

REFERENTIE- EN RETENTIEMONSTERS

1. Toepassingsgebied

1.1 Deze bijlage van de gids voor de goede manier van produceren (GMP) bevat richtsnoeren betreffende het nemen en houden van referentiemonsters van grondstoffen, verpakkingsmaterialen of eindproducten, alsook retentiemonsters van gereede producten/eindproducten.

1.2 Specifieke vereisten voor geneesmiddelen voor onderzoek voor menselijk gebruik zijn opgenomen in bijlage 13 van de gids.

1.3 Deze bijlage omvat ook richtsnoeren betreffende het nemen van retentiemonsters voor parallel ingevoerde/gedistribueerde geneesmiddelen.

2. Beginsel

2.1 De monsters worden voor twee doeleinden bewaard: ten eerste om een monster te verschaffen voor analytisch onderzoek en ten tweede om een monster van het gereede/eind product in zijn uiteindelijke verpakking te bewaren. De monsters kunnen daarom in twee categorieën worden ingedeeld:

Referentiemonster: een monster van een partij grondstoffen, verpakkingsmateriaal of gereede/eind product, dat wordt opgeslagen om, indien nodig, tijdens de houdbaarheidstermijn van de betreffende partij te worden geanalyseerd. Wanneer de stabiliteit dit toelaat, dienen referentiemonsters uit kritische tussenstappen (bijv. diegene die analytisch dienen te worden getest en vrijgegeven) of tussenproducten die buiten de controle om van de fabrikant worden vervoerd, te worden bewaard.

Retentiemonster: een monster van een partij gereede/eindproduct in zijn volledige uiteindelijke verpakking. Het wordt opgeslagen voor identificatiedoeleinden. Bijvoorbeeld: presentatie, verpakking, etikettering, bijsluiter, partijnummer, vervaldatum, indien nodig tijdens de houdbaarheidstermijn van de betrokken partij. Er kunnen zich uitzonderlijke omstandigheden voordoen waarin aan deze eis kan worden voldaan zonder dat er bijkomende monsters worden bewaard, bijvoorbeeld wanneer kleine hoeveelheden van een partij voor verschillende markten worden verpakt of bij de productie van zeer dure geneesmiddelen.

Voor gereede/eindproducten zullen de referentie- en retentiemonsters in veel gevallen identiek worden gepresenteerd, d.w.z. als volledig verpakte eenheden. In dergelijke omstandigheden kunnen referentie- en retentiemonsters als onderling verwisselbaar worden beschouwd.

2.2 Het is noodzakelijk dat de fabrikant, importeur of site voor lotvrijgave, zoals gespecificeerd in de punten 7 en 8, referentie- en/of retentiemonsters van elke partij gereede product bewaart en dat de fabrikant een referentiemonster van een partij grondstoffen (onderhavig aan bepaalde uitzonderingen – zie 3.2 hieronder) en/of tussenproduct bewaart. Elke verpakkingsite dient referentiemonsters te bewaren van elke partij primair en bedrukt verpakkingsmateriaal. Beschikbaarheid van bedrukt materiaal als onderdeel van het referentie- en/of retentiemonster van het gereede product kan worden aanvaard.

2.3 De referentie- en/of retentiemonsters dienen als registratie van de partij gereede product of grondstof en kunnen worden beoordeeld in het geval van bijv. een kwaliteitsklacht over een farmaceutische vorm, een vraag over de naleving van de vergunning voor het in de handel brengen, een vraag over de etikettering of verpakking of

een melding met betrekking tot geneesmiddelenbewaking.

2.4 De registers betreffende de traceerbaarheid van monsters dienen te worden bijgehouden en beschikbaar te zijn voor controle door de bevoegde autoriteiten.

3. Duur van de opslag

3.1 De referentie- en retentiemonsters van elke partij gereed product dient ten minste één jaar na de vervaldatum te worden bewaard. Het referentiemonster dient te worden bewaard in de primaire eindverpakking of in een verpakking die is samengesteld uit hetzelfde materiaal als de primaire container waarin het product in de handel wordt gebracht (voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik andere dan immunologische geneesmiddelen, zie ook bijlage 4, punten 8 en 9).

3.2 Tenzij de wetgeving van de lidstaat waar de fabricage plaatsvindt een langere periode voorschrijft, dienen monsters van grondstoffen (met uitzondering van oplosmiddelen, gassen of water die bij het fabricageproces worden gebruikt) tot ten minste twee jaar na vrijgave van het product te worden bewaard. Deze termijn mag worden ingekort indien de in de desbetreffende specificatie aangegeven stabiliteitsperiode van het materiaal korter is. Verpakkingsmaterialen dienen te worden bewaard gedurende de houdbaarheidstermijn van het eindproduct in kwestie.

