



## Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario

### Anexo 16: Certificación por la Persona Cualificada y Liberación de Lote

**Bases legales para la publicación de guías detalladas:** artículo 47 de la Directiva 2001/83/CE, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano, y artículo 51 de la Directiva 2001/82/CE, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos veterinarios. Este documento proporciona una orientación para la interpretación de los principios y directrices de las normas de correcta fabricación (NCF) de los medicamentos, como se establece en la Directiva 2003/94/CE de medicamentos de uso humano y en la Directiva 91/412/CEE de medicamentos de uso veterinario.

**Estado del documento:** Revisado.

**Motivos de los cambios:** El anexo ha sido revisado con el fin de reflejar la globalización de las cadenas de suministro farmacéuticas y la introducción de nuevas estrategias de control de calidad. La revisión se ha llevado a cabo a la luz de la Directiva 2011/62/UE que modifica la Directiva 2001/83/CE en cuanto a la prevención de la entrada de medicamentos falsificados en la cadena legal de suministro. Esta versión también incorpora los documentos ICH Q8, Q9 y Q10, y documentos de interpretación, como el documento de interpretación de la autorización de fabricación e importación (MIA), si procede. Además, se han aclarado algunas áreas, cuya interpretación por los Estados Miembros no era consistente.

**Fecha de entrada en vigor:** 15 de abril de 2016.

La Guía de NCF se revisa de forma periódica. La Comisión Europea publica la información actualizada sobre las NCF y se puede consultar a través del siguiente enlace:

[http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm)

Fecha de publicación en la web Aemps: 15/04/2016



## Alcance

Este anexo proporciona guía sobre la certificación por una persona cualificada (en adelante, QP) y la liberación de lotes dentro de la Unión Europea (en adelante, UE) de medicamentos para uso humano o veterinario que dispongan de una autorización de comercialización (en adelante, AC) o fabricados para exportación. Los principios de esta guía también aplican a los medicamentos en investigación para uso humano, con la salvedad de cualquier diferencia en las disposiciones legales y directrices más específicas publicadas por la Comisión Europea

Los requisitos legales relevantes se encuentran en el artículo 51 de la Directiva 2001/83/CE, modificada, y en el artículo 55 de la Directiva 2001/82/CE. Se tienen en cuenta los acuerdos contemplados en el artículo 51 (2) de la Directiva 2001/83/CE, modificada, y en el artículo 55 (2) de la Directiva 2001/82/CE, por ejemplo, los Acuerdos de Reconocimiento Mutuo (en adelante, ARM).

Este anexo no aborda la “Liberación de Lotes por la Autoridad Oficial de Control” que se puede especificar para determinados productos hemoderivados e inmunológicos, de conformidad con los artículos 109, 110, 113, y 114 de la Directiva 2001/83/CE, modificada, y los artículos 81 y 82 de la Directiva 2001/82/CE. Sin embargo, el presente anexo aplica a la certificación por la QP y a la posterior liberación de dichos lotes.

Los acuerdos básicos para la liberación de lotes de un producto están definidos en su AC. Nada en este anexo debe entenderse como que invalida dichos acuerdos.

## Principios generales

La responsabilidad última respecto al comportamiento de un medicamento durante su vida útil, su seguridad, calidad y eficacia, recae en el titular de la autorización de comercialización (en adelante, TAC).

Sin embargo, la QP es responsable de asegurar que cada lote individual ha sido fabricado y controlado de acuerdo a la legislación en vigor en el Estado Miembro donde se realiza la certificación, en conformidad con los requisitos de su AC y con las normas de correcta fabricación (NCF).

El proceso de liberación de lotes comprende:

- i. La comprobación de que la fabricación y el análisis del lote se realizan de acuerdo con procedimientos de liberación definidos.
- ii. La certificación del lote de producto terminado realizada por una QP, lo que supone el cumplimiento del lote con las NCF y con los requisitos de su AC. Esto representa la liberación de calidad del lote.
- iii. La transferencia a las existencias vendibles, y/o exportación del lote de producto terminado, que debe tener en cuenta la certificación realizada por la QP. Si dicha transferencia tiene lugar en una planta diferente de donde se realiza la certificación, entonces el acuerdo debe estar documentado en un contrato por escrito entre las plantas.



