

ANNEXE 16 :

Certification par une personne qualifiée et libération des lots

Champ d'application

Cette Annexe donne des lignes directrices concernant la certification par une Personne Qualifiée et la libération de lots au sein de l'Union européenne (UE) de médicaments à usage humain ou vétérinaire ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM) ou destinés à l'exportation. Les principes énoncés dans le présent guide s'appliquent également aux médicaments expérimentaux à usage humain, sous réserve de toute différence avec les dispositions légales et avec des principes plus spécifiques publiées par la Commission européenne.

Les exigences législatives applicables sont décrites à l'article 51 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, et à l'article 55 de la directive 2001/82/CE. Cette annexe tient compte des dispositions visées à l'article 51(2) de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, et à l'article 55(2) de la directive 2001/82/CE, par exemple les accords de reconnaissance mutuelle (MRA).

La présente Annexe ne couvre pas la « libération des lots par une autorité de contrôle officielle », cette disposition qui peut être spécifiée pour certains produits sanguins et immunologiques, conformément aux articles 109, 110, 113 et 114 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, et aux articles 81 et 82 de la directive 2001/82/CE. En revanche, cette Annexe s'applique à la certification par une Personne Qualifiée et à la libération ultérieure de ces lots.

Les dispositions de base applicables à la libération des lots d'un produit sont définies par son AMM. Aucun des éléments de la présente Annexe ne saurait déroger à ces dispositions.

Principes généraux

La responsabilité ultime afférente à la performance d'un médicament au cours de son cycle de vie, à sa sécurité, à sa qualité et à son efficacité, incombe au titulaire de l'AMM.

Cependant, la Personne Qualifiée a la responsabilité de s'assurer que chaque lot individuel a été fabriqué et contrôlé conformément à la législation en vigueur au sein de l'État membre dans lequel la certification a lieu, et dans le respect des exigences de l'AMM et des bonnes pratiques de fabrication (BPF).

Le processus de libération de lot comprend les étapes suivantes :

- i. La vérification de la fabrication et du contrôle du lot conformément aux procédures de libération définies.
- ii. La certification du lot de produit fini effectuée par une Personne Qualifiée, attestant que le lot est conforme aux BPF et aux exigences de son AMM. Cette étape représente la libération de la qualité du lot.
- iii. Le transfert dans un stock destiné à la vente et/ou à l'exportation du lot de produit fini, qui doit prendre en compte la certification effectuée par la Personne Qualifiée. Si le transfert est réalisé dans un site différent de celui dans lequel la certification a lieu, cette disposition doit alors être documentée dans un accord écrit établi entre les sites concernés.

L'objectif du contrôle de la libération du lot est notamment de s'assurer que :

- i. Le lot a été fabriqué et contrôlé conformément aux exigences de son AMM.
- ii. Le lot a été fabriqué et contrôlé conformément aux principes et lignes directrices des BPF.
- iii. Toute autre exigence légale pertinente a été prise en compte.
- iv. Dans l'éventualité d'un défaut qualité tel qu'indiqué dans le chapitre 8 des BPF, partie I, nécessitant une enquête ou un rappel de lot, s'assurer que toutes les Personnes Qualifiées impliquées dans la certification ou la confirmation ¹ ainsi que tous les enregistrements pertinents sont aisément identifiables.

