



המכון לביקורת ולתקנים של חומרי רפואה	הצהרת QP בנושא תנאי ייצור נאותים לחומרי גלם פעילים של תכשירים רפואיים
נוהל מספר EX-014/03	עמוד 1 מתוך 13

המכון לביקורת ולתקנים של חומרי רפואה  
ירושלים

בתוקף מתאריך  
29/04/2019

**הצהרת QP בנושא תנאי ייצור נאותים**  
**לחומרי גלם פעילים של תכשירים רפואיים**

נוהל מספר EX-014/03

חתימה	תאריך	תפקיד	שם
החתימות בעותק המקור	29/04/2019	מנהלת מכון לביקורת ותקנים וסגנית ראש מערך הרוקחות והאכיפה	ד"ר עפרה אקסלרוד
		סגן מנהל המכון לתכשירים כימיים	ד"ר רמי קריב
		מפקחת GMP ארצית	רחל שימונוביץ
		מנהלת הבטחת איכות	שרה קובריגרו



המכון לביקורת ולתקנים של חומרי רפואה	הצהרת QP בנושא תנאי ייצור נאותים לחומרי גלם פעילים של תכשירים רפואיים
נוהל מספר EX-014/03	עמוד 2 מתוך 13

### מבוא

תקנות הרוקחים (תנאי ייצור נאותים לתכשירים), התשס"ט-2008, מחייבות את יצרני התכשיר המוגמר להשתמש בחומרי גלם פעילים (APIs) שיוצרו על פי כללי תנאי ייצור נאותים. בהתאם לחוזר המכון לביקורת ולתקנים של חומרי רפואה מיום 18.8.2009, על הרוקח האחראי, (QP) Qualified Person, (RP) Responsible person, או מנהל אבטחת איכות (בהתאם לתפקידים הקיימים במדינות השונות) של יצרן התכשיר הרפואי לוודא ולהצהיר במסגרת הגשת בקשה לתעודת איכות של תכשירים חדשים, חידושים ובקשות לאישור ספק חומר פעיל חדש, כי יצרן ה-API אליהם מתייחס תיק הבקשה לרישום התכשיר הרפואי פועל בהתאמה לדרישות ה-GMP. במאי 2014, ה- European Medicines Agency (EMA) פרסמה הנחיות המגדירות תבנית להצהרת QP לגבי ייצור חומרי גלם פעילים בתנאי ייצור נאותים (EMA/196292/2014 ו-EMA/334808/2014). תבנית זו נועדה לתמוך בהצהרה ולידית, בעלת פורמט אחיד לכל היצרנים. משרד הבריאות הישראלי מאמץ בנוהל זה את ההנחיות האירופאיות.

### 1. מהות

1.1. נוהל זה נועד ליצור אחידות בין הדרישות הרגולטוריות של משרד הבריאות הישראלי ובין הדרישות הרגולטוריות האירופאיות באשר לתבנית ההגשה של הצהרת QP לגבי תנאי ייצור נאותים של חומרי גלם פעילים. נוהל זה והטופס הנספח לו מבוססים על הנוהל האירופאי תוך התאמה לדרישות הרגולטוריות בישראל, חקיקה, נהלים וחוזרי משרד הבריאות הישראלי.

### 2. מסמכים ישימים

- 2.1. פקודת הרוקחים נוסח חדש- תשמ"א 1981
- 2.2. תקנות הרוקחים ( תכשירים) - התשמ"ו 1986
- 2.3. תקנות הרוקחים תנאי ייצור נאותים לתכשירים – התשס"ט 2008.
- 2.4. חוזר ליצרנים/יבואנים מתאריך 18.8.2009 – "הצהרה לגבי תנאי ייצור נאותים של חומרי גלם פעילים".
- 2.5. נוהל להגשת בקשה לתעודת איכות לצורך חידוש רישום של תכשיר רפואי EX-005 עדכני.
- 2.6. נוהל להגשת בקשה לשינוי בתכשיר רפואי מהיבט האיכות EX-009 עדכני.
- 2.7. נוהל קבלת תעודת איכות לתכשיר חדש EX-018 עדכני.
- 2.8. Guidance for the template for the qualified person's declaration concerning GMP compliance of active substance manufacture "The QP declaration template" EMA/196292/2014.
- 2.9. Qualified Person's declaration concerning GMP compliance of the active substance manufacture "The QP declaration template" EMA/334808/2014.
- 2.10. ICH Q7 – Good manufacturing practice
- 2.11. EU GMP Guide – Part II - Basic requirements for active substances used as starting materials