La finalidad de controlar la liberación de lotes es principalmente para asegurar que:

- i. El lote ha sido fabricado y controlado de acuerdo con los requisitos de su AC.
- ii. El lote ha sido fabricado y controlado de acuerdo con los principios y las guías de NCF.
- iii. Se tiene en cuenta cualquier otro requisito legal relevante.
- iv. En el caso de que un defecto de calidad, tal como se establece en el Capítulo 8 de EudraLex, Volumen 4, Parte I, necesite ser investigado o una retirada de lote, se asegure que cualquier QP involucrada en la certificación o confirmación<sup>1</sup> y, que cualquier registro relevante, sean inmediatamente identificables.

## 1. EL PROCESO DE CERTIFICACIÓN

- 1.1. Cada lote de producto terminado debe ser certificado<sup>2</sup> por una QP dentro de la UE antes de ser liberado para su venta o suministro en la UE o para su exportación. La certificación solo puede realizarse por la QP del fabricante y/o importador descritos en la AC.
- 1.2. Cualquier QP involucrada en la certificación, o confirmación de un lote debe poseer un conocimiento detallado de todas las etapas de las cuales es responsable. Las QP deben ser capaces de demostrar su formación continua en relación al tipo de producto, los procesos de producción, los avances tecnológicos y los cambios en las NCF.
- 1.3. Puede haber varias plantas involucradas en las diversas etapas de fabricación, importación, análisis y almacenamiento de un lote antes de que se someta a certificación. Independientemente de cuantas plantas estén involucradas, la QP que lleve a cabo la certificación del lote de producto terminado, debe asegurar que todas las etapas necesarias han sido completadas bajo sistemas de calidad farmacéuticos aprobados para asegurar el cumplimiento del lote con las NCF, la AC y cualquier otra obligación legal del Estado Miembro donde se realiza la certificación.
- 1.4. Para las etapas de fabricación realizadas en plantas dentro de la UE, cada planta de fabricación debe disponer de, al menos, una QP.
  - 1.4.1. En la planta donde sólo se realicen operaciones parciales de fabricación en relación con un lote, la QP de dicha planta debe, al menos, confirmar

<sup>1</sup>La información requerida para la confirmación, donde se transfieren las responsabilidades respecto al lote entre las QP de las plantas, se establecen en el Apéndice I de este anexo.

<sup>2</sup> El contenido del certificado de un lote de medicamentos se establece en el Apéndice II de este anexo.

que las operaciones asumidas en la planta han sido realizadas en conformidad con las NCF y con los términos del acuerdo escrito que detalla las operaciones de las que la planta es responsable. Si la QP es responsable de proporcionar la confirmación del cumplimiento de dichas operaciones con la AC pertinente, entonces la QP debe tener acceso a los detalles necesarios de la AC.

- 1.4.2. La QP que realiza la certificación del lote de producto terminado puede asumir plena responsabilidad para todas las etapas de la fabricación del lote o dicha responsabilidad puede compartirse con otras QP, las cuales han proporcionado la confirmación para etapas específicas en la fabricación y control de un lote. Éstas podrían ser otras QP que estén operando bajo el mismo titular de la autorización de fabricación (en adelante, MIA) o que operen bajo distintos titulares de una MIA.
- 1.4.3. Cualquier reparto de responsabilidades entre QP en relación a la conformidad de un lote debe de estar definido en un documento aceptado formalmente por todas las partes. Este documento debe detallar la responsabilidad para evaluar el impacto que tenga cualquier desviación en el cumplimiento del lote con las NCF y con la AC.
- 1.5. Para medicamentos fabricados fuera de la UE, la importación física y la certificación son las etapas finales de la fabricación, las cuales preceden a la transferencia del lote a las existencias vendibles.
  - 1.5.1. El proceso de certificación, tal como se describe en la sección 1 de este anexo, es aplicable a todos los medicamentos destinados a ser liberados para los mercados de la UE, o para exportación, independientemente de la complejidad de la cadena de suministro y de los emplazamientos globales de las plantas de fabricación involucradas.
  - 1.5.2. De acuerdo con los principios descritos en la sección 1.4 de este anexo, la QP que certifique el lote de medicamento terminado puede tener en cuenta la confirmación realizada por otras QP y compartir con ellas determinadas responsabilidades en relación con cualquier operación de fabricación o importación que tengan lugar en otras plantas en la UE y otros titulares de la autorización de fabricación definidos en la AC pertinente.
  - 1.5.3. Las condiciones de almacenamiento y transporte del lote y la muestra, si son enviadas por separado, deben tenerse en cuenta por la QP antes de la certificación de un lote.
  - 1.5.4. La QP que certifique el producto terminado es responsable de asegurar que cada lote de medicamento terminado ha sido fabricado de acuerdo