1. PROCESSUS DE CERTIFICATION

- 1.1. Chaque lot de produit fini doit être certifié² par une Personne Qualifiée au sein de l'UE avant d'être libéré pour la vente ou la distribution dans l'UE ou pour l'exportation. La certification peut uniquement être effectuée par une Personne Qualifiée du fabricant et/ou de l'importateur tels que décrits dans l'AMM.
- 1.2. Toute Personne Qualifiée impliquée dans la certification ou dans la confirmation d'un lot doit posséder une connaissance approfondie des étapes pour lesquelles elle engage sa responsabilité. Les Personnes Qualifiées doivent être en mesure de prouver leur formation continue concernant le type de produit, les procédés de production, les progrès techniques et les évolutions des BPF.
- 1.3. Plusieurs sites peuvent être impliqués dans les différentes étapes de fabrication, d'importation, de contrôle et de stockage du lot avant qu'il ne soit soumis au processus de certification. Indépendamment du nombre de sites impliqués, il incombe à la Personne Qualifiée qui procède à la certification du produit fini de s'assurer que toutes les étapes requises sont effectuées dans le respect des systèmes de qualité pharmaceutiques reconnus afin de garantir la conformité du lot avec les BPF, l'AMM et toute autre obligation légale au sein de l'État membre dans lequel a lieu la certification.
- 1.4. Pour les étapes de fabrication effectuées dans des sites au sein de l'UE, chaque site de fabrication doit disposer d'au moins une Personne Qualifiée.
 - 1.4.1 Lorsque le site entreprend uniquement des opérations de fabrication partielle sur un lot, une Personne Qualifiée du site doit au minimum confirmer que les opérations entreprises par le site ont été réalisées conformément aux BPF et aux conditions de l'accord écrit détaillant les opérations pour lesquelles le site est responsable. Si la Personne Qualifiée est chargée de confirmer la conformité de ces opérations avec l'AMM concernée, la Personne Qualifiée doit alors avoir accès aux détails nécessaires de l'AMM.
 - 1.4.2 La Personne Qualifiée qui procède à la certification du lot de produit fini peut assumer l'entière responsabilité pour toutes les étapes de fabrication du lot ou cette responsabilité peut être partagée avec les autres Personnes Qualifiées ayant fourni une confirmation pour des

¹ Les informations requises pour la confirmation, lorsque les responsabilités de la personne qualifiée sont transférées d'un site à un autre, sont présentées à l'Appendice I de la présente Annexe.

² Le contenu du certificat de lot pour les médicaments est présenté à l'Appendice II de la présente Annexe.

étapes spécifiques dans la fabrication et le contrôle d'un lot. Il peut s'agir d'autres Personnes Qualifiées qui exercent leur mission sous l'égide du même titulaire d'autorisation de fabrication ou alors de personnes qualifiées relevant d'autres titulaires d'autorisation de fabrication.

1.4.3 Tout partage de responsabilités entre les personnes qualifiées relatif à la conformité d'un lot doit être défini dans un document formellement accepté par l'ensemble des parties. Ce document doit détailler la responsabilité concernant l'impact de toute(s) déviation(s) sur la conformité du lot au BPF et à l'AMM.

1.5. Pour les médicaments fabriqués en dehors de l'UE, l'importation physique et la certification constituent les phases finales de fabrication, qui précèdent le transfert vers un stock de lots destinés à la vente.

1.5.1 Le processus de certification tel que décrit dans la section 1 de la présente Annexe s'applique à tous les médicaments destinés à être libérés pour les marchés de l'UE, ou pour l'exportation, indépendamment de la complexité de la chaîne d'approvisionnement et des localisations mondiales des sites de fabrication impliqués.

1.5.2 Conformément aux principes décrits dans la section 1.4 de la présente Annexe, la Personne Qualifiée qui certifie le lot de médicament fini peut se baser sur la confirmation donnée par d'autres Personnes Qualifiées impliquées dans des opérations de fabrication ou d'importation se déroulant dans d'autres sites au sein de l'UE et par d'autres titulaires de l'autorisation de fabrication spécifiés dans l'AMM concernée, et partager avec eux les responsabilités définies.

1.5.3 Les conditions de stockage et de transport du lot et des échantillons, si ces derniers sont envoyés séparément, doivent être prises en considération par la Personne Qualifiée avant la certification du lot.

1.5.4 La Personne Qualifiée qui procède à la certification du produit fini est chargée de veiller à ce que chaque lot de médicament fini ait été fabriqué conformément aux BPF et à l'AMM. À moins qu'un MRA ou qu'un accord similaire ne soit établi entre l'UE et le pays exportateur, la Personne Qualifiée a également la responsabilité de s'assurer que le lot de médicament fini a fait l'objet, dans un État membre, d'une analyse qualitative complète, d'une analyse quantitative d'au moins toutes les substances actives et de tous les autres essais ou vérifications nécessaires pour garantir la qualité des médicaments dans le respect des exigences de l'AMM.

