

Ravimi kõlblikusaeg ja säilitustingimused

Laivi Saaremäel
30.05.2014

Mis on kõlblikkusaeg?

See on ajaperiood, mille jooksul võib eeldada, et ravimi kvaliteet on tagatud, kui seda säilitatakse ettenähtud tingimustel.

Kõlblikkusaeg märgitakse ravimi pakendile

Kõlblikkusaja ületanud ravimite kasutamine ei ole lubatud

Õiglus • Tegusus • Koostöö • Pädevus



Re-test period

Re-test perioodi on sarnane kõlblikkusajale, kuid seda kasutatakse ainult toimeainetele.

Tõestatud säilivusperioodi möödumisel tuleb toimeainet täies mahus analüüsida ning nõuetele vastavuse korral tohib toimeainet kasutada lõpp-produkti tootmiseks.

Õiglus • Tegusus • Koostöö • Pädevus



Stabiilsusuuringute alused

- Seeriaste valik
- Testitavad parameetrid
- Testimissagedus
- Uuringu tingimused
- Saadud tulemused

Õiglus • Tegusus • Koostöö • Pädevus



Seeriade valik

- Algselt minimaalselt 3 katseseeriat
- Kasutatavad pakkematerjalid peavad olema vähemalt samaväärsed taotletavatega
- Toimeaine sünteesi käik ja lõpp-produkti tootmisprotsess peavad olema samad taotletavate protsessidega
- Uuringud tuleb teha 3-e esimese järjestikkuse tootmisseeriaga
- Igale tootmiskohale vajalikud eraldi uuringud

Õiglus • Tegusus • Koostöö • Pädevus



Testitavad parameetrid

- Testitakse parameetreid
 1. mis kõige tõenäolisemalt võivad muutuda säilitamisel
 2. mõjutavad ravimi kvaliteeti, ohutust ja või efektiivsust
- Uuringud peavad katma nii füüsikalisi, keemilisi, bioloogilisi, mikrobioloogilisi ja funktsionaalsuse parameetreid

Õiglus • Tegusus • Koostöö • Pädevus



Testimissagedus

Uuringu algus (day 0)

1. aastal – iga 3 kuu järel

2. aastal – iga 6 kuu järel

Edaspidi 1 kord aastas.

Maksimaalselt teostatakse uuringuid 60 kuud.

Õiglus • Tegusus • Koostöö • Pädevus



Tingimused

Pikaajalised uuringud

Uuring	Tingumused	Minimaalne uuringu kestvus
Normaaltingimused	25°C ± 2°C/60% RH ± 5% RH või 30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH	12 kuud
Vahepealsed tingimused*	30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH	6 kuud
Ekstreemtingimused	40°C ± 2°C/75% RH ± 5% RH	6 kuud

* vajadusel maksimaalselt 12 kuud

Õiglus • Tegusus • Koostöö • Pädevus



Säilitamine külmikus või sügavkülmas

Külmikus

Uuring	Tingimused	Minimaalne uuringu kestvus
Normaaltingimused	5°C ± 3°C	12 kuud
Ekstreemtingimused	25°C ± 2°C/60% RH ± 5% RH	6 kuud

Sügavkülmas

Uuring	Tingimused	Minimaalne uuringu kestvus
Normaaltingimused	- 20°C ± 5°C	12 kuud
Ekstreemtingimused*	5°C ± 3°C või 25°C ± 2°C/60% RH ± 5% RH	6 kuud

* Piisab 1-e seeria tulemustest

Õiglus • Tegusus • Koostöö • Pädevus



Tulemused

- Müügiloa laienduste puhul piisab 6 kuu tulemustest nii normaal- kui ekstreemtingimustel.
- Esitada tuleb kõik uuringutes saadud tulemused, kaasa arvatud andmed, mis ei vasta nõuetele.
- Kõrvalekallete puhul või ilmneb selge trend saadud tulemustes, on vajalik teostada andmete statistiline analüüs.

Õiglus • Tegusus • Koostöö • Pädevus

Säilivusaeg

Esitatud andmed	Kõlblikusaeg
12 kuud 25°C ± 2°C/60% RH ± 5% RH	24 kuud
6 kuud 40°C ± 2°C/75% RH ± 5% RH	
18 kuud 25°C ± 2°C/60% RH ± 5% RH	30 kuud
6 kuud 40°C ± 2°C/75% RH ± 5% RH	

Kui toode ei säili ekstreemtingimustel, oleneb 30°C juures saadud tulemustest, kas säilivusaega saab pikendada 6 kuud, 3 kuud või pole ekstrapoleerimine aktsepteeritav.