con las NCF y la AC. A menos que exista un ARM o acuerdo similar entre la UE y el país exportador, la QP es también responsable de asegurar que el lote de medicamento terminado ha sido objeto en un Estado Miembro de un análisis cualitativo completo, un análisis cuantitativo de, al menos, todos los principios activos y todos los demás análisis o comprobaciones necesarias para asegurar que la calidad del medicamento está de acuerdo con los requisitos de la AC.

1.5.5. El muestreo de un producto importado debe ser totalmente representativo del lote. Las muestras pueden o bien tomarse tras su llegada a la UE, o bien tomarse en la planta de fabricación localizada en un tercer país de acuerdo con un enfoque técnicamente justificado que esté documentado en el sistema de calidad de la empresa. Las responsabilidades con relación al muestreo deben definirse en un acuerdo escrito entre las plantas. Cualquier muestra tomada fuera de la UE debe enviarse bajo condiciones de transporte equivalentes a las del lote que representa.

1.5.6. Cuando el muestreo se realice en una planta de fabricación de un tercer país, la justificación técnica debe incluir un proceso formal de gestión de riesgos para la calidad para identificar y gestionar cualquier riesgo asociado a este enfoque. Este debe estar completamente documentado e incluir al menos los siguientes elementos:

- i. Auditoría de la actividad de fabricación, que incluya cualquier actividad de muestreo en la planta del tercer país y evaluación de las etapas posteriores de transporte, tanto del lote como de las muestras, para asegurar que las muestras son representativas del lote importado.
- ii. Un estudio científico exhaustivo, con inclusión de los datos que respalden cualquier conclusión de que las muestras tomadas en el tercer país son representativas del lote tras su importación. Este estudio debe incluir como mínimo:
  - Descripción del proceso de muestreo en el tercer país.
  - Descripción de las condiciones de transporte de la muestra y del lote importado. Cualquier diferencia debe justificarse.
  - Análisis comparativo de las muestras tomadas en el tercer país y las muestras tomadas tras la importación.
  - Consideración del intervalo de tiempo transcurrido entre el muestreo e importación del lote y la generación de datos para respaldar los límites adecuados definidos.
- iii. Provisión para realizar análisis periódicos aleatorios de las muestras tomadas tras la importación para justificar la confianza continua en las muestras tomadas en un tercer país.



- iv. Una revisión de cualquier resultado inesperado o resultado fuera de especificaciones confirmado. Esto puede tener implicaciones en la confianza en el muestreo realizado en la planta de fabricación del tercer país y debe notificarse a la autoridad supervisora de la planta donde se realiza la certificación. Este hecho debe considerarse como un potencial defecto de calidad e investigarse de acuerdo con las orientaciones del Capítulo 8 de EudraLex, Volumen 4, Parte I.