1.5.5 Les échantillons du produit importé doivent être parfaitement représentatifs du lot. Les échantillons peuvent être prélevés après leur arrivée dans l'UE ou sur le site de fabrication dans le pays tiers, conformément à une méthode techniquement justifiée, documentée au sein du système qualité de l'entreprise. Les responsabilités afférentes à l'échantillonnage doivent être définies dans un accord écrit établi entre les sites. Tout échantillon prélevé en dehors de l'UE doit être expédié dans des conditions de transport équivalentes à celles du lot qu'il représente.

1.5.6 Lorsque l'échantillonnage est effectué sur un site de fabrication en pays

tiers, la justification technique doit inclure un processus formel de gestion du risque qualité permettant d'identifier et de gérer tous les risques afférents à cette méthode. Ce processus doit être dûment documenté et inclure au minimum les éléments suivants :

- i. Un audit de l'activité de fabrication, incluant toute activité d'échantillonnage effectuée sur le site du pays tiers, et une évaluation des étapes de transport ultérieures à la fois pour le lot et pour les échantillons afin de s'assurer que les échantillons sont représentatifs du lot importé.
- ii. Une étude scientifique complète, incluant les données permettant de conclure que les échantillons prélevés dans le pays tiers sont représentatifs du lot après l'importation. Cette étude doit inclure au minimum:
 - o une description du processus d'échantillonnage dans le pays tiers.
 - o une description des conditions de transport de l'échantillon et du lot importé.
 - o toute différence entre ces conditions de transport doit être justifiée.
 - o une analyse comparative des échantillons prélevés dans le pays tiers et prélevés après l'importation.
 - o une étude de l'intervalle de temps entre l'échantillonnage et l'importation du lot et la production de données permettant de justifier des limites définies appropriées.
- iii. Une mesure définissant une analyse périodique et aléatoire d'échantillons prélevés après importation afin de pouvoir justifier de la représentativité en routine des échantillons prélevés en pays tiers ;
- iv. Un examen de tout résultat inattendu ou de tout résultat hors spécifications confirmé. Cette situation peut avoir des répercussions sur la prise en compte des échantillons prélevés sur le site de fabrication du pays tiers et doit être notifiée à l'autorité de tutelle du site où la certification est effectuée. Ce type d'événement doit être considéré comme un défaut de qualité potentiel et faire l'objet d'une enquête dans le respect des principes du chapitre 8 des BPF, partie I.

1.5.7 Différents lots de produit fini importés peuvent provenir du même lot de produit vrac. Les personnes qualifiées qui procèdent à la certification des différents lots de produit fini peuvent baser leur décision sur les analyses de contrôle de la qualité du premier lot de produit fini importé, à condition que cette procédure soit justifiée et documentée, en s'appuyant sur les principes de gestion du risque qualité. Cette analyse doit prendre en compte, les dispositions énoncées au paragraphe 1.5.6 concernant la prise en compte des échantillons prélevés dans les pays tiers. Il doit exister des preuves permettant de garantir que l'intégrité et l'identité du lot de produit fini ont été établies, vérifiées et

enregistrées au minimum pour les éléments suivants :

- i. les exigences applicables relatives au stockage du produit vrac avant conditionnement ont été respectées ;
- ii. le lot de produit fini a été stocké et transporté conformément aux conditions requises ;
- iii. le chargement a été maintenu dans des conditions sécurisées et il n'existe aucun signe d'altération lié au stockage ou au transport ;
- iv. l'identification correcte du produit a été établie ;
- v. le ou les échantillons testés sont représentatifs de l'ensemble des lots de produit fini provenant du lot vrac.

1.6. La Personne Qualifiée doit s'assurer personnellement que les responsabilités opérationnelles suivantes sont accomplies avant la certification d'un lot pour libération sur le marché ou pour l'exportation :

- i. la certification est autorisée conformément aux dispositions de l'autorisation de fabrication et d'importation;
- ii. toutes les obligations et exigences additionnelles de la législation nationale sont respectées ;
- iii. la certification est enregistrée dans un registre ou dans un document équivalent.