Õiglus • Tegusus • Koostöö • Pädevus



SPC lõik 6.4 Säilitamise eritingimused

Ravim säilib tingimustel	Kasutatav sõnastus tooteinfodes
25°C/60%RH ja 40°C/75%RH v. 30°C/65%RH ja 40°C/75%RH	See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi v. See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi
25°C/60%RH ja 30°C/65%RH v. 30°C/65%RH	Hoida temperatuuril kuni 30°C
Ainult 25°C/60%RH	Hoida temperatuuril kuni 25°C
5°C ± 3°C ja 25°C/60%RH	Hoida külmkapis (2°C...8°C)
Ainult 5°C ± 3°C	Hoida ja transportida külmas (2°C...8°C)
< 0°C	Hoida sügavkülmas {temperatuuri vahemik}

Lisatingimused – mitte hoida külmkapis ja/või mitte lasta külmuda

Hoida originaal<mahutis> <valguse> <niiskuse> eest kaitstult

Hoida {pakend} tihedalt suletuna <valguse> <niiskuse> eest kaitstult

Õiglus • Tegusus • Koostöö • Pädevus



Kõlblikusaeg peale esmast avamist

Mitmeannuseliste ravimvormide puhul peavad olema tehtud stabiilsusuuringud, mis näitavad, kuidas ravim säilib kasutamise ajal (*in-use stability*).

Uuringud minimaalselt 2 katseseeriaga, neist 1 peab olema valitud võimalikult kõlblikusaja lõpus.

Kavandatavad uuringud peavad niipalju kui võimalik imiteerima tegelikku ravimi kasutust.

Õiglus • Tegusus • Koostöö • Pädevus



Kõlblikkusaeg peale manustamiskõlblikuks muutmist

Manustamuskõlblikuks muudetud lahust tohib säilitada külmkapis **rohkem kui 24h**

- Kasutada tuleb spetsiifilist infot, mis on mõeldud süste- ja infusioonilahustele:
- Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud x tunni jooksul temperatuuril $<kuni> y^{\circ}C$.
- Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohiks tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril $2^{\circ}C$ kuni $8^{\circ}C$, välja arvatud juhul, kui lahjendamine/manustamiskõlblikuks muutmine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Manustamuskõlblikuks muudetud lahust tohib säilitada (mõlema tingimuse juures) **kuni 24h**

- Kasutada tuleb steriilsetele ravimitele mõeldud üldist teksti:
- Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud x tunni jooksul temperatuuril $<kuni> y^{\circ}C$.
- Kui pakendi avamise/preparaadi manustamiskõlblikuks muutmise/lahjendamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

Külmkapis **ei tohi** säilitada

- “Mitte hoida külmkapis.”
- Kasutada tuleb steriilsetele ravimitele mõeldud üldist teksti:
- Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud x tunni jooksul temperatuuril $<kuni> y^{\circ}C$.
- Kui pakendi avamise/preparaadi manustamiskõlblikuks muutmise/lahjendamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.



Õlilahused või konservante sisaldavad vesilahused

Mikrobioloogiline puhtus on tagatud, kui ravimit pärast esmast avamist säilitada maksimaalselt 28 päeva temperatuuril $t^{\circ}\text{C}$, sellest erinevate ravimi säilitamisaegade ning -tingimuste eest vastutab kasutaja.

Üldjuhul ei tohiks konservante sisaldavate vesilahuste säilivusaeg ületada 28 päeva.

Õiglus • Tegusus • Koostöö • Pädevus



Kliimatsoonid

ICH Topic Q 1 A (R2)

The choice of test conditions defined in this guideline is based on an analysis of the effects of climatic conditions in the three regions of the EC, Japan and the United States. The mean kinetic temperature in any part of the world can be derived from climatic data, and the world can be divided into four climatic zones, I-IV. This guideline addresses climatic zones I and II.

The principle has been established that stability information generated in any one of the three regions of the EC, Japan and the United States would be mutually acceptable to the other two regions, provided the information is consistent with this guideline and the labeling is in accord with national/regional requirements.

Õiglus • Tegusus • Koostöö • Pädevus



Muutused veebruarist 2003 seoses ICH Q1F juhendiga
Stability Data Package for Registration Applications in Climatic Zones III and IV:

- The intermediate storage condition has been changed from $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ to $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$
- $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ can be a suitable alternative long-term storage condition to $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \text{RH} \pm 5\%$
- $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/35\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ has been added as a suitable alternative long-term storage condition to $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/40\% \text{RH} \pm 5\%$

Õiglus • Tegusus • Koostöö • Pädevus



Täiendav info kättesaadav [EMA](#) kodulehel

Tänan!

Õiglus • Tegusus • Koostöö • Pädevus