1.5.7. Se pueden originar diferentes lotes de producto terminado importado a partir del mismo lote de producto a granel. Las QP que certifiquen los diferentes lotes de producto terminado pueden basar su decisión en los análisis de control de calidad del primer lote de producto terminado importado, siempre y cuando dicha justificación haya sido documentada en base a los principios de gestión de riesgos para la calidad. En este caso se deben tener en cuenta las provisiones del párrafo 1.5.6 en relación a la confianza en cualquier muestra tomada en terceros países. Debe disponerse de evidencias para asegurar que la integridad y la identidad del lote de producto terminado importado ha sido establecida a través de una verificación documentada de, al menos, lo siguiente:

- i. Se han satisfecho los requisitos relevantes de almacenamiento del lote de producto a granel previo a su acondicionamiento.
- ii. El lote de producto terminado ha sido almacenado y transportado bajo las condiciones requeridas.
- iii. El envío se ha mantenido seguro y no hay evidencia de manipulación durante el almacenamiento o el transporte.
- iv. Se ha establecido una correcta identificación del producto
- v. La(s) muestra(s) analizada(s) es(son) representativa(s) de todos los lotes de producto terminado derivados del mismo lote de producto a granel.

1.6. La QP debe asegurar personalmente, antes de la certificación de un lote para la liberación al mercado o para exportación, que las siguientes responsabilidades operacionales se satisfacen:

- i. La certificación se consiente bajo los términos de la autorización como fabricante/importador (MIA).
- ii. Se cumple con cualquier obligación o requisito adicional de la legislación nacional.
- iii. La certificación se registra en un registro o documento equivalente.

1.7. Además, la QP tiene la responsabilidad de asegurar el cumplimiento de los puntos 1.7.1 a 1.7.21. Estas tareas pueden ser delegadas a personal debidamente formado o a terceras partes. Se reconoce que la QP necesitará



confiar en el sistema de calidad farmacéutico y por ello la QP debe tener seguridad continua en que esta confianza está bien fundada.

- 1.7.1. Todas las actividades relacionadas con la fabricación y análisis del medicamento han sido realizadas de acuerdo con los principios y guías de NCF.
- 1.7.2. Toda la cadena de suministro del principio activo y del medicamento, hasta la etapa de certificación, está documentada y disponible para la QP. Esto debe incluir las plantas de fabricación de los materiales de partida y los materiales de acondicionamiento del medicamento y cualquier otro material considerado crítico en base a una evaluación de riesgos del proceso de fabricación. El documento debe estar preferiblemente en el formato de un diagrama exhaustivo donde cada parte, con inclusión de los terceros subcontratados para etapas críticas, tales como la esterilización de componentes y equipos para un proceso aséptico, esté incluida.
- 1.7.3. Todas las auditorías de las plantas involucradas en la fabricación y en el análisis del medicamento y en la fabricación del principio activo se han llevado a cabo y, que los informes de las auditorías están a disposición de la QP que realiza la certificación.
- 1.7.4. Todas las plantas de fabricación, análisis y certificación cumplen con los términos de la AC para el territorio previsto.
- 1.7.5. Todas las actividades de fabricación y análisis son consistentes con aquellas descritas en la AC.
- 1.7.6. El origen y las especificaciones de los materiales de partida y materiales de acondicionamiento usados en el lote cumplen con la AC. Se han establecido sistemas de gestión de calidad de proveedores para asegurar que solo se han suministrado materiales de la calidad requerida.
- 1.7.7. Para los medicamentos que entran en el alcance de la Directiva 2001/83/CE, modificada, o la Directiva 2001/82/CE, los principios activos han sido fabricados de acuerdo con las NCF y, cuando sea requerido, distribuidas de acuerdo con las buenas prácticas de distribución (BPD) de principios activos.
- 1.7.8. La importación de principios activos utilizados en la fabricación de medicamentos para uso humano debe cumplir con los requisitos del artículo 46(b) de la Directiva 2001/83/CE, modificada.



