



RAVIMIAMET

Kõlblikkusaeg ja säilitustingimused

Laivi Saaremäel

Ravimiamet/ juhtivspetsialist

29.08.2019

Teemad

- Toimeainete ja ravimite säilitamine turustatavas pakendis
- Ravimi kõlblikkusaeg pärast esmast avamist või manustamiskõlblikuks muutmist

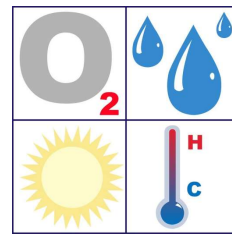


17.09.2019

2

Uuringute üldpõhimõtted

- Toimeainetele ning ravimitele stabiilsusuuringud alati nõutavad
- Uuringud kõikidest tootmiskohtadest
- Enamasti 3 seeriat, minimaalselt katseseeriad
- Sama(väärse)s konteineris
- Testitakse parameetreid, mis säilitamisel võivad muutuda e näitavad stabiilsust.
- Pannakse paika
 - ✓ toimeaine „kordusanalüüsi periood“
 - ✓ ravimi kõlblikkusaeg



17.09.2019

3

Stabiilsusuuringud

Uuring	Tingimused	Minimaalne uuringu kestvus
Normaaltingimused	25°C ± 2°C/60% RH ± 5% RH või 30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH	6/12 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

Uuringuid normaaltingimustel tehakse kuni oluliste kõrvalekallete ilmnemiseni või enamasti kuni 5a.

Tulemused 30°C juures kuni 12 kuud.

Säilitamine külmikus või sügavkülmas

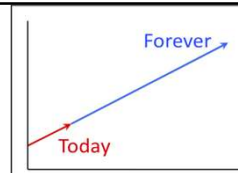
Külmikus

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

Sügavkülmas

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

Tulemuste hindamine



- Olenevalt ilmnenud muutuste iseloomust
 - Ajahetkest, kunas kõrvalekalded on tekkinud
 - Täiendavast statistilisest analüüsist
- võib olla põhjendatud kõlblikkusaja pikendamine kauemaks kui uuringud on realselt toimunud (ekstrapoleerimine) – maksimaalselt 2 korda pikem teostatud uuringu ajaperioodist, kuid mitte rohkem kui 12 kuud

36 kuud uuringuid +12=48 kuud kõlblikusaega



Valgustundlikkuse uuringud

- Enamasti 1 seeria väljaspool pakendit + „pimetest“
 - külmas valges fluorestsentslambi valguses mitte vähem kui 1.2 milj. lukstundi
 - lähi UV fluorestsentslambi kiirguses vähemalt 200 Wh/m²
- Oluliste muutuste korral sama seeria esmases pakendis.
- Vajadusel uuringud turustatavas pakendis.
- Mitmeannuseliste valgustundlike ravimite puhul vajalik määrata kasutusaegne valgustundlikkus

17.09.2019

7

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/60%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 <pakendis> <valguse> <niiskuse> eest kaitstult

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

Näiteks

Erinevate ravimi tugevuste või pakendi suuruste puhul võivad kõlblikkusaeg ja säilitustingimused olla erinevad

Ramipril  1,25 mg tabletid

Ramipril  2,5 mg tabletid

Ramipril  5 mg tabletid

Ramipril  10 mg tabletid

6.3 Kõlblikkusaeg

1,25 mg tabletid: 2 aastat

2,5 mg, 5 mg, 10 mg tabletid: 3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

17.09.2019

9

Kasutusaegsed stabiilsusuuringud

- Alati 2 seeriat, millest 1 peab olema valitud võimalikult kõlblikkusaja lõpus
- Uuringud kontrollimata toatemperatuuril ja külmas
- Teostatavad uuringud peavad võimalikult täpselt jäljendama tegelikku kasutust
- Erinevate pakendi suuruste ja tugevuste puhul tuleb uurida kõige ebastabiilsemat pakendit/tugevust

17.09.2019

10



- Tulemused minimaalselt 3 ajahetkel
- Eraldi uuringud peale manustamiskõlblikuks muutmist ja peale lahjendamist (vajadusel)
- Urida tuleb säilivust erinevates süste- ja/ või infusioonilahustes/-süsteemides soovitud kontsentratsioonivahemikus
- Alati on soovitatav manustamiskõlblikuks muudetud ravimid viivitamatult ära kasutada, aga reaalsed säilivusajad tuleb välja selgitada

17.09.2019

11

Säilitamine pärast manustamiskõlblikuks muutmist

Manustamiskõlblikuks muudetud lahust tohib säilitada külmkapis
kauem 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°C.
- Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, **vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja**, Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°C kuni 8°C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine/manustamiskõlblikuks muutmine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

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

- Kasutada tuleb steriilsetele lahustele mõeldud teksti
- Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud x tunni jooksul temperatuuril <kuni> y°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 lahustele mõeldud teksti
- Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud x tunni jooksul temperatuuril <kuni> y°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**.

Näited

Pemetrexed Sandoz infusioonilahuse kontsentraadi pulber

Valmistatud lahus ja infusioonilahus

Pemetrexed Sandoze valmistatud lahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 4 päeva jooksul temperatuuril 2°C...8°C ja 4 päeva jooksul temperatuuril kuni 25°C.

Pemetrexed Sandoze infusioonilahuste keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 4 päeva jooksul temperatuuril 2°C ...8°C ja 2 päeva jooksul temperatuuril kuni 25°C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel, ega tohiks ületada 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C, välja arvatud juhul kui lahjendamine/lahustamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aspetilistes tingimustes.

17.09.2019

13

Säilitamine pärast manustamiskõlblikuks muutmist

Kui manustamiskõlblikuks muudetud ravim ei säili, tuleb ravimiinfodes kasutada sõnastust:

Manustamiskõlblikuks muudetud ravimid tuleb kohe ära kasutada. Ajavahemik lahustamise/lahjendamise alguse ning manustamise lõppemise vahel ei tohi olla pikem kui üks tund.

Sterilsete õlibaasil, vett mitte sisaldavate ravimite või konservante sisaldavate vesibaasil ravimite infodes kasutatakse sõnastust:

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud x tunni/päeva jooksul temperatuuril y°C.


Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks võib ravimit pärast esmast avamist säilitada maksimaalselt z päeva temperatuuril <kuni> t°C, sellest erinevate ravimi säilitamisaegade ning -tingimuste eest vastutab kasutaja.

NB! Konservante sisaldavate steriilsete vesibaasil või vett mitte sisaldavate õlibaasil ravimite kasutusaegne säilitamisaeg ei tohiks ületada 28 päeva.

Vastavalt SPC juhendile kajastatakse manustamiskõlblikuks muutmise järgne kõlblikkusaeg ja tingimused punktis 6.3

17.09.2019

14



Silmatilgad

Konservandivabad mitmeannuselised silmatilgad on ohutud vaid juhul, kui ravim on pakendatud mikrobioloogilist saastumist takistava süsteemiga seadmetesse

Novelia süsteem -
<https://www.youtube.com/watch?v=nIH6CF7rCtU>


Ophthalmic Squeeze Dispenser (OSD) -
<https://www.youtube.com/watch?v=BCUtQTh3VBc