המכון לביקורת ולתקנים של חומרי רפואה	הצהרת QP בנושא תנאי ייצור נאותים לחומרי גלם פעילים של תכשירים רפואיים
נוהל מספר EX-014/03	עמוד 3 מתוך 13

### 3. הגדרות

- 3.1 מורשה חתימה על הצהרת QP באירופה – מי מטעם היצרן העונה על הגדרות "Qualified person" בהתאם לדרישות ב-Directive 2001/83/EC ;
- 3.2 מורשה חתימה על הצהרת QP במדינת ישראל – הרוקח האחראי (Responsible Pharmacist) כהגדרתו בתקנות הרוקחים (תנאי ייצור נאותים לתכשירים), התשס"ט-2008 ;
- 3.3 מורשה חתימה על הצהרת QP במדינות מוכרות שאינן חברות באיחוד האירופי - Responsible person (RP) או מנהל הבטחת איכות (QA manager).
- 3.4 תבנית ההצהרה לגבי תנאי ייצור נאותים של חומרי גלם פעילים : פורמט ההצהרה מבוסס על התבנית הצהרת QP ב-EMA/334808/2014 עם התאמה לישראל.
- 3.5 מדינה מוכרת : כהגדרתה בתקנות הרוקחים (תכשירים), התשמ"ו-1986.
- 3.6 תעודת CEP : "Certification of suitability of European Pharmacopoeia monographs". תעודה הניתנת ליצרן ע"י European Directorate for the Quality of Medicines – EDQM ומוכיחה כי החומר עבורו הגיש היצרן בקשה לקבלת התעודה עומד בדרישות הפרמקופיאה האירופאית.
- 3.7 ASMF : "Active Substance Master File". תיק המידע והאיכות האירופאי המלא עבור החומר הפעיל.
- 3.8 רוקח ממונה כהגדרתו בתקנות הרוקחים (תכשירים) תשמ"ו – 1986.
- 3.9 MIAH Number – מספר יצרן במידה וקיים בהתאם לחקיקה המקומית במדינה בה ממוקם היצרן.
- 3.10 Reference Number – מספר הרישום של התכשיר בישראל במידה וקיים.

### 4. אחריות

- 4.1 באחריות בעל הרישום, באמצעות הרוקח האחראי למלא את דרישות הנוהל.

### 5. יישום

- 5.1 הצהרת ה-QP נדרשת לכלל התכשירים ההומניים והוטרניריים ויש להגישה בכל בקשה לרישום של תכשיר חדש, חידוש רישום וכאשר רלבנטי לבקשת שינוי, כולל שינויים (הוספה או החלפה) בנושא של יצרן חומר מוצא ו/או חומר ביניים בייצור, היצרנים הרשומים של החומר הפעיל והתכשיר המוגמר, או באתרים מהם מתבצע אישור האצווה, בהתאם לנדרש בנוהל השינויים האירופאי. כל זאת, בנוסף למסמכי האיכות של החומר הפעיל (תעודת CEP, ASMF, או תיק CTD מלא).

המכון לביקורת ולתקנים של חומרי רפואה	הצהרת QP בנושא תנאי ייצור נאותים לחומרי גלם פעילים של תכשירים רפואיים
נוהל מספר EX-014/03	עמוד 4 מתוך 13

