

EudraLex
The Rules Governing Medicinal Products in the European Union
Volume 4
EU Guidelines to Good Manufacturing Practice
Medicinal Products for Human and Veterinary Use
Annex 19

Reference and Retention Samples

Document History

Date for new annex coming into operation 01 June 2006
 Commission européenne, B-1049 Bruxelles / Europese Commissie, B-1049 Brussel - Belgium.
 Telephone: (32-2) 299 11 11

Referenz- und Rückstellmuster

1. Scope	1. Anwendungsbereich
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 Dieser Anhang zu den „Leitlinien einer Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel“, (dem „EG-GMP-Leitfaden“), gibt eine Anleitung zu Musterzug und Umgang mit Referenzmustern von Ausgangsstoffen, Verpackungsmaterialien oder Endprodukten sowie Rückstellmustern von Fertigprodukten. ¹
1.2 Specific requirements for investigational medicinal products are given in Annex 13 to the Guide.	1.2 Besondere Anforderungen, die an klinische Prüfpräparate gestellt werden, sind im Anhang 13 zum EG-GMP-Leitfaden geregelt.
1.3 This annex also includes guidance on the taking of retention samples for parallel imported/ distributed medicinal products.	1.3 Dieser Anhang gibt auch Hinweise für den Musterzug bei parallel importierten/vertriebenen Arzneimitteln.
2. Principle	2. Grundsatz
2.1 Samples are retained to fulfil 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: <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 analysed 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.	2.1 Muster werden aus zwei unterschiedlichen Gründen zurückbehalten: Erstens um eine (erneute) analytische Überprüfung zu ermöglichen und zweitens, um über ein Muster des Fertigproduktes zu verfügen. Aus diesem Grund ist zwischen zwei Kategorien von Mustern zu unterscheiden: <i>Referenzmuster</i> : Probe eines Ausgangsstoffes, eines Verpackungsmaterials oder Endproduktes, die vorrätig gehalten wird, um während der Laufzeit der betreffenden Charge bei Bedarf eine erneute Analyse durchführen zu können. Soweit es die Stabilität zulässt, sind Referenzmuster zu ziehen von kritischen Zwischenstufen (das sind z.B. solche, die eine analytische Überprüfung und Freigabeentscheidung erfordern) oder von

¹ Endprodukte sind Arzneimittel, deren Herstellung im Wesentlichen abgeschlossen ist (z. B. Bulkware).
 Fertigprodukte sind Arzneimittel, die in einer zur Abgabe an den Verbraucher bestimmten Verpackung vorliegen.

<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>Produkten, die in einen Bereich verbracht werden, der nicht der Kontrolle des Herstellers unterliegt. <i>Rückstellmuster:</i> Muster eines Fertigproduktes, wie es zur Abgabe an den Verbraucher bestimmt ist. Es wird zum Zweck des Abgleichs (Belegexemplar) vorrätig gehalten, falls während der Laufzeit der Charge Aufmachung, Verpackung, Kennzeichnung, Packungsbeilage, Chargenbezeichnung oder Verfalldatum zu überprüfen sind. Diese Forderung kann in Ausnahmefällen auch ohne zusätzliche Muster erfüllt werden, z.B. falls nur kleine Teile einer Charge für verschiedene Märkte verpackt oder sehr teure Arzneimittel hergestellt werden. Bei Fertigprodukten werden Referenzmuster und Rückstellmuster in vielen Fällen identisch sein, d.h. es sind Packungen, die zur Abgabe an den Verbraucher bestimmt sind. In solchen Fällen werden Referenzmuster und Rückstellmuster als gegeneinander austauschbar angesehen.</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 Es ist erforderlich, dass der Hersteller, Importeur oder die Betriebsstätte, die die Chargenfreigabe vornimmt, wie unter 7. und 8. ausgeführt, Referenz- und/oder Rückstellmuster jeder Charge des Fertigproduktes besitzen. Der Hersteller hat Referenzmuster von jeder Ausgangsstoffcharge (zulässige Ausnahmen siehe weiter unten bei 3.2) und/oder jedem Zwischenprodukt vorrätig zu halten. Jeder Verpackungsbetrieb hat über Referenzmuster von jeder bei ihm eingesetzten Charge Primärverpackung und bedrucktem Verpackungsmaterials zu verfügen. Die Forderung nach bedruckten Materialien gilt als erfüllt, wenn sie in Form des Fertigproduktes als Referenzmuster oder Rückstellmuster vorliegen.</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 Referenzmuster und/oder Rückstellmuster dienen als Beweismittel (Bezugsmaterial) für die Charge eines Fertigproduktes oder Ausgangsstoffes. Sie können beispielsweise ausgewertet werden für den Fall, dass eine Beanstandung der Arzneiform, ein Problem mit der Übereinstimmung mit den Zulassungsanforderungen, der Kennzeichnung oder Verpackung auftritt oder ein Bericht zur Arzneimittelsicherheit anzufertigen ist.</p>
<p>2.4 Records of traceability of samples should be maintained and be available for review by competent authorities.</p>	<p>2.4 Unterlagen, die die Rückverfolgbarkeit der Muster belegen, sind aufzubewahren und der zuständigen Überwachungsbehörde ggfs. zur Überprüfung zur Verfügung zu stellen.</p>
<p>3. Duration of Storage</p>	<p>3. Aufbewahrungszeit</p>
<p>3.1 Reference and retention samples from each batch of finished product should be retained for at</p>	<p>3.1 Referenz- und Rückstellmuster jeder Fertigproduktcharge sind mindestens ein Jahr über das</p>