1.7. En outre, la Personne Qualifiée a la responsabilité de s'assurer que les points 1.7.1 à 1.7.21 sont garantis. Ces tâches peuvent être déléguées à du personnel ou à des tiers ayant reçu une formation appropriée. Il est établi que la Personne Qualifiée devra s'appuyer sur le système qualité pharmaceutique et la Personne Qualifiée devra avoir l'assurance en continu du bien-fondé de cette prise en compte.

1.7.1 Toutes les activités en lien avec la fabrication et le contrôle du médicament ont été réalisées conformément aux principes et aux lignes directrices des BPF.

1.7.2 L'ensemble de la chaîne d'approvisionnement de la substance active et du médicament jusqu'à l'étape de certification est documenté et tenu à la disposition de la Personne Qualifiée. Cette documentation doit inclure les sites de fabrication des matières premières et des articles de conditionnement pour le médicament ainsi que tout autre composant considéré comme critique à la suite d'une évaluation des risques du procédé de fabrication. Il est recommandé de présenter le document sous forme d'un diagramme complet intégrant chaque partie impliquée, y compris les sous-traitants d'étapes critiques telles que la stérilisation des composants et de l'équipement pour un procédé aseptique.

1.7.3 Tous les audits des sites impliqués dans la fabrication et le contrôle des médicaments ainsi que dans la fabrication de la substance active ont été effectués et que les rapports d'audit sont tenus à la disposition de la Personne Qualifiée en charge de la certification.

1.7.4 Tous les sites de fabrication, d'analyse et de certification sont en conformité avec l'AMM pour le territoire de destination.

1.7.5 Toutes les activités de fabrication et de contrôle sont conformes à

celles décrites dans l'AMM.

- 1.7.6 L'origine et les spécifications des matières premières et des articles de conditionnement utilisés dans le lot sont en conformité avec l'AMM. Les systèmes de gestion de la qualité du fournisseur sont mis en place et permettent de garantir que seuls des matières premières et articles de conditionnement ayant la qualité requise ont été approvisionnés.
- 1.7.7 Pour les médicaments qui relèvent du champ d'application de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, ou de la directive 2001/82/CE, les substances actives ont été fabriquées conformément aux BPF et, le cas échéant, distribuées dans le respect des bonnes pratiques de distribution (BPD) relatives aux substances actives.
- 1.7.8 L'importation de substances actives utilisées pour la fabrication de médicaments à usage humain doit satisfaire aux exigences de l'article 46(b) de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée.
- 1.7.9 Pour les médicaments qui relèvent du champ d'application de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, les excipients ont été fabriqués conformément aux BPF en vigueur visées à l'article 46(f) de cette directive.
- 1.7.10 S'il y a lieu, le statut de l'EST (encéphalopathie spongiforme animale transmissible) de toutes les matières utilisées dans la fabrication du lot, doit être conforme à l'AMM.
- 1.7.11 Tous les enregistrements sont complets et approuvés par du personnel approprié. L'ensemble des contrôles en cours de fabrication et des vérifications requis a été effectué.
- 1.7.12 Tous les procédés de fabrication et de contrôle demeurent dans un état validé. Le personnel est formé et qualifié de manière appropriée.
- 1.7.13 Les résultats du contrôle qualité du produit fini doivent être conformes aux spécifications du produit fini décrites dans l'AMM ou, dans les cas autorisés, le programme de contrôle d'essais de libération en temps réel.
- 1.7.14 L'ensemble des engagements réglementaires post-commercialisation en lien avec la fabrication ou le contrôle du produit a été pris en compte. Les données du programme de suivi de la stabilité permettent d'appuyer la certification.
- 1.7.15 L'impact de toute modification sur la fabrication ou le contrôle du produit a fait l'objet d'une évaluation et toutes les vérifications et tous les contrôles additionnels ont été terminés.
- 1.7.16 Toutes les investigations qui portent sur le lot à certifier (y compris les investigations des résultats hors spécifications ou hors tendance) ont été menées jusqu'à un niveau suffisant pour appuyer la certification.
- 1.7.17 Les réclamations, investigations ou rappels en cours ne vont pas à l'encontre des conditions requises pour la certification du lot concerné.
- 1.7.18 Les accords techniques requis sont établis.
- 1.7.19 Le programme d'auto-inspection est actif et tenu à jour.