- 1.7.9. Para los medicamentos que entran en el alcance de la Directiva 2001/83/CE, modificada, los excipientes han sido fabricados de acuerdo con las NCF establecidas referidas en el artículo 46(f) de dicha Directiva.
- 1.7.10. Cuando sea pertinente, en relación a la EET (Encefalopatía Espongiforme Transmisible), el estado de todos los materiales usados en la fabricación del lote cumplen con las condiciones de la AC.
- 1.7.11. Todos los registros están completos y respaldados por personal adecuado. Se han realizado todas las comprobaciones y controles en proceso requeridos.
- 1.7.12. Todos los procesos de control y fabricación permanecen en estado validado. El personal está formado y cualificado de manera adecuada.
- 1.7.13. Los datos de los ensayos de control de calidad de producto terminado cumplen con las especificaciones de producto terminado descritos en la AC, o cuando esté autorizado, con el programa de ensayos para liberación a tiempo real.
- 1.7.14. Se ha abordado cualquier compromiso regulatorio post-comercialización relacionado con la fabricación o el análisis del producto. Los datos de los estudios de estabilidad en curso continúan respaldando la certificación.
- 1.7.15. Se ha evaluado el impacto de cualquier cambio en la fabricación o análisis del producto y se ha completado cualquier comprobación o análisis adicional.
- 1.7.16. Todas las investigaciones relacionadas con el lote, que está siendo certificado (con inclusión de las investigaciones de fuera de especificaciones y fuera de tendencias), se han completado a un nivel suficiente para respaldar la certificación.
- 1.7.17. Cualquier reclamación, investigación o retirada que se esté en curso no invalida las condiciones para la certificación del lote en cuestión.
- 1.7.18. Se dispone de los acuerdos técnicos requeridos.
- 1.7.19. El programa de auto-inspecciones está en activo y actualizado.
- 1.7.20. Se dispone de los acuerdos apropiados para su distribución y envío.
- 1.7.21. En el caso de medicamentos de uso humano destinados a su puesta en el mercado comunitario, los dispositivos de seguridad detallados en el



artículo 54(o) de la Directiva 2001/83/CE, modificada, se han colocado en el embalaje, cuando sea necesario.

1.8. Para determinados productos, pueden ser aplicables directrices especiales, como son, EudraLex, Volumen 4, Anexo 2: Fabricación de sustancias activas biológicas y medicamentos biológicos para uso humano, y Anexo 3: Fabricación de radiofármacos.

1.9. En el caso de importación y distribución paralela cualquier operación de reacondicionamiento llevada a cabo en un lote que ya ha sido liberado debe ser aprobada por la autoridad competente del mercado en el que se pretende comercializar.

1.9.1. De manera previa a la certificación de un lote reacondicionado la QP debe confirmar el cumplimiento con los requisitos nacionales para la importación paralela y con las normas de la UE para la distribución paralela.

1.9.2. La QP del titular de la MIA, que es nombrada responsable de la certificación del lote en la AC del producto terminado reacondicionado, certifica que el reacondicionamiento se ha realizado de acuerdo con la autorización perteneciente al producto reacondicionado y con las NCF.

1.10.Registro de la certificación de la QP.

1.10.1.La certificación de un medicamento se registra por la QP en un registro o documento equivalente previsto para ese fin. El registro debe mostrar que cada lote de producción satisface los requisitos del artículo 51 de la Directiva 2001/83/CE, modificada, o el artículo 55 de la Directiva 2001/82/CE. El registro debe mantenerse actualizado a medida que se llevan a cabo las operaciones y debe permanecer a disposición de los agentes de la autoridad competente durante el período especificado en las disposiciones del Estado Miembro del que se trate y, en cualquier caso, durante al menos cinco años.

1.10.2.El informe de control citado en el artículo 51 de la Directiva 2001/83/CE, modificada, o en el artículo 55 de la Directiva 2001/82/CE u otra prueba de liberación al mercado en cuestión, basada en un sistema equivalente, debe estar disponible para el lote con el fin de que quede exento de controles adicionales al entrar en otro Estado Miembro.



## **2. CONFIANZA EN LAS EVALUACIONES DE NCF REALIZADAS POR TERCEROS, P. EJ. AUDITORIAS**

En algunos casos la QP confiará en el correcto funcionamiento del sistema de calidad farmacéutico de las plantas involucradas en la fabricación del producto y esto puede derivar de auditorías llevadas a cabo por terceros.

2.1. La confianza en las evaluaciones realizadas por terceros, p. ej. auditorías, debe hacerse de conformidad con el Capítulo 7 de la Guía de NCF con el fin de definir, aprobar y controlar adecuadamente cualquier actividad subcontratada.