<p>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>Verfalldatum hinaus aufzubewahren. Das Referenzmuster ist in seiner Primärverpackung aufzubewahren oder im gleichen Material zu verpacken wie das primärverpackte Fertigprodukt (für tierärztliche Arzneimittel außer immunologischen Produkten, siehe auch Anhang 4, Nummern 8 und 9).</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 Falls im Mitgliedsland des Herstellers gesetzlich kein längerer Zeitraum vorgesehen ist, sind Muster von Ausgangsstoffen (außer Lösungsmitteln, Gasen oder Wasser, das für den Herstellungsprozess benutzt wird) mindestens zwei Jahre nach Freigabe des Endproduktes aufzubewahren. Dieser Zeitraum kann verkürzt werden, wenn die spezifizierte Haltbarkeit des Ausgangsstoffs kürzer ist. Verpackungsmaterialien sind über die Dauer der Laufzeit des betreffenden Fertigproduktes aufzubewahren.</p>
<p>4. Size of Reference and Retention Samples</p>	<p>4. Umfang der Referenz- und Rückstellmuster</p>
<p>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.</p>	<p>4.1 Die Menge der Referenzmuster muss ausreichen, um alle analytischen Untersuchungen einer Charge mindestens zweimal vollständig durchführen zu können. Es gelten die von der zuständigen Behörde festgesetzten und genehmigten Zulassungsanforderungen. Sofern notwendig, sind unangebrochene Behältnisse für die jeweiligen analytischen Untersuchungen zu verwenden. Alle beabsichtigten Ausnahmen sind zu begründen und mit der zuständigen Behörde abzustimmen.</p>
<p>4.2 Where applicable, national requirements relating to the size of reference samples and, if necessary, retention samples, should be followed.</p>	<p>4.2 Falls vorhanden sind länderspezifische Regelungen bezüglich der Menge an Referenzmustern und, falls notwendig, der Rückstellmuster, einzuhalten.</p>
<p>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.</p>	<p>4.3 Referenzmuster haben für die Ausgangsstoff-, Zwischenprodukt- oder Fertigproduktcharge, aus der sie stammen, repräsentativ zu sein. Andere Muster können ebenfalls genommen werden, um den kritischsten Teil eines Arbeitsschritts zu überwachen (z. B. Anfang oder Ende eines Prozesses). Wenn eine Charge in zwei oder mehreren Schritten verpackt wird, ist von jedem Teilschritt mindestens ein Rückstellmuster zu ziehen. Alle beabsichtigten Ausnahmen sind zu begründen und mit der zuständigen Behörde abzustimmen.</p>

