

GMP-Z Annex 19 - Referentie- en retentiemonsters

Inleiding

Deze Annex geeft aanwijzingen over het nemen en opslaan van referentie- en retentiemonsters van farmaceutische grondstoffen, verpakkingsmaterialen inclusief voorbedrukte etiketten en voorraadbereidingen binnen de ziekenhuisfarmacie.

Farmaceutische grondstoffen en verpakkingsmaterialen inclusief voorbedrukte etiketten worden vrijwel altijd betrokken bij door de beroepsorganisatie als betrouwbare leverancier beoordeelde toeleveranciers (zie GMP-Z Annex 8). Referentie- en retentiemonsters van farmaceutische grondstoffen en verpakkingsmaterialen inclusief voorbedrukte etiketten worden door deze betrouwbare leveranciers genomen en opslagen. Referentie- en retentiemonsters van voorraadbereidingen worden door de ziekenhuisapotheek bij alle charges genomen en opgeslagen. In het geval van individuele bereidingen worden geen referentie/retentiemonsters genomen.

GMP item	Gewijzigd richtsnoer GMP-Z	Toelichting
Scope		
1.1 This Annex to the Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products (“the GMP Guide”) gives guidance on the taking and holding of reference samples of starting materials, packaging materials or finished products and retention samples of finished products.	1.1-Z Deze Annex van de GMP-Z geeft aanwijzingen over het nemen en opslaan van -referentiemonsters van farmaceutische grondstoffen, verpakkingsmaterialen inclusief bedrukte etiketten en voorraadbereidingen en -retentiemonsters van voorraadbereidingen.	Referentiemonsters en retentiemonsters worden binnen de ziekenhuisfarmacie ook aangeduid met de verzamelnaam ‘bewaarmonsters’.
1.2 Specific requirements for investigational medicinal products are given in Annex 13 to the Guide.	GMP	
1.3 This annex also includes guidance on the taking of retention samples for parallel imported/ distributed medicinal products.	Niet van toepassing	

Principle		
<p>2.1 Samples are retained to fulfill two purposes; firstly to provide a sample for analytical testing and secondly to provide a specimen of the fully finished product. Samples may therefore fall into two categories:</p> <p><i>Reference sample:</i> a sample of a batch of starting material, packaging material or finished product which is stored for the purpose of being analyzed should the need arise during the shelf life of the batch concerned. Where stability permits, reference samples from critical intermediate stages (e.g. those requiring analytical testing and release) or intermediates, that are transported outside of the manufacturer's control, should be kept.</p> <p><i>Retention sample:</i> a sample of a fully packaged unit from a batch of finished product. It is stored for identification purposes. For example, presentation, packaging, labelling, patient information leaflet, batch number, expiry date should the need arise during the shelf life of the batch concerned. There may be exceptional circumstances where this requirement can be met without retention of duplicate samples e.g. where small amounts of a batch are packaged for different markets or in the production of very expensive medicinal products. For finished products, in many instances the reference and retention samples will be presented identically, i.e. as fully packaged units. In such circumstances, reference and retention samples may be regarded as interchangeable.</p>	<p>2.1-Z Monsters worden voor twee doeleinden bewaard: ten eerste om de beschikking te hebben over een monster voor analytisch onderzoek en ten tweede om eenheden te behouden van een volledig afgeronde voorraadbereiding. De monsters zijn om deze reden in twee categorieën te onderscheiden:</p> <p><i>een referentiemonster:</i> een monster van een charge van een farmaceutische grondstof, verpakkingsmateriaal inclusief bedrukte etiketten, of een voorraadbereiding, bewaard om een analyse te kunnen uitvoeren als daaraan behoefte zou ontstaan gedurende de houdbaarheidstermijn van de betreffende charge.</p> <p><i>een retentiemonster:</i> een monster van een volledige verpakte eenheid van een afgeronde voorraadbereiding. Dit monster wordt bewaard om redenen van identificatie. De presentatie, verpakking, bijsluiter, het chargenummer en de houdbaarheidsdatum kunnen bijvoorbeeld worden geïnspecteerd als daaraan behoefte ontstaat gedurende de houdbaarheidstermijn van het product. In het geval van voorraadbereidingen zijn de referentiemonsters identiek aan de retentiemonsters.</p>	<p>In de ziekenhuisfarmacie worden in het algemeen geen referentiemonsters <i>tijdens</i> de bereiding (bijv van tussenproducten) genomen. Ook vindt geen transport plaats van tussenproducten zodanig dat zij buiten de controle van de ziekenhuisapotheek zouden vallen.</p>