2.2. Debe prestarse especial atención a la aceptación de los informes de auditoría:

- i. El informe de auditoría debe abordar los requisitos generales de las NCF, como por ejemplo el sistema de gestión de calidad, todos los procedimientos relevantes de fabricación y control de calidad relacionados con el producto suministrado, p. ej. fabricación del principio activo, ensayos de control de calidad, acondicionamiento primario, etc. Todas las áreas auditadas deben describirse con precisión en un informe detallado de la auditoría.
- ii. Se debe determinar si la fabricación y control de calidad del principio activo y del medicamento cumplen con las NCF, o en caso de fabricación en terceros países, con NCF al menos equivalentes a las que se refiere el artículo 46 de la Directiva 2001/83/CE, modificada, o el artículo 50 de la Directiva 2001/82/CE.
- iii. El cumplimiento con la AC debe verificarse en el caso de las actividades subcontratadas.
- iv. La QP debe asegurar que se ha realizado una evaluación y aprobación final, por escrito, de los informes de auditoría realizados por terceras partes. La QP debe tener acceso a toda la documentación que facilite la revisión del resultado de la auditoría y de la confianza continua en la actividad subcontratada.
- v. Se deben definir las actividades subcontratadas que tengan un impacto crítico en la calidad del producto de acuerdo con los principios de gestión de riesgos para la calidad tal y como se describen en la Parte III de EudraLex, Volumen 4. En relación con esto, la QP debe conocer el resultado de una auditoría con impacto crítico en la calidad del producto de manera previa a la certificación de los lotes pertinentes.



- vi. Se deben realizar auditorías de manera periódica, de acuerdo con los principios de gestión de riesgos para la calidad.

### **3. GESTION DE DESVIACIONES INESPERADAS**

Siempre y cuando se cumplan las especificaciones registradas para principios activos, excipientes, materiales de acondicionamiento y medicamento, la QP puede considerar confirmar el cumplimiento o certificar un lote, cuando haya tenido lugar una desviación inesperada que afecte al proceso de fabricación y/o a los métodos de control analíticos en relación a los detalles contenidos en la AC y/o a las NCF. Las desviaciones deben investigarse completamente y la causa raíz corregida. Esto puede requerir la solicitud de una variación de la AC para la fabricación continuada del producto.

3.1. El impacto de la desviación debe evaluarse de acuerdo con un proceso de gestión de riesgos para la calidad usando un enfoque adecuado tal y como se describe en la Parte III de la Guía de NCF. El proceso de gestión de riesgos para la calidad debe incluir lo siguiente:

- i. Evaluación del impacto potencial de la desviación en la calidad, la seguridad o la eficacia del lote o lotes afectados y la conclusión de que el impacto es insignificante.
- ii. Consideración de la necesidad de incluir el lote o lotes afectados en el programa de estabilidad en curso.
- iii. En el caso de medicamentos biológicos, la consideración de que cualquier desviación del proceso aprobado puede tener un impacto inesperado en la seguridad y eficacia.

Teniendo en cuenta que las responsabilidades pueden estar compartidas entre más de una QP involucradas en la fabricación y control de un lote, la QP que realice la certificación del lote de medicamento debe ser consciente y tener en consideración cualquier desviación que tenga el potencial de influir en el cumplimiento con las NCF y/o en el cumplimiento con la AC.

### **4. LIBERACIÓN DE UN LOTE**

4.1. Los lotes de medicamentos solo pueden ser liberados para su venta o suministro al mercado tras la certificación por una QP como se ha descrito previamente. Hasta que se certifique un lote, este debe permanecer en la planta de fabricación o enviarse bajo cuarentena a otra instalación que haya sido aprobada para este propósito por la autoridad competente pertinente.



- 4.2. Se debe disponer de garantías para asegurar que los lotes sin certificar no son transferidos a las existencias vendibles, y pueden ser de tipo físico, como p. ej. segregación y etiquetado, o de tipo electrónico, como p. ej. el uso de sistemas informáticos validados. Cuando lotes sin certificar son trasladados desde una planta autorizada a otra, deben permanecer las garantías para prevenir una liberación prematura.
- 4.3. Los pasos necesarios para notificar la certificación de la QP a la planta donde se va a realizar la transferencia a las existencias vendibles deben definirse en un acuerdo técnico. Tal notificación realizada por la QP a la planta debe ser formal e inequívoca y, debe de estar sujeta a los requisitos del Capítulo 4 de EudraLex, Volumen 4, Parte I.