4.4 It should be ensured that all necessary analytical materials and equipment are still available, or are readily obtainable, in order to carry out all tests given in the specification until one year after expiry of the last batch manufactured.	4.4 Es ist sicherzustellen, dass alle zur Analytik notwendigen Materialien und Ausrüstungen ein Jahr über das Verfalldatum der zuletzt hergestellten Charge hinaus verfügbar oder erhältlich sind, um alle Untersuchungen gemäß Spezifikation durchführen zu können.
5. Storage Conditions	5. Lagerungsbedingungen
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.	5.1 Die Lagerung von Referenzmustern von Endprodukten und Wirkstoffen hat in Übereinstimmung mit der aktuell gültigen Fassung der Note for Guidance („Festlegung der Lagerbedingungen für Arzneimittel und Wirkstoffe“) zu erfolgen.
5.2 Storage conditions should be in accordance with the marketing authorisation (e.g. refrigerated storage where relevant).	5.2 Die Lagerbedingungen haben den Zulassungsanforderungen zu entsprechen (z.B. Kühlung, wenn zutreffend)
6. Written Agreements	6. Schriftliche Vertragsvereinbarungen
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.	6.1 Sofern der Zulassungsinhaber nicht dieselbe juristische Person ist wie die innerhalb des EWR die Chargenfreigabe durchführende(n) Betriebsstätte(n), ist die Verantwortung für Musterzug und Lagerung für Referenz- und Rückstellmuster in Übereinstimmung mit Kapitel 7 des EG-GMP-Leitfadens in einem schriftlichen Vertrag zwischen beiden Parteien festzulegen. Dies trifft ebenfalls für die Fälle zu, in denen Herstellungs- oder Freigabeschritte in anderen Betriebsstätten als der für die (End-) Freigabe ² innerhalb der im EWR verantwortlichen Betriebsstätte stattfindet. In diesen Fällen sind zwischen allen beteiligten Betriebsstätten schriftliche Vereinbarungen über Musterzug und Lagerung der Referenz- und Rückstellmuster zu treffen.
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.	6.2 Die die Chargen zertifizierende ² Sachkundige Person hat sicherzustellen, dass alle erforderlichen Referenz- und Rückstellmuster während der üblichen Geschäftszeiten zugänglich sind. Sofern notwendig haben diese Regelungen schriftlich zu erfolgen.
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.	6.3 Sofern mehr als eine Betriebsstätte an der Herstellung des Fertigproduktes beteiligt ist, ist die Verfügbarkeit von schriftlichen Verträgen der Schlüssel zur Steuerung des Musterzugs und Lagerung der Referenz- und Rückstellmuster.

² Endfreigabe = Chargenzertifizierung = Freigabe zum Inverkehrbringen gemäß § 16 AMWHV

7. Reference Samples – General Points	7. Referenzmuster – Allgemeine Aspekte
7.1 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.	7.1 Referenzmuster dienen dem Zweck der (späteren) Analyse und haben in geeigneter Weise für ein Laboratorium mit validierten (Prüf-) Methoden verfügbar zu sein. Für die bei der Herstellung von Arzneimitteln im EWR eingesetzten Ausgangsstoffe sowie die im EWR hergestellten Fertigprodukte hat dies am Herstellungsort des Endprodukts zu erfolgen.
7.2 For finished products manufactured by a manufacturer in a country outside the EEA;	7.2 Für Endprodukte, die durch einen Hersteller außerhalb des EWR hergestellt werden, gilt:
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.	7.2.1 Im Falle eines bestehenden MRA ³ können die Referenzmuster am Herstellungsort gezogen und gelagert werden. Dies ist schriftlich zwischen dem Importeur/der freigebenden Betriebsstätte und dem außerhalb des EWR ansässigen Hersteller zu vereinbaren (wie oben unter Nummer 6 beschrieben).
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.	7.2.2 Sofern kein MRA besteht, sind Referenzmuster des Endprodukts bei einem zugelassenen Hersteller innerhalb des EWR zu ziehen und zu lagern. Die Referenzmuster sind in Übereinstimmung mit der/n schriftlichen Vereinbarung(en) zwischen allen beteiligten Parteien zu ziehen. Sie sind vorzugsweise dort zu lagern, wo die Prüfung der Importware stattgefunden hat.
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.	7.2.3 Referenzmuster von Ausgangsstoffen und Verpackungsmaterialien sind an dem Ort zu lagern, wo der entsprechende Herstellungsschritt des Arzneimittels vorgenommen wurde.
8. Retention Samples – General Points	8. Rückstellmuster – Allgemeine Aspekte
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 Das Rückstellmuster hat die Charge eines Fertigprodukts in der im EWR vertriebenen Form zu repräsentieren. Es kann zur Überprüfung hinsichtlich nicht-arzneiformbezogener Eigenschaften auf Übereinstimmung mit den Zulassungsanforderungen oder der EU-Gesetzgebung herangezogen werden. Daher haben Rückstellmuster in jedem Fall innerhalb des EWR zur Verfügung zu stehen. Sie sind vorzugsweise in der Betriebsstätte zu lagern, in der sich die Sachkundige Person befindet, die die Charge des Fertigprodukts zertifiziert.