- 5.1.1. בכל מקרה של שינוי אתר במהלך תהליך הרישום, על היצרן להגיש הצהרת QP חדשה.
- 5.1.2. אין צורך בהגשת הצהרת QP עבור דם ומרכיביו מאחר ואינם מסווגים כתכשירים רפואיים. יש צורך בהצהרת QP עבור תכשירים רפואיים המיוצרים מדם ומרכיביו (למשל פקטורי קרישה).
- 5.1.3. אין צורך בהגשת הצהרת QP עבור אתרים בהם לא נעשה שימוש בחומרי גלם פעילים כחומרי מוצא, כלומר אתרים בהם מתבצעת אריזה בלבד או אתרים לביצוע בדיקות בקרת איכות.
- 5.1.4. הצהרת QP נדרשת גם במקרה בו ספק החומר הפעיל הוא יצרן התכשיר המוגמר בעצמו (ייצור API וייצור תכשירים מתבצע לרוב במתקני ייצור שונים).
- 5.2. הצהרת QP נדרשת מכל יצרן אשר משתמש בחומר הגלם הפעיל בפועל ומכניסו לתהליך ייצור התכשיר ו/או מכל יצרן האחראי על שחרור תכשירים מוגמרים הומניים ווטרינריים (batch certification).
- 5.3. כאשר התכשיר המוגמר מיוצר ביותר מאתר אחד, ניתן להגיש הצהרה אחת, החתומה ע"י QP יחיד, באם מצוין בבירור כי:
- 5.3.1. ההצהרה חתומה בשם כל ה-QPs המעורבים.
- 5.3.2. ההסדר בין ה-QPs השונים מעוגן בהסכמים טכניים עדכניים.
- 5.3.3. ה-QP החתום על ההצהרה מזוהה בהסכמים המצוינים בסעיף 5.3.2 כאחראי על עמידה של יצרני ה-APIs בתנאי ייצור נאותים.
- 5.4. על היצרן של תכשיר רפואי מוגמר המשתמש ב-API כחומר מוצא ו/או אתרים לשחרור אצוות על ידי ה-QP, לוודא שכל יצרן רשום של חומר פעיל עומד בתנאי ייצור נאותים, גם אם אתר מסוים אינו בשימוש קבוע. כמו כן, עליו להגדיר ולהבין את שרשרת האספקה במלואה ולוודא כי החומר הפעיל המשמש לייצור התכשיר המוגמר מסופק דרך שרשרת האספקה הספציפית המוכרת לו. כאשר היצרן שהוא בעל הרישום, אינו אחראי ישירות לביצוע ביקורת באתרי הייצור של החומר הפעיל, על ה-QP מטעמו לוודא כי קיימים הסדרים/הסכמים טכניים נאותים בין היצרן האמור לבין החברות האחראיות על ביצוע הביקורות.
- 5.5. הבסיס להצהרת QP צריך להיות ביצוע ביקורת אצל יצרני החומר הפעיל באתרי הייצור של החומר הפעיל. הביקורת תבוצע ע"י היצרן של התכשיר המוגמר או מי מטעמו, באמצעות אדם מנוסה בעל הכשרה מתאימה, היכול להיות קבלן חיצוני. לא ניתן להמיר ביצוע ביקורת של יצרן החומר הפעיל באישור GMP קיים מרשות מוסמכת (מדינה מוכרת) מקבילה.
- 5.6. כללי הייצור הנאותים לחומרי גלם פעילים המשמשים כחומרי מוצא להכנת תכשירים רפואיים מוגדרים ב-ICH Q7 (הזהים ל-EU GMP Guide – Part II). הדרישה ל-GMP של חומר פעיל חלה על כל שלבי הייצור החל בתהליך הייצור, אריזה, התוויה, שחרור, אחסון והפצה, כולל כל הבקורות המתאימות לכל שלב.
- 5.7. בחומרים פעילים ביולוגיים יש להתייחס גם ל-Annex 2 למדריך תנאי הייצור הנאותים האירופאי. וכן לדירקטיבה האירופאית 2001/83/EC.

המכון לביקורת ולתקנים של חומרי רפואה	הצהרת QP בנושא תנאי ייצור נאותים לחומרי גלם פעילים של תכשירים רפואיים
נוהל מספר EX-014/03	עמוד 5 מתוך 13

5.8. כאשר פרטי ספקי חומרי המוצא המשמשים להכנת חומרים פעילים הינם חסויים, יש לבצע הערכה של התאמתם באופן בלתי-ישיר, באמצעות ביקורת של מערכת האיכות של יצרני חומרי הגלם הפעילים בהקשר של חומרי מוצא.