- 1.7.20 Les modalités appropriées sont mises en œuvre pour la distribution et l'expédition.
- 1.7.21 Dans le cas de médicaments à usage humain destinés à être mis sur le marché au sein de l'UE, les dispositifs de sécurité visés à l'article 54(o) de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, ont été apposés sur le conditionnement, s'il y a lieu.
- 1.8. Pour certains produits, des indications spécifiques peuvent s'appliquer, telles que la partie I des BPF, annexe 2 : « Fabrication des substances actives et des médicaments biologiques à usage humain », et annexe 3 : Fabrication des médicaments radio pharmaceutiques.
- 1.9. Dans le cas de l'importation parallèle et de la distribution parallèle, toute activité de reconditionnement effectuée sur un lot qui a déjà été mis sur le marché doit être approuvée par l'autorité compétente du marché de destination.
- 1.9.1 Avant la certification du lot reconditionné, la Personne Qualifiée doit confirmer la conformité avec les exigences nationales pour l'importation parallèle et avec les règles de l'UE pour la distribution parallèle.
- 1.9.2 La Personne Qualifiée du titulaire de l'autorisation de fabrication, qui est désignée responsable de la certification du lot au regard de l'AMM du produit fini reconditionné, certifie que le reconditionnement a été effectué conformément à l'autorisation applicable au produit reconditionné et aux BPF.
- 1.10. Enregistrement de la certification par la Personne Qualifiée.
- 1.10.1 La certification d'un médicament est enregistrée par la Personne Qualifiée dans un registre ou dans un document équivalent prévu à cet effet. Le document doit indiquer que chaque lot de production satisfait aux dispositions de l'article 51 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, ou de l'article 55 de la directive 2001/82/CE. Le document doit être tenu à jour au fur et à mesure des opérations effectuées et mis à la disposition des agents de l'autorité compétente pendant la période spécifiée dans les dispositions des États membres concernés, et en tout état de cause, au minimum durant cinq ans.
- 1.10.2 Le rapport de contrôle, visé à l'article 51 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, ou à l'article 55 de la directive 2001/82/CE, ou toute autre preuve de libération sur le marché en question, basée sur un système équivalent, doit être mis à disposition pour le lot concerné afin d'être exempté de tout contrôle ultérieur lors de son entrée dans un autre État membre.

2. PRISE EN COMPTE DES ÉVALUATIONS DE BPF RÉALISÉES PAR LES TIERCES PARTIES, TELLES QUE LES AUDITS

Dans certains cas, la Personne Qualifiée se basera sur le bon fonctionnement du système de qualité pharmaceutique des sites impliqués dans la fabrication du produit, qui peut découler des audits réalisés par des tierces parties.

- 2.1 La prise en compte des évaluations réalisées par des tierces parties, telles que les audits, doit être en conformité avec le chapitre 7 du Guide des BPF

afin de définir, d'approuver et de contrôler de manière appropriée toute activité externalisée.