³ MRA = Mutual Recognition Agreement

<p>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.</p>	<p>8.2 In Übereinstimmung mit 8.1 (s.o.) sind in den Fällen, in denen ein gültiges MRA besteht und Rückstellmuster bei einem Hersteller in einem Land außerhalb des EWR (siehe 7.2.2) gelagert werden, zusätzliche Rückstellmuster innerhalb des EWR vorrätig zu halten.</p>
<p>8.3 Retention samples should be stored at the premises of an authorised manufacturer in order to permit ready access by the Competent Authority.</p>	<p>8.3 Rückstellmuster sind in Betriebsstätten mit Herstellungserlaubnis zu lagern, um der zuständigen Behörde leichten Zugang zu ermöglichen.</p>
<p>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.</p>	<p>8.4 Ist mehr als eine Betriebsstätte innerhalb des EWR an der Einfuhr, Herstellung, Verpackung, Prüfung oder Freigabe beteiligt, ist die Verantwortung für die Entnahme und Lagerung von Rückstellmustern in einer dem Produkt angemessenen Weise in einer schriftlichen Vereinbarung zwischen den beteiligten Parteien festzulegen.</p>
<p>9. Reference and Retention Samples for Parallel Imported/Parallel Distributed Products.</p>	<p>9. Referenzmuster und Rückhaltmuster für parallel importierte Arzneimittel und für Arzneimittel im Mitvertrieb</p>
<p>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.</p>	<p>9.1 In den Fällen, wo die Sekundärverpackung nicht geöffnet wurde, reicht es aus, nur von dem verwendeten Verpackungsmaterial Rückhaltmuster zu nehmen, da kein bzw. ein geringes Risiko einer Produktverwechslung besteht.</p>
<p>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 mix-up (original manufacturer or parallel import assembler), as it would affect the extent of any resulting recall.</p>	<p>9.2 In den Fällen, wo die Sekundärverpackung geöffnet wurde, z. B. um die Faltschachtel oder die Gebrauchsinformation auszutauschen, ist für jeden das Arzneimittel betreffenden Verpackungsschritt ein Rückstellmuster zu nehmen, da ein Risiko einer Produktverwechslung während des Konfektionierungsprozesses besteht. Es ist wichtig, im Falle einer Produktverwechslung den Verantwortlichen schnell identifizieren zu können (Original-Hersteller oder Parallelimporteure), weil dadurch das Ausmaß eines eventuellen Rückrufes beeinflusst wird.</p>

10. Reference and Retention Samples in the Case of Closedown of a Manufacturer	10. Referenzmuster und Rückstellmuster im Fall der Schließung eines Herstellungsbetriebes
<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 Im Falle, dass ein Herstellungsbetrieb schließt und seine Herstellungserlaubnis zurückgibt, sie widerrufen wird oder sonst nicht mehr existiert, ist anzunehmen, dass viele Chargen der von ihm hergestellten Arzneimittel, deren Haltbarkeitsdatum nicht überschritten ist, sich noch im Verkehr befinden. Um solche Chargen weiterhin im Markt belassen zu können, hat der Hersteller detaillierte Regelungen zu treffen für die Übergabe der Referenzmuster und Rückstellmuster (und die entsprechende GMP-Dokumentation) an einen beauftragten Lagerbetrieb. Der Hersteller hat der zuständigen Behörde nachzuweisen, dass die Lagerbedingungen geeignet sind, und dass die Muster erforderlichenfalls schnell zur Verfügung stehen und analysiert werden können.</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>10.2 Kann der Hersteller solche Abmachungen nicht treffen, so kann die Aufgabe auf einen anderen Hersteller übertragen werden. Der Zulassungsinhaber ist für die Übertragung verantwortlich. Er hat alle erforderlichen Informationen gegenüber der zuständigen Behörde bereit zu halten. Zusätzlich hat sich der Zulassungsinhaber, unter Bezug auf die Eignung der vorgeschlagenen Abmachungen über die Lagerung der Referenz- und Rückstellmuster, mit der zuständigen Behörde jedes Mitgliedstaates abzustimmen, in dem sich Chargen im Handel befinden, deren Haltbarkeitsdatum noch nicht überschritten sind.</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>10.3 Die gleichen Forderungen gelten, wenn ein Herstellungsbetrieb außerhalb des EWR schließt. In solchen Fällen hat der Importeur eine besondere Verantwortung um zu gewährleisten, dass geeignete Regelungen getroffen werden und mit der zuständigen Behörde / den zuständigen Behörden eine Abstimmung erfolgt.</p>