5.9. תבנית ההצהרה מפורטת בטופס המצורף בנספח מס' 1, כוללת התייחסות ל- reference number (במידה וקיים) ואת 5 הסעיפים הבאים:  
חלק א' – אתרי ייצור חומר פעיל.

- בחלק זה יש לציין את שם החומר הפעיל, שם וכתובת כל אתר ייצור המעורב בתהליך ייצור החומר הפעיל, החל מהאתר העושה שימוש בחומרי המוצא לסיומת החומר הפעיל. יש לציין את כל אתרי הייצור, כולל אתרי ייצור חומרי ביניים (בהתאם להגדרתם ב Part II – EU GMP Guide), וכן, אתרי מיקרוניזציה וניקוי (Purification).
  - לחומרים פעילים בעלי CEP, על יצרן התכשיר לברר אצל יצרן החומר הפעיל מה שמות וכתובות כל אתרי הייצור המעורבים ביצור החומר הפעיל, כולל אתרי ייצור לחומרי הביניים גם אם אינם מצוינים ב- CEP.
  - לגבי אתרי ייצור חומרי ביניים בסיומת החומר הפעיל. על יצרן התכשיר לעדכןם בהצהרת ה QP ובכך להצהיר כי עמידתם בתנאי הייצור הנאותים הינה תחת אחריותו. באפשרות יצרן התכשיר להסתמך על הביקורת שביצעו ספקי ה API באתרי ייצור חומרי הביניים. על יצרן התכשיר להיות משוכנע מהמידע שמציגים בפניו ספקי ה API וכי אתרי ייצור חומרי הביניים עומדים בדרישות תנאי הייצור הנאותים. במידה ויצרן התכשיר אינו משוכנע מהמידע שהוצג בפניו, עליו לבצע ביקורת on-site בעצמו באתרי ייצור החומרי הביניים.
  - יש לציין מהי הפעילות והאחריות של כל אתר בתהליך ייצור החומר הפעיל (סיומתה מלאה, סיומת ביניים, מיקרוניזציה וכדומה).
  - כתובת אתר הייצור צריכה להיות מפורטת ומדויקת (כולל מספרי בניינים במידת הצורך).
  - במקרה של חומר ביניים המשמש בעצמו כחומר הפעיל ויש עבורו CEP או ASMF, אתר ייצור החומר צריך להיות רשום בטופס פרטי תכשיר הנספח לתעודת האיכות ונדרשת עבורו הצהרת QP.
- חלק ב' – פרטי היצרנים עבורם הצהרת ה- QP תקפה.  
ראה סעיפים 5.2 ו- 5.3. יש לציין את האתר הרשום, מספרו, תחום פעילותו ואחריותו.

חלק ג' - הבסיס להצהרה.

- יש לסמן (וי/איקס) בהצהרה במקום המתאים (ריבוע לסימון ב Part C (i) האם בוצעה ביקורת באתר (on-site).
- באם ויצרן החומר הפעיל מסיבה שאינה מוצדקת אינו מאשר כניסה או מאפשר כניסה מוגבלת למבקר לאתר ייצור החומר הפעיל, על היצרן לחפש מקור אחר לחומר הפעיל, זאת על בסיס אחריותו לבריאות הציבור.
- מקרים חריגים, בהם ביקורת באתר אינה ישימה (לדוגמה, עקב פעילות שאינה אופיינית, כגון ייצור של חומר המצוי בשימוש נרחב, אך לא כחומר פעיל רפואי ולכן אתר הייצור שלו אינו מותאם לענות על הדרישות של לקוחות כמו חברות

המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה	הצהרת QP בנושא תנאי ייצור נאותים לחומרי גלם פעילים של תכשירים רפואיים
נוהל מספר EX-014/03	עמוד 6 מתוך 13

פרמצבטיות), ניתן לשקול ביצוע ביקורת המבוססת על בדיקת ניירת בלבד (שאלון, בדיקת ניירת, תעודות ISO, תוצאות בדיקות אנליטיות, ניסיון קודם עם הספק וביצוע הערכת סיכונים), כל מקרה נבחן לגופו. במקרה כזה, יש להתחשב בהנחיות הנהלים ולצפות למערכות איכות מתאימות של יצרני החומר הפעיל והתכשיר המוגמר. בקרות אלה חייבות להבטיח כי החומר הפעיל מתאים למטרתו ולא ישפיע באופן שלילי על בטיחות ויעילות התכשיר המוגמר. על ה-QP להצדיק את הבקורות הקיימות מבחינה מדעית, רמת ההתאמה לתנאי הייצור הנאותים ולבצע הערכת סיכונים ספציפית לתכשיר.