<p>2.2 It is necessary for the manufacturer, importer or site of batch release, as specified under section 7 and 8, to keep reference and/or retention samples from each batch of finished product and, for the manufacturer to keep a reference sample from a batch of starting material (subject to certain exceptions – see 3.2 below) and/or intermediate product. Each packaging site should keep reference samples of each batch of primary and printed packaging materials. Availability of printed materials as part of the reference and/or retention sample of the finished product can be accepted.</p>	<p>2.2-Z Referentiemonsters van elke geleverde charge van farmaceutische grondstoffen en van verpakkingsmaterialen inclusief bedrukte etiketten worden genomen en bewaard door de als betrouwbaar beoordeelde leveranciers hiervan. De ziekenhuisapotheek treedt in overleg met de leverancier als een analyse van de farmaceutische grondstof of het verpakkingsmateriaal gewenst is.</p> <p>Als een ziekenhuisapotheek farmaceutische grondstoffen en verpakkingsmaterialen inclusief bedrukte etiketten betreft bij een leverancier die niet als betrouwbaar is beoordeeld, neemt hij referentiemonsters conform GMP.</p> <p>Bij voorraadbereidingen neemt de ziekenhuisapotheek van elke charge referentie/retentiemonsters, conform GMP.</p> <p>Referentiemonsters van geprint verpakkingsmateriaal worden niet bewaard: het geprinte verpakkingsmateriaal is aanwezig op de referentie/retentiemonsters van voorraadbereidingen.</p> <p>In geval van individuele bereidingen worden geen referentie/retentiemonsters genomen. Een exemplaar van het etiket van een individuele bereiding wordt bewaard op het bereidingsprotocol.</p>	<p>Bij de beoordeling van toeleveranciers en de vaststelling van betrouwbare leveranciers door de ziekenhuisfarmacie (zie Annex 8) is het bewaren van referentiemonsters een beoordelingscriterium.</p>
<p>2.3 The reference and/or retention samples serve as a record of the batch of finished product or starting material and can be assessed in the event of, for example, a dosage form quality complaint, a query relating to compliance with the marketing authorisation, a labelling/packaging query or a pharmacovigilance report.</p>	<p>2.3-Z De referentie- en retentiemonsters kunnen worden beoordeeld als er twijfel zou ontstaan over de specificaties van de betreffende farmaceutische grondstof, het verpakkingsmateriaal / etiket of de voorraadbereiding.</p>	
<p>2.4</p>	<p>2.4-Z</p>	