4. Grootte van de referentie- en retentiemonsters

4.1 Het referentiemonster dient groot genoeg te zijn om ten minste tweemaal de volledige analytische controles van de partij uit te voeren overeenkomstig het vergunningsdossier voor het in de handel brengen dat door de bevoegde autoriteit(en) is beoordeeld en goedgekeurd. Wanneer dit nodig is, dienen ongeopende verpakkingen te worden gebruikt bij de uitvoering van elke reeks analytische controles. Elke voorgestelde uitzondering hierop dient te worden gemotiveerd ten overstaan van en overeengekomen met de relevante bevoegde autoriteit.

4.2 In voorkomend geval dienen de nationale voorschriften met betrekking tot de grootte van de referentiemonsters en, indien nodig, de retentiemonsters te worden nageleefd.

4.3 Referentiemonsters dienen representatief te zijn voor de partij grondstoffen, tussenproduct of gereed product waaruit zij zijn genomen. Andere monsters kunnen ook worden genomen om het gevoeligste deel van een proces te monitoren (bijv. begin of einde van een proces). Wanneer een partij in twee of meer afzonderlijke verpakkingsverrichtingen wordt verpakt, dient ten minste één retentiemonster van elke afzonderlijke verpakkingsverrichting te worden genomen. Elke voorgestelde uitzondering hierop dient te worden gemotiveerd en overeengekomen met de relevante bevoegde autoriteit.

4.4 Er dient voor te worden gezorgd dat alle noodzakelijke analysematerialen en apparatuur nog beschikbaar of gemakkelijk te verkrijgen zijn om alle in de specificatie vermelde tests uit te voeren tot één jaar na het verstrijken van de laatste gefabriceerde partij.

5. Opslagomstandigheden

5.1 De opslag van referentiemonsters van gereede producten en actieve bestanddelen dient in overeenstemming te zijn met de huidige versie van de richtsnoeren inzake de verklaring van de opslagomstandigheden voor geneesmiddelen en actieve bestanddelen.¹

¹ Note for Guidance on Declaration of Storage Conditions for Medicinal Products and Active Substances

5.2 De opslagomstandigheden dienen in overeenstemming te zijn met de vergunning voor het in de handel brengen (bijv. gekoelde opslag, indien van toepassing).

6. Schriftelijke overeenkomsten

6.1 Wanneer de houder van de vergunning voor het in de handel brengen niet dezelfde rechtspersoon is als de site(s) die binnen de EER voor de vrijgave van partijen verantwoordelijk is/zijn, dient de verantwoordelijkheid voor het nemen en opslaan van referentie-/retentiemonsters in een schriftelijke overeenkomst tussen beide partijen te worden vastgelegd overeenkomstig hoofdstuk 7 van de GMP-gids. Dit geldt ook wanneer activiteiten op het gebied van fabricage of vrijgave van partijen worden uitgevoerd op een andere site dan die waar de algemene verantwoordelijkheid voor de partij op de EER-markt ligt en de regelingen tussen de verschillende sites voor het nemen en bewaren van referentie- en retentiemonsters in een schriftelijke overeenkomst dienen te worden vastgelegd.

6.2 De bevoegde persoon die een partij voor verkoop certificeert, dient ervoor te zorgen dat alle relevante referentie- en retentiemonsters binnen een redelijk tijdstip toegankelijk zijn. Waar nodig, dienen de regelingen voor deze toegang in een schriftelijke overeenkomst te worden vastgelegd.

6.3 Wanneer meer dan één site betrokken is bij de fabricage van een afgewerkt product, is het bestaan van schriftelijke overeenkomsten essentieel voor de controle op het nemen en de plaats van bewaring van referentie- en retentiemonsters.

7. Referentiemonsters – Algemeenheden

7.1 Referentiemonsters zijn bestemd voor analysedoeleinden en dienen daarom gemakkelijk beschikbaar te zijn voor een laboratorium dat beschikt over gevalideerde methodes. Voor grondstoffen die worden gebruikt voor in de EER gefabriceerde geneesmiddelen, is dit de oorspronkelijke fabricagesite van het gereede product. Voor in de EER gefabriceerde eindproducten is dit de oorspronkelijke fabricagesite.

7.2 Voor eindproducten gefabriceerd door een fabrikant in een land buiten de EER:

7.2.1 Wanneer er een overeenkomst inzake wederzijdse erkenning bestaat (Mutual Recognition Agreement – MRA), mogen de referentiemonsters worden genomen en opgeslagen op de fabricagesite. Dit dient te worden gedekt door een schriftelijke overeenkomst (zoals beschreven in punt 6 hierboven) tussen de importeur/site waar de partij wordt vrijgegeven en de fabrikant buiten de EER.