• אתרי ביקורת, מבקרים ותאריך ביצוע:

• הביקורת באתרים המפורטים בחלק א' צריכה להתבצע ע"י היצרן של התכשיר המוגמר או צד שלישי מטעמו. יש למלא בהצהרה את פרטי היצרנים הרלוונטיים ואת פרטי מבצעי הביקורת מטעמו, פרטי האתר הנבדק ותאריך ביצוע הביקורת. כאשר יצרן התכשיר מבצע את הביקורת בעצמו באתר ייצור החומר הפעיל (ולא

צד ג') אין צורך למלא את פרטי מבצע הביקורת בעמודה שניה Auditing body (contract acceptor). הביקורות באתר צריכות להיעשות במרווחי זמן מקובלים לביצוע ביקורות חוזרות, ולא יותר מ 3 שנים. במידה ויש חריגה מזמן זה יש לתת הצדקה. הצדקות יבחנו ביחידה להערכת תיקים במידת הצורך בשיתוף עם מחלקת GMP ויבחנו כל מקרה לגופו.

• מידע נוסף (אופציונלי):

מידע נוסף מהיצרן המיועד לתמוך בהצהרת QP המבוססת על תכנית הביקורת שלו וסדרי העדיפויות שנקבעו במסגרתה על בסיס הערכת סיכונים. לדוגמא – תוצאות של דו"ח ביקורת, אישורי GMP שניתנו על ידי מדינה מוכרת, שותפות להסכמי הכרה הדדית ועוד. יש לציין את המסמכים בטבלה המצורפת.

חלק ד' – החתום מטעם היצרן על הצהרת ה-QP (בכללותה) מצהיר כי:

- הינו מאשר כי ההצהרות הבאות נכונות ועל סמך הצהרות אלה ניתן לאשר את הבקשה הרגולטורית.
- אחריות החתום על ההצהרה.
- החתימה מאשרת כי הוא/היא מוסמכים לאשר תנאי ייצור נאותים של יצרן חומרי גלם פעילים וכי דוחות הביקורת וכל שאר המסמכים הקשורים להצהרה יהיו זמינים לביקורת במידה וידרשו ע"י הרשויות.
- התאמה לדרישות GMP.
- החתימה מאשרת כי ייצור החומר הפעיל עונה על דרישות ה-GMP לחומרים פעילים בהתבסס על הביקורת שבוצעה.
- ביקורת.
- החתימה מאשרת כי במקרה של ביצוע הביקורת ע"י צד ג' שאינו היצרן, הוא הוערך ע"י היצרן וקיים ביניהם הסכם טכני בתוקף.
- החתימה מאשרת גם כי בכל המקרים בין אם הביקורת בוצעה ע"י יצרן התכשיר או צד ג' מטעמו, היא בוצעה ע"י צוות מיומן, מוסמך ומתאים לביצוע הביקורת.
- אחריות במקרה של ריבוי יצרנים.





המכון לביקורת ולתקנים של חומרי רפואה	הצהרת QP בנושא תנאי ייצור נאותים לחומרי גלם פעילים של תכשירים רפואיים
נוהל מספר EX-014/03	עמוד 7 מתוך 13

- החתימה מאשרת שהצהרה ניתנה בשם כל ה-QPs של האתרים המעורבים ואשר שמותיהם מצוינים בחלק ב' של ההצהרה.
  - החתימה מאשרת כי קיים תיעוד לחלוקת האחריות בנושא GMP וכי ישנם הסכמים טכניים עדכניים בין כל החברות המעורבות בחלוקת אחריות זו. חלק ה' – שם וחתימת האחראי להצהרה.
- פרטי החתום (שם, סטטוס, שם ומספר יצרן) וחתימתו. (יש לוודא, במידה וישים, כי קיימת אחידות בפרטי ה-QP בין ההצהרה לבין מסמכי הרישום השונים ו/או אישור השיווק שניתן לבעלי הרישום).