2.2 Une attention particulière doit être accordée à l'approbation des rapports d'audit :

- i. Le rapport d'audit doit porter sur les exigences générales de BPF, telles que, par exemple, le système de gestion de la qualité, toutes les procédures appropriées relatives à la production et au contrôle de la qualité ayant trait au produit fourni, par exemple la fabrication de la substance active, les analyses de contrôle de la qualité, le conditionnement primaire, etc. Tous les domaines audités doivent être décrits avec précision dans le cadre d'un rapport détaillé de l'audit ;
- ii. Il convient de déterminer si la fabrication et le contrôle de la qualité de la substance active et du médicament sont conformes aux BPF, ou dans le cas d'une fabrication réalisée dans des pays tiers, à des BPF au moins équivalentes à celles visées à l'article 46 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, ou à l'article 50 de la directive 2001/82/CE ;
- iii. Dans le cas d'activités externalisées, la conformité avec l'AMM doit être vérifiée ;
- iv. La Personne Qualifiée doit s'assurer qu'une évaluation et une approbation écrites finales des rapports d'audit de la tierce partie ont été effectuées. La Personne Qualifiée doit avoir accès à l'ensemble de la documentation qui facilite l'examen des conclusions de l'audit et de la prise en compte continue de l'activité externalisée ;
- v. Les activités sous-traitées ayant une incidence critique sur la qualité du produit doivent être définies dans le respect des principes de la gestion du risque qualité, tels que décrits dans la partie III de EudraLex, volume 4. Conformément à ces principes, la Personne Qualifiée doit avoir connaissance des résultats d'un audit ayant une incidence critique sur la qualité du produit avant de procéder à la certification des lots concernés ;
- vi. Des audits répétés doivent être effectués conformément aux principes de la gestion du risque qualité.

3. GESTION DES DÉVIATIONS NON PLANIFIÉES

Sous réserve que les spécifications enregistrées pour les substances actives, les excipients, les articles de conditionnement et les médicaments soient respectées, une Personne Qualifiée peut envisager de confirmer la conformité ou de certifier un lot lorsqu'une déviation inattendue relative au procédé de fabrication et/ou aux méthodes de contrôle analytique par rapport aux items contenues dans l'AMM et/ou dans les BPF est survenue. La déviation doit faire l'objet d'une enquête approfondie et la cause principale doit être corrigée. La soumission d'une modification de l'AMM peut être requise pour la poursuite de la fabrication du produit.

3.1 L'impact doit faire l'objet d'une évaluation selon un processus de gestion du risque qualité, par le biais d'une méthode appropriée telle que celle décrite dans la partie III du Guide des BPF. Le processus de gestion du risque qualité doit inclure les étapes suivantes :

- i. l'évaluation de l'incidence potentielle de la déviation sur la qualité, la

sécurité ou l'efficacité du ou des lots concernés et la conclusion que l'impact est négligeable ;

- ii. la prise en compte de la nécessité d'inclure le(s) lot(s) affecté(s) dans le programme de suivi de la stabilité ;
- iii. dans le cas de médicaments biologiques, la prise en considération que toute déviation par rapport au procédé approuvé peut avoir un impact inattendu sur leur sécurité et leur efficacité.

Étant entendu que les responsabilités peuvent être partagées entre plusieurs personnes qualifiées impliquées dans la fabrication et le contrôle d'un lot, la Personne Qualifiée qui procède à la certification d'un lot de médicament doit connaître et prendre en compte toute déviation susceptible d'avoir un impact sur la conformité avec les BPF et/ou sur la conformité avec l'AMM.

4. LIBÉRATION DE LOT

- 4.1 Les lots de médicaments ne peuvent être libérés pour la vente ou la distribution sur le marché qu'après leur certification par une Personne Qualifiée, tel que décrit précédemment. Jusqu'à ce qu'un lot soit certifié, il doit rester sur le site de fabrication ou être expédié en quarantaine vers un autre site approuvé à cette fin par l'autorité compétente appropriée.
- 4.2 Des dispositifs de protection permettant de garantir que les lots non certifiés ne sont pas transférés vers un stock destiné à la vente doivent être mis en œuvre ; ils peuvent être de nature physique, par exemple le recours à la séparation et à l'étiquetage des lots, ou de nature électronique, par exemple. l'utilisation de systèmes informatisés validés. Lorsque des lots non certifiés sont déplacés d'un site autorisé vers un autre, les dispositifs de protection empêchant toute libération anticipée doivent être maintenus.
- 4.3 Les étapes requises pour notifier la certification par une Personne Qualifiée au site dans lequel le transfert dans un stock destiné à la vente sera effectué doivent être définies dans le cadre d'un accord technique. Cette notification au site par une Personne Qualifiée doit être formelle et sans ambiguïté et doit être soumise aux exigences du chapitre 4 des BPF, partie I.

