar behoren te definiëren, overeen te komen en te controleren.
- 2.2 Bijzondere aandacht dient te worden besteed aan de goedkeuring van auditverslagen:
 - i. Het auditverslag dient betrekking te hebben op de algemene voorschriften inzake GMP, zoals bijvoorbeeld het kwaliteitsbeheersysteem, alle relevante fabricage- en kwaliteitscontroleprocedures met betrekking tot het geleverde product, bijv. fabricage van actieve bestanddelen, kwaliteitscontrole, primaire verpakking, enz. Alle geauditeerde gebieden dienen nauwkeurig te worden beschreven en te resulteren in een gedetailleerd auditverslag;
 - ii. Er dient te worden vastgesteld of de fabricage- en kwaliteitscontrole van het actieve bestanddeel en het geneesmiddel voldoet aan de voorschriften inzake GMP, dan wel of, bij fabricage in derde landen, de voorschriften inzake GMP ten minste gelijkwaardig zijn aan die van artikel 46 van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd, of artikel 50 van Richtlijn 2001/82/EG;
 - iii. In het geval van uitbestede activiteiten dient de overeenstemming met de vergunning voor het in de handel brengen te worden gecontroleerd;
 - iv. De bevoegde persoon dient ervoor te zorgen dat een schriftelijke eindbeoordeling is uitgevoerd en dat auditverslagen door derden zijn goedgekeurd. De bevoegde persoon dient toegang te hebben tot alle documentatie die de beoordeling van de auditresultaten vergemakkelijkt om te blijven steunen op de uitbestede activiteit;
 - v. Uitbestede activiteiten met een kritische impact op de productkwaliteit dienen gedefinieerd te worden volgens de beginselen van kwaliteitsrisicobeheer zoals beschreven in deel III van EudraLex, deel 4. Aldus dient de bevoegde persoon op de hoogte te zijn van de resultaten van een audit met kritische impact op de productkwaliteit vooraleer hij de desbetreffende partijen certificeert;
 - vi. Herhaaldelijke audits dienen volgens de principes van kwaliteitsrisicobeheer te worden uitgevoerd.

3. BEHEER VAN ONVERWACHT AFWIJINGEN

Mits voldaan is aan geregistreerde specificaties voor actieve bestanddelen, excipiënten, verpakkingsmateriaal en geneesmiddelen, kan een bevoegd persoon overwegen overeenstemming te confirmeren of een partij te certificeren wanneer zich een onverwachte afwijking heeft voorgedaan in verband met het fabricageproces en/of de analytische controlemethoden van gegevens die zijn vermeld in de vergunning voor

het in de handel brengen en/of GMP. De afwijking dient grondig onderzocht te worden en de oorzaak aangepakt. Het is mogelijk dat hiertoe een wijziging van de vergunning voor het in de handel brengen dient te worden ingediend met het oog op de verdere fabricage van het product.

- 3.1 De impact van de afwijking dient te worden beoordeeld volgens een proces voor kwaliteitsrisicobeheer waarbij wordt gebruikgemaakt van een geschikte aanpak zoals beschreven in deel III van de gids inzake GMP. Het proces voor kwaliteitsrisicobeheer dient het volgende te omvatten:
- i. evaluatie van de potentiële impact van de afwijking op de kwaliteit, veiligheid of werkzaamheid van de betrokken partij(en) en een conclusie dat de impact te verwaarlozen is;
 - ii. overweging of de betrokken partij(en) in het lopende stabiliteitsprogramma dien(t)(en) te worden opgenomen;
 - iii. In het geval van biologische geneesmiddelen dient er rekening mee te worden gehouden dat afwijkingen van het goedgekeurde proces een onverwachte impact op de veiligheid en werkzaamheid kunnen hebben.

Rekening houdend met het feit dat de verantwoordelijkheden kunnen worden gedeeld tussen meer dan één bevoegd persoon bij de fabricage en controle van een partij, dient de bevoegde persoon die de certificering van een partij geneesmiddelen uitvoert op de hoogte te zijn van en rekening te houden met eventuele afwijkingen die een impact kunnen hebben op de naleving van de GMP en/of de vergunning voor het in de handel brengen.

4. DE VRIJGAVE VAN EEN PARTIJ

- 4.1 Partijen van geneesmiddelen dienen pas voor verkoop of levering te worden vrijgegeven nadat ze door een bevoegd persoon zijn gecertificeerd, zoals hierboven beschreven. Zolang een partij niet gecertificeerd is, dient zij op de productiesite te blijven of in quarantaine naar een andere site te worden overgebracht die hiervoor door de relevante bevoegde autoriteit is goedgekeurd.
- 4.2 Beschermende maatregelen dienen te verzekeren dat niet-gecertificeerde partijen niet overgaan naar verkoopbare voorraden; deze kunnen fysiek van aard zijn (bijvoorbeeld het gebruik van scheiding en etikettering) of elektronisch van aard (bijvoorbeeld het gebruik van gevalideerde computersystemen). Wanneer niet-gecertificeerde partijen van de ene goedgekeurde site naar de andere worden overgebracht, dient de waarborg tegen voortijdige vrijgave te blijven gelden.
- 4.3 De stappen die nodig zijn om de certificering door de bevoegde persoon kenbaar te maken aan de site waar de overgang naar verkoopbare voorraden zal plaatsvinden, dienen in een technische overeenkomst te worden vastgelegd. Een dergelijke kennisgeving door een bevoegd persoon aan de site dient formeel en ondubbelzinnig geformuleerd te zijn en te voldoen aan de eisen van hoofdstuk 4 van GMP, deel I.