- 5.10. על היצרנים לוודא כי לפחות QP אחד ממוקם במדינה מוכרת. הצהרות QPs המועסקים אצל יצרנים אשר ממוקמים במדינות שאינן מוכרות אינן מקובלות. אולם אלה יכולים לספק מידע נוסף לצרכי ההצהרה בהתאם לסעיף 5.9 חלק ג' "מידע נוסף" במסמך זה.
- 5.11. בהתאם לחוזר ליצרנים/יבואנים מתאריך 18.8.2009 – "הצהרה לגבי תנאי ייצור נאותים של חומרי גלם פעילים", בתכשירים ביולוגיים ובחומרי גלם פעילים סטריליים נדרשת, בנוסף להצהרת QP, תעודת GMP עדכנית חתומה ע"י רשות ממדינה מוכרת.

## 6. נספחים

- 6.1. נספח מס' 1: תבנית הצהרת QP/Responsible Pharmacist/RP/QA manager לגבי תנאי ייצור נאותים של חומרי גלם פעילים.

## 7. שינויים

תאריך	הגרסה	השינוי
10.6.15	01	מקור
29.11.18	02	1. הוספת התייחסות לרוקח אחראי, RP או מנהל אבטחת איכות בתיאור ההצהרה במבוא. 2. הוספת התייחסות להתאמה לרגולציה בישראל ב"מהות". 3. מסמכים ישימים, ביטול גרסאות נהלים והתייחסות לגרסאות עדכניות. 4. עדכון הגדרת מספר MIAH. בכל מקרה בנוהל בו הופיע יצרן/יבואן, בוטלה התייחסות ליבואן. 5. הגדרות סעיפים 3.1 ו 3.9 שינויים אדיטוריאליים. 6. הגדרות סעיף 3.2 התאמה לדרישות בישראל. 7. הוספת סעיף 5.1.4 לגבי הגשת הצהרה כאשר ספק החומר הפעיל הוא גם יצרן התכשיר המוגמר. 8. עדכון סעיף 5.2 לפי אתר המשתמש בחומר הפעיל ו/או האתר המשחרר את התכשיר המוגמר עם הבהרה לכך שאתר השחרור מבצע "סרטיפיקציה". 9. סעיף 5.7 ביטול Annex 5 (הרלוונטי ליסונים וטרינריים) והוספת הדירקטיבה האירופאית 2001/83/EC. 10. שינויים אדיטוריאלי בסעיף 5.9. 11. סעיף 5.9 חלק א' נקודה ראשונה הוספת התייחסות למיקרוניזציה וניקוי החומר הפעיל.



המכון לביקורת ולתקנים של חומרי רפואה	הצהרת QP בנושא תנאי ייצור נאותים לחומרי גלם פעילים של תכשירים רפואיים
נוהל מספר EX-014/03	עמוד 8 מתוך 13

<p>12. סעיף 5.9 חלק א' הוספת נקודה לגבי אתרי ייצור חומרי ביניים בסינתזת החומר הפעיל.</p> <p>13. עדכון סעיף 5.9 חלק ג' נקודה רביעית התייחסות לפרטי מבצע הביקורת שמקרה של יצרן התכשיר בעצמו וכן התייחסות לכך שהצדקות יבחנו ע"י הערכת תיקים ובמידת הצורך בשיתוף עם GMP כל מקרה לגופו.</p> <p>14. סעיף 5.9 חלק ד' נקודות רביעית וחמישית שינויים אדיטוריאליים.</p> <p>15. נספח מס' 1 – מחיקת קוד הנספח ב EMA, עדכון מי שחתום על ההצהרה QP/Responsible pharmacist/RP/QA manager</p>		
<p>1. מסמכים ישימים:</p> <p>1.1. הסרת נהלים EX-010, EX-013</p> <p>1.2. הוספת נוהל EX-018-נוהל קבלת תעודת איכות לתכשיר חדש.</p> <p>2. אחריות: שינוי מרוקח ממונה לרוקח אחראי.</p> <p>3. הסרת עמודים כפולים 14-17 שבגרסה 02.</p>	03	