## 5. GLOSARIO

Determinadas palabras y frases en este anexo se utilizan con los significados concretos definidos a continuación. También puede hacerse referencia al Glosario de la parte principal de la Guía.

**Certificación de lote de producto terminado.** La certificación es un registro o documento equivalente realizado por una QP, tal como se define en el artículo 51 de la Directiva 2001/83/CE, modificada, y en el artículo 55 de la Directiva 2001/82/CE, y supone la liberación de calidad del lote antes de que el lote se libere para su venta o distribución.

**Confirmación.** (Confirmar y confirmado tienen significados equivalentes). Una declaración firmada por una QP que acredita que un proceso o análisis se ha realizado de acuerdo con las NCF y la autorización de comercialización pertinente o la autorización del ensayo clínico, y con la especificaciones de producto y/o acuerdo técnico, según sea el caso, conforme a lo acordado por escrito con la QP responsable de certificar el lote de producto terminado antes de su liberación. La QP que proporciona una confirmación se hace responsable de aquellas actividades que han sido confirmadas.

**Lote de producto terminado.** Con referencia al control o análisis del producto terminado, un lote de medicamento terminado se describe en el Anexo I, Parte I, punto 3.2.2.5, de la Directiva 2001/83/CE y en el Anexo I, Parte 2, Sección E, de la Directiva 2001/82/CE. En el contexto de este anexo, el término en concreto significa el lote de producto en su acondicionamiento final listo para su liberación al mercado.

**Importador.** Es el titular de la autorización requerida por el artículo 40(3) de la Directiva 2001/83/CE, modificada, y el artículo 44(3) de la Directiva 2001/82/CE, para importar medicamentos desde terceros países.

**Persona cualificada (QP).** La persona definida en el artículo 48 de la Directiva 2001/83/CE, modificada, y en el artículo 52 de la Directiva 2001/82/CE.



## Apéndice I

### Contenido de la Confirmación de la fabricación parcial de un medicamento

[MEMBRETE DEL FABRICANTE QUE LLEVA A CABO LA ACTIVIDAD DE FABRICACIÓN]

1. Nombre del producto y descripción de la etapa de fabricación (p. ej. paracetamol 500 mg comprimidos, acondicionamiento primario en blíster).
2. Número de lote.
3. Nombre y dirección de la planta que lleva a cabo la fabricación parcial.
4. Referencia al Acuerdo Técnico de Calidad (de acuerdo con el Capítulo 7 de la Guía).
5. Declaración de Confirmación:

Por la presente, confirmo que las etapas de fabricación referenciadas en el Acuerdo Técnico de Calidad, se han llevado a cabo en total cumplimiento con los requisitos de las NCF de la UE y con los términos descritos en el acuerdo para asegurar el cumplimiento con los requisitos de la Autorización de Comercialización según lo dispuesto por [Contratante/fabricante que certifica y libera el lote].

6. Nombre de la Persona Cualificada que confirma la fabricación parcial.
7. Firma de la Persona Cualificada que confirma la fabricación parcial.
8. Fecha de la firma.



## Apéndice II

### Contenido del Certificado de lote para medicamentos

[MEMBRETE DEL FABRICANTE QUE CERTIFICA Y LIBERA EL LOTE]

1. Nombre, dosis/potencia, forma farmacéutica y tamaño de envase.  
(Idéntico al texto que figura en el acondicionamiento del producto final).
2. Número de lote del producto final.
3. Nombre del país o países de destino del lote, al menos cuando sea dentro de la UE.
4. Declaración de Certificación:

Por la presente, certifico que todas las etapas de fabricación de este lote de producto terminado se han realizado en total cumplimiento con los requisitos de las NCF de la UE y [cuando sea dentro de la UE] con los requisitos de la Autorización de Comercialización del país o países de destino.

5. Nombre de la Persona Cualificada que certifica el lote.
6. Firma de la Persona Cualificada que certifica el lote.
7. Fecha de la firma.