5. VERKLARENDE WOORDENLIJST

Bepaalde woorden en zinsneden in deze bijlage worden gebruikt in de hieronder omschreven specifieke betekenis. Zie ook de verklarende woordenlijst in het hoofdgedeelte van de gids.

Certificering van de eindproductpartij.

De certificering in een register of gelijkwaardig document door een bevoegd persoon, zoals gedefinieerd in artikel 51 van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd, en artikel 55 van Richtlijn 2001/82/EG, en staat voor de kwaliteitsvrijgave van de partij voordat deze voor verkoop of distributie wordt vrijgegeven.

Confirmatie (Confirmeren en geconfirmeerd hebben dezelfde betekenis).

Een door een bevoegd persoon ondertekende verklaring, dat een proces of test is uitgevoerd overeenkomstig GMP en de desbetreffende vergunning voor het in de handel brengen of de vergunning voor klinische proeven, het productspecificatiedossier en/of de technische overeenkomst, waar van toepassing, zoals schriftelijk overeengekomen met de bevoegde persoon die verantwoordelijk is voor de certificering van de partij eindproduct vóór de vrijgave. De bevoegde persoon die een confirmatie verschaft, neemt de verantwoordelijkheid voor de activiteiten die worden geconfirmeerd.

Eindproductpartij.

Wat de controle of het onderzoek van het eindproduct betreft, wordt een partij afgewerkt geneesmiddel beschreven in bijlage I, deel I, punt 3.2.2.5, van Richtlijn 2001/83/EG en bijlage I, deel 2, onder E, van Richtlijn 2001/82/EG. In het kader van deze bijlage behelst de term in het bijzonder de partij van het product in de eindverpakking die in de handel wordt gebracht.

Importeur.

De houder van de vergunning die krachtens artikel 40, lid 3, van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd, en artikel 44, lid 3, van Richtlijn 2001/82/EG vereist is voor de invoer van geneesmiddelen uit derde landen.

Bevoegd persoon.

Indien de activiteiten plaatsvinden in België, de persoon zoals omschreven in artikel 84 of 211 van het KB van 14 december 2006. In de andere lidstaten de persoon zoals omschreven in artikel 48 van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd, en artikel 52 van Richtlijn 2001/82/EG.

Bijlage I

Inhoud van de confirmatie van de gedeeltelijke fabricage van een geneesmiddel

[BRIEFHOOFD VAN DE FABRIKANT DIE DE FABRICAGEACTIVITEIT HEEFT UITGEVOERD]

1. Naam van het product en de beschrijving van de fabricagefase (bijv. paracetamol in tabletten van 500 mg , primaire verpakking in blisterverpakkingen).
2. Partijnummer.
3. Naam en adres van de site waar de gedeeltelijke fabricage plaatsvindt.
4. Verwijzing naar de technische kwaliteitsovereenkomst (overeenkomstig hoofdstuk 7 van de gids).
5. Confirmatieverklaring.

Hierbij confirmeer ik dat de in de technische kwaliteitsovereenkomst bedoelde fabricagefasen volledig zijn verlopen in overeenstemming met de voorschriften inzake GMP van de EU en de voorwaarden die zijn omschreven in de overeenkomst voor het waarborgen van de naleving van de voorschriften van de vergunning(en) voor het in de handel brengen als verstrekt door [Contractgever/fabrikant die de partij certificeert en vrijgeeft].
6. Naam van de bevoegde persoon die de gedeeltelijke fabricage confirmeert.
7. Handtekening van de bevoegde persoon die de gedeeltelijke fabricage confirmeert.
8. Datum van ondertekening.

Bijlage II

Inhoud van het partijcertificaat voor geneesmiddelen

[BRIEFHOOFD VAN DE FABRIKANT DIE DE PARTIJ CERTIFICEERT EN VRIJGEEFT]

1. Naam, dosering/gehalte, doseringsvorm en verpakkingsgrootte (identiek aan de tekst op de verpakking van het eindproduct).
2. Partijnummer van het eindproduct.
3. Naam van het (de) land(en) van bestemming van de partij, tenminste indien binnen de EU.
4. Certificeringsverklaring.

Hierbij verklaar ik dat alle fabricagefasen van deze partij eindproduct volledig zijn verlopen in overeenstemming met de voorschriften inzake GMP van de EU en [indien binnen de EU] met voorschriften van de vergunning(en) voor het in de handel brengen van het (de) land(en) van bestemming.

5. Naam van de bevoegde persoon die de partij certificeert.
6. Handtekening van de bevoegde persoon die de partij certificeert.
7. Datum van ondertekening.