המכון לביקורת ולתקנים של חומרי רפואה	הצהרת QP בנושא תנאי ייצור נאותים לחומרי גלם פעילים של תכשירים רפואיים
נוהל מספר EX-014/03	עמוד 9 מתוך 13

### נספח מס' 1

## Qualified Person's\* declaration concerning GMP compliance of the active substance manufacture "The QP declaration template"

\* For countries outside of the EU, possible: RP or QA manager. For Israel, possible:  
Responsible pharmacist .

Reference Number \_\_\_\_\_

### **PART A: Concerned active substance manufacturing sites**

Name of Active Substance:	
Name and Address of Active Substance Manufacturing Site <sup>1,2</sup>	Manufacturing Operation / Activity <sup>3</sup>

- List each site involved in the synthesis of the active substance beginning with the introduction of the designated active substance starting material, include intermediate manufacturing sites / part-processing sites.
- State the site name and address in detail, including the building numbers (if applicable).
- For example – Full or partial manufacture of the active substance, micronisation.





המכון לביקורת ולתקנים של חומרי רפואה	הצהרת QP בנושא תנאי ייצור נאותים לחומרי גלם פעילים של תכשירים רפואיים
נוהל מספר EX-014/03	עמוד 11 מתוך 13

MIAH Site (or contract giver)	Auditing body (contract acceptor)	Site audited	Date of audit <sup>4</sup>

4. Justification should be provided if the date of last audit exceeds 3 years:

**(iii) Supplementary supportive information (optional):**

Results of inspections or GMP certificate(s) issued by EEA, MRA partners or other recognised authority together with other supporting information are attached.

**Summary of supporting information provided**

**PART D: QP declaration of GMP compliance**

**I declare that:**

**QP Responsibility**

- I am a QP/RP/QA manager with specific responsibility for GMP compliance of the active substance manufactured at the sites listed in Part A and I am authorised to make this declaration.
- The audit report(s) and all the other documentation relating to this declaration of GMP compliance of the active substance manufacturer(s) will be made available for inspection by the competent authorities, if requested.



המכון לביקורת ולתקנים של חומרי רפואה	הצהרת QP בנושא תנאי ייצור נאותים לחומרי גלם פעילים של תכשירים רפואיים
נוהל מספר EX-014/03	עמוד 12 מתוך 13

### GMP Compliance

- The manufacture of the named active substance at sites given in Part A is in accordance with the detailed guideline on good manufacturing practice for active substances used as starting materials as required by Article 46(f) of Directive 2001/83/EC and Article 50(f) of Directive 2001/82/EC.
- This is based upon an audit of the active substance manufacturer(s).
- The outcome of the audit confirms that the manufacturing complies with the principles and guidelines of good manufacturing practice.

### Audit

- In the case of third party audit(s), I have evaluated each of the named contract acceptor(s) given in Part C and that technical contractual arrangements are in place and that any measures taken by the contract giver(s) are documented e.g. signed undertakings by the auditor(s).
- In all cases, the audit(s) was/were conducted by properly qualified and trained staff, in accordance with approved procedures.

### Responsibilities in the case of multiple MIAH(s):

- This declaration is made on behalf of all the involved QPs named on the relevant MIAH(s) specified in Part B;
- A documented procedure defining GMP responsibilities is in place and that technical agreements exist between the named companies concerning management of GMP responsibilities.



המכון לביקורת ולתקנים של חומרי רפואה	הצהרת QP בנושא תנאי ייצור נאותים לחומרי גלם פעילים של תכשירים רפואיים
נוהל מספר EX-014/03	עמוד 13 מתוך 13

**Part E: Name and Signature of QP/RP/QA manager responsible for this Declaration**

This declaration is submitted by:

<p><b>Signatory</b></p> <hr/> <p><b>Print name</b></p> <hr/> <p><b>Date</b></p> <hr/> <p><b>Status (job title)</b></p> <hr/>	<p><b>MIAH Site</b></p> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <p><b>MIAH number</b></p> <hr/>
--	---