<p>Records of traceability of samples should be maintained and be available for review by competent authorities.</p>	<p>Referentiemonsters van elke geleverde charge van farmaceutische grondstoffen en van verpakkingsmaterialen inclusief bedrukte etiketten zoals geleverd door als betrouwbaar beoordeelde leveranciers worden door deze leveranciers bewaard zodanig dat de traceerbaarheid van monsters is gewaarborgd, ook voor beoordeling door de competente autoriteit.</p> <p>Referentie/retentiemonsters van farmaceutische grondstoffen en verpakkingsmaterialen inclusief etiketten indien geleverd door andere dan de als betrouwbaar beoordeelde leveranciers en monsters van alle charges van voorraadbereidingen worden door de ziekenhuisapotheek bewaard zodanig dat de traceerbaarheid van monsters is gewaarborgd, ook voor beoordeling door de competente autoriteit.</p>	<p>Bij de beoordeling van toeleveranciers en de vaststelling van betrouwbare leveranciers door de beroepsorganisatie (zie Annex 8) is het bewaren van referentiemonsters (inclusief de traceerbaarheid van monsters) een criterium.</p>
<p>Duration of Storage</p>		
<p>3.1 Reference and retention samples from each batch of finished product should be retained for at least one year after the expiry date. The reference sample should be contained in its finished primary packaging or in packaging composed of the same material as the primary container in which the product is marketed (for veterinary medicinal products other than immunologicals, see also Annex 4, paragraphs 8 & 9).</p>	<p>3.1-Z Referentie/retentiemonsters van alle charges van voorraadbereidingen worden bewaard tot ten minste een jaar na de houdbaarheidsdatum. Deze referentie/retentiemonsters bevinden zich in dezelfde primaire verpakking als de primaire verpakking waarin de ziekenhuisapotheek het product heeft afgeleverd, conform het productdossier.</p>	
<p>3.2 Unless a longer period is required under the law of the Member State of manufacture, samples of starting materials (other than solvents, gases or water used in the manufacturing process) shall be retained for at least two years after the release of product. That period may be shortened if the period of stability of the material, as indicated in the relevant specification, is shorter. Packaging materials should be retained for the duration of the shelf life of the finished product concerned.</p>	<p>3.2-Z Referentiemonsters van charges van farmaceutische grondstoffen en van verpakkingsmaterialen inclusief bedrukte etiketten worden door de betrouwbare leverancier bewaard gedurende een door de leverancier vastgestelde bewaartermijn.</p> <p>Wanneer farmaceutische grondstoffen en van verpakkingsmaterialen inclusief bedrukte etiketten worden geleverd door niet als betrouwbaar beoordeelde leveranciers geldt de GMP.</p>	<p>Bij de beoordeling van toeleveranciers en de vaststelling van betrouwbare leveranciers door de ziekenhuisfarmacie (zie Annex 8) is het bewaren van referentiemonsters (inclusief de bewaartermijn) een criterium.</p> <p>De GMP stelt dat het bewaarmonster van grondstoffen tot 2 jaar na vrijgifte van het product moet worden bewaard. Maar als de toeleveranciers de monsters bewaren is dit niet te garanderen. De toeleverancier weet immers niet welke producten met welke houdbaarheden de afnemers maken.</p>

Size of Reference and Retention Samples		
4.1 The reference sample should be of sufficient size to permit the carrying out, on, at least, two occasions, of the full analytical controls on the batch in accordance with the Marketing Authorisation File which has been assessed and approved by the relevant Competent Authority / Authorities. Where it is necessary to do so, unopened packs should be used when carrying out each set of analytical controls. Any proposed exception to this should be justified to, and agreed with, the relevant competent authority.	4.1-Z Het aantal referentiemonsters van elke charge farmaceutische grondstof of verpakkingsmateriaal inclusief bedrukte etiketten of voorraadbereiding is voldoende groot om tenminste twee maal een volledige analytische controle op de charge uit te voeren.	Bij de beoordeling van toeleveranciers en de vaststelling van betrouwbare leveranciers door de ziekenhuisfarmacie (zie Annex 8) is het bewaren van referentiemonsters (inclusief het aantal) een criterium.
4.2	GMP	
4.3 Reference samples should be representative of the batch of starting material, intermediate product or finished product from which they are taken. Other samples may also be taken to monitor the most stressed part of a process (e.g. beginning or end of a process). Where a batch is packaged in two, or more, distinct packaging operations, at least one retention sample should be taken from each individual packaging operation. Any proposed exception to this should be justified to, and agreed with, the relevant competent authority.	4.3-Z Referentiemonsters dienen representatief te zijn voor de charge farmaceutische grondstof, het verpakkingsmateriaal inclusief bedrukte etiketten, of de voorraadbereiding waaruit zij zijn genomen.	In de ziekenhuisfarmacie worden in het algemeen geen referentie/retentiemonsters genomen <i>tijdens</i> een bereiding (bijv van tussenproducten, zie ook paragraaf 2.1). Ook worden charges in het algemeen niet verpakt in twee of meer onderscheiden verpakkings-handelingen. De wijze van monsternamen van referentie/retentiemonsters is in het kwaliteitssysteem van de ziekenhuisapothek vastgelegd.
4.4	GMP	
Storage Conditions		
5.1 Storage of reference samples of finished products and active substances should be in accordance with the current version of the Note for Guidance on Declaration of Storage Conditions for Medicinal Products and Active Substances.	GMP	
5.2 Storage conditions should be in accordance with the	5.2-Z Bewaarcondities van referentie- en retentiemonsters	

marketing authorisation (e.g. refrigerated storage where relevant).	moeten overeenstemmen met bewaarcondities zoals aangegeven door de leverancier (farmaceutische grondstoffen, verpakkingsmaterialen inclusief bedrukte etiketten) of met bewaarcondities zoals vermeld in het productdossier (voorraadbereidingen).	
Written Agreements		
6.1 Where the marketing authorisation holder is not the same legal entity as the site(s) responsible for batch release within the EEA, the responsibility for taking and storage of reference/retention samples should be defined in a written agreement between the two parties in accordance with Chapter 7 of the EC Guide to Good Manufacturing Practice. This applies also where any manufacturing or batch release activity is carried out at a site other than that with overall responsibility for the batch on the EEA market and the arrangements between each different site for the taking and keeping of reference and retention samples should be defined in a written agreement.	Niet van toepassing	
6.2 The Qualified Person who certifies a batch for sale should ensure that all relevant reference and retention samples are accessible at all reasonable times. Where necessary, the arrangements for such access should be defined in a written agreement.	Niet van toepassing	
6.3 Where more than one site is involved in the manufacture of a finished product, the availability of written agreements is key to controlling the taking and location of reference and retention samples.	Niet van toepassing	
Reference Samples – General Points		
7.1	7.1-Z	

<p>Reference samples are for the purpose of analysis and, therefore, should be conveniently available to a laboratory with validated methodology. For starting materials used for medicinal products manufactured within the EEA, this is the original site of manufacture of the finished product. For finished products manufactured within the EEA, this is the original site of manufacture.</p>	<p>Referentiemonsters van farmaceutische grondstoffen en verpakkingsmaterialen inclusief bedrukte etiketten worden door de betrouwbare leveranciers hiervan bewaard op door hen gebruikte locaties (zie ook 2.2). en desgewenst op eenvoudige wijze beschikbaar gesteld.</p> <p>Referentiemonsters van farmaceutische grondstoffen en verpakkingsmaterialen inclusief bedrukte etiketten indien geleverd door andere dan de als betrouwbaar beoordeelde leveranciers, alsmede referentie/retentiemonsters van charges van voorraadbereidingen worden bewaard binnen de ziekenhuisapotheek.</p>	
<p>7.2 For finished products manufactured by a manufacturer in a country outside the EEA;</p> <p>7.2.1 where an operational Mutual Recognition Agreement (MRA) is in place, the reference samples may be taken and stored at the site of manufacture. This should be covered in a written agreement (as referred to in section 6 above) between the importer/site of batch release and the manufacturer located outside the EEA.</p> <p>7.2.2 where an operational MRA is not in place, reference samples of the finished medicinal product should be taken and stored at an authorised manufacturer located within the EEA. These samples should be taken in accordance with written agreement(s) between all of the parties concerned. The samples should, preferably, be stored at the location where testing on importation has been performed.</p> <p>7.2.3 reference samples of starting materials and packaging materials should be kept at the original site at which they were used in the manufacture of the medicinal product.</p>	<p>Niet van toepassing.</p>	
<p>Retention Samples – General Points</p>		

8.1 A retention sample should represent a batch of finished products as distributed in the EEA and may need to be examined in order to confirm non-technical attributes for compliance with the marketing authorisation or EU legislation. Therefore, retention samples should in all cases be located within the EEA. These should preferably be stored at the site where the Qualified Person (QP) certifying the finished product batch is located.	8.1-Z Een retentiemonster omvat volledig verpakte eenheden van een afgeronde voorraadbereiding. Deze eenheden worden bewaard om redenen van identificatie in relatie tot specificaties zoals vermeld in het productdossier (zie ook 2.1). De retentiemonsters worden bewaard in de ziekenhuisapotheek.	
8.2 In accordance with 8.1 above, where an operational MRA is in place and reference samples are retained at a manufacturer located in a country outside the EEA (section 7.2.2 above), separate retention samples should be kept within the EEA.	Niet van toepassing.	
8.3 Retention samples should be stored at the premises of an authorised manufacturer in order to permit ready access by the Competent Authority.	GMP	
8.4 Where more than one manufacturing site within the EEA is involved in the manufacture importation/ packaging/testing/batch release, as appropriate of a product, the responsibility for taking and storage of retention samples should be defined in a written agreement(s) between the parties concerned.	Niet van toepassing.	
Reference and Retention Samples for Parallel Imported/Parallel Distributed Products		
9.1 Where the secondary packaging is not opened, only the packaging material used needs to be retained, as there is no, or little, risk of product mix up.	Niet van toepassing.	
9.2 Where the secondary packaging is opened, for example, to replace the carton or patient information leaflet, then one retention sample, per packaging operation, containing the product should be taken, as there is a risk of product mix-up during the assembly process. It is important to be able to identify quickly who is responsible in the event of a	Niet van toepassing.	

<p>mix-up (original manufacturer or parallel import assembler), as it would affect the extent of any resulting recall.</p>		
<p>Reference and Retention Samples in the Case of Closedown of a Manufacturer</p>		
<p>10.1 Where a manufacturer closes down and the manufacturing authorisation is surrendered, revoked, or ceases to exist, it is probable that many unexpired batches of medicinal products manufactured by that manufacturer remain on the market. In order for those batches to remain on the market, the manufacturer should make detailed arrangements for transfer of reference and retention samples (and relevant GMP documentation) to an authorised storage site. The manufacturer should satisfy the Competent Authority that the arrangements for storage are satisfactory and that the samples can, if necessary, be readily accessed and analysed.</p>	<p>10.1-Z Als een ziekenhuisapotheek om enige reden de productie staakt, dienen referentie/retentiemonsters te worden overgebracht naar een geautoriseerde opslagplaats. De ziekenhuisapotheek moet naar tevredenheid van de competente autoriteit aangeven dat de regeling van de opslag van referentie/retentiemonsters afdoende is en dat de monsters zo nodig eenvoudig beschikbaar zijn voor analyse.</p>	
<p>10.2 If the manufacturer is not in a position to make the necessary arrangements this may be delegated to another manufacturer. The Marketing Authorisation holder (MAH) is responsible for such delegation and for the provision of all necessary information to the Competent Authority. In addition, the MAH should, in relation to the suitability of the proposed arrangements for storage of reference and retention samples, consult with the competent authority of each Member State in which any unexpired batch has been placed on the market.</p>	<p>Niet van toepassing.</p>	
<p>10.3 These requirements apply also in the event of the closedown of a manufacture located outside the EEA. In such instances, the importer has a particular responsibility to ensure that satisfactory arrangements are put in place and that the competent authority/authorities is/are consulted.</p>	<p>Niet van toepassing.</p>	