7.2.2 Wanneer er geen overeenkomst inzake wederzijdse erkenning bestaat, dienen referentiemonsters van het eindproduct te worden genomen en opgeslagen bij een vergunde fabrikant in de EER. Deze monsters dienen te worden genomen overeenkomstig de schriftelijke overeenkomst(en) tussen alle betrokken partijen. De monsters dienen bij voorkeur opgeslagen te worden op de plaats waar de testen bij invoer zijn uitgevoerd.

7.2.3 Referentiemonsters van grondstoffen en verpakkingsmaterialen dienen te worden bewaard op de oorspronkelijke site waar zij bij de fabricage van het geneesmiddel werden gebruikt.

8. Retentiemonsters – Algemeenheden

8.1 Een retentiemonster dient representatief te zijn voor een partij eindproducten zoals die in de EER wordt gedistribueerd en dient eventueel te worden onderzocht om na te gaan of de niet-technische kenmerken in overeenstemming zijn met de vergunning voor het in de handel brengen of met de EU-wetgeving. Daarom dienen de retentiemonsters in alle gevallen binnen de EER te worden bewaard. Deze dienen bij voorkeur te worden opgeslagen op de plaats waar zich de bevoegde persoon bevindt die de partij eindproduct certificeert.

8.2 In overeenstemming met punt 8.1 hierboven, wanneer een overeenkomst inzake wederzijdse erkenning van kracht is en referentiemonsters worden bewaard bij een fabrikant in een land buiten de EER (punt 7.2.2 hierboven), dienen afzonderlijke retentiemonsters in de EER te worden bewaard.

8.3 Retentiemonsters dienen te worden opgeslagen in de bedrijfsgebouwen van een vergunde fabrikant, zodat de bevoegde autoriteit gemakkelijk toegang kan krijgen.

8.4 Wanneer meer dan één fabricagesite in de EER betrokken is bij de fabricage, het invoeren/verpakken/testen/vrijgeven van de partij, al naargelang van het geval, dient de verantwoordelijkheid voor het nemen en opslaan van retentiemonsters in een schriftelijke overeenkomst tussen de betrokken partijen te worden vastgelegd.

9. Referentie- en retentiemonsters voor parallel geïmporteerde/parallel gedistribueerde producten.

9.1 Wanneer de secundaire verpakking niet wordt geopend, dient alleen het gebruikte verpakkingsmateriaal te worden bewaard, aangezien er geen of weinig risico op verwisseling van producten bestaat.

9.2 Wanneer de secundaire verpakking wordt geopend, bijv. om het etui of de bijsluiter te vervangen, dient per verpakkingsverrichting een monster te worden genomen dat het product bevat, aangezien er een risico bestaat dat de producten tijdens het assemblageproces wordt verwisseld. Het is belangrijk dat snel kan worden vastgesteld wie verantwoordelijk is in het geval van een verwisseling (initiële fabrikant of de "parallele invoer-assembleur"), aangezien dit van invloed zou zijn op de omvang van een eventueel daaruit voortvloeiende terugroepactie.

10. Referentie- en retentiemonsters in het geval de activiteiten van een fabrikant worden stopgezet

10.1 Wanneer een fabrikant zijn activiteiten stopzet en de vergunning voor de vervaardiging wordt afgegeven, ingetrokken of ophoudt te bestaan, is het mogelijk dat veel niet-vervallen partijen geneesmiddelen die door die fabrikant zijn gefabriceerd nog op de markt blijven. Om ervoor te zorgen dat deze partijen op de markt kunnen blijven, dient de fabrikant gedetailleerde regelingen te treffen voor de overdracht van referentie- en retentiemonsters (en relevante GMP documentatie) naar een vergunde opslaglocatie. De fabrikant dient de bevoegde instantie te overtuigen dat de opslagvoorzieningen voldoen en dat de monsters zo nodig gemakkelijk toegankelijk en analyseerbaar zijn.

10.2 Indien de fabrikant niet in staat is de nodige maatregelen te treffen, kan dit aan een andere fabrikant worden gedelegeerd. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen (VHB) is verantwoordelijk voor dergelijke delegatie en voor het verstrekken van alle noodzakelijke informatie aan de bevoegde instantie. Verder dient de VHB-houder, met betrekking tot de geschiktheid van de voorgestelde regelingen voor de opslag van referentie- en retentiemonsters, overleg te plegen met de bevoegde autoriteit van elke lidstaat waar nog niet vervallen partijen op de markt werden gebracht.

10.3 Deze eisen gelden ook voor het stopzetten van de activiteiten van een buiten de EER gevestigde fabrikant. In dergelijke gevallen heeft de importeur een bijzondere verantwoordelijkheid om ervoor te zorgen dat de nodige regelingen worden getroffen en dat de bevoegde autoriteit(en) wordt/worden geraadpleegd.