5. GLOSSAIRE

Certains termes et phrases contenus dans cette annexe sont utilisés dans un sens particulier défini ci-dessous. Il conviendra également de se reporter au glossaire figurant dans la partie principale du Guide.

Certification du lot de produit fini

La certification dans un registre ou dans un document équivalent par une Personne Qualifiée, au sens de l'article 51 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, et de l'article 55 de la directive 2001/82/CE, et qui représente la libération de la qualité du lot avant sa libération pour la vente ou la distribution.

Confirmation (Confirmer et confirmé ont une signification équivalente)

Une déclaration signée par une Personne Qualifiée attestant qu'un procédé ou un contrôle a été réalisé conformément aux BPF et à l'autorisation de mise sur le marché ou d'essai clinique applicable, au dossier de spécifications du produit et/ou à l'accord technique, selon le cas, dans le respect de l'accord écrit préalable avec la Personne Qualifiée responsable de la certification du lot de produit fini avant sa libération. La Personne Qualifiée qui fournit une confirmation engage sa responsabilité sur les activités qu'elle confirme.

Importateur

Titulaire de l'autorisation visée à l'article 12bis de la Loi du 25 mars 1964 ou à l'article 40.3 de la Directive 2001/83/CE pour importer des médicaments en provenance de pays tiers.

Lot de produit fini

En référence au contrôle ou à l'analyse du produit fini, un lot de médicament fini est défini à l'annexe I, partie I, point 3.2.2.5 de la directive 2001/83/CE et à l'annexe I, partie 2, section E de la directive 2001/82/CE. Dans le contexte de la présente annexe, le terme désigne en particulier le lot de produit dans son conditionnement final en vue de sa libération sur le marché.

Personne Qualifiée

Lorsque les opérations ont lieu en Belgique, personne qualifiée visée à l'article 84 ou 211 de l'AR du 14 décembre 2006. Dans les autres Etats membres, la personne qualifiée s'entend au sens de l'article 48 de la directive 2001/83/CE telle que modifiée.

Appendice I

Contenu de la confirmation de la fabrication partielle d'un médicament

[PAPIER À EN-TÊTE DU FABRICANT AYANT EFFECTUÉ L'ACTIVITÉ DE FABRICATION]

1. Nom du produit et description de l'étape de fabrication (p. ex. paracétamol 500 mg, comprimés, conditionnement primaire en blisters).
2. Numéro de lot.
3. Nom et adresse du site effectuant la fabrication partielle.
4. Référence à l'Accord technique qualité (conformément au chapitre 7 du Guide).
5. Déclaration de confirmation

Par la présente, je confirme que les étapes de fabrication visées dans l'Accord technique qualité ont été effectuées dans le strict respect des exigences des BPF de l'UE et des conditions décrites dans l'Accord afin de garantir la conformité avec les exigences de l'autorisation/des autorisations de mise sur le marché, telles que prévues par [Donneur d'ordre / fabricant responsable de la certification et de la libération du lot].

6. Nom de la Personne Qualifiée qui confirme la fabrication partielle.
7. Signature de la Personne Qualifiée qui confirme la fabrication partielle.
8. Date de signature.

Appendice II

Contenu du certificat de lot pour les médicaments

[PAPIER À EN-TÊTE DU FABRICANT QUI PROCÈDE À LA CERTIFICATION ET À LA LIBÉRATION DU LOT]

1. Nom, dosage/teneur, forme galénique et taille du conditionnement (Éléments identiques au texte indiqué sur le conditionnement du produit fini).
2. Numéro de lot du produit fini.
3. Nom du ou des pays de destination du lot, au moins lorsqu'il s'agit de pays de l'UE.
4. Déclaration de certification.

Par la présente, je certifie que toutes les étapes de fabrication de ce lot de produit fini ont été effectuées dans le strict respect des exigences des BPF de l'UE et [lorsque le pays est situé dans l'UE] des exigences de l'autorisation/des autorisations de mise sur le marché du/des pays de destination.

5. Nom de la Personne Qualifiée qui certifie le lot.
6. Signature de la Personne Qualifiée qui certifie le lot.
7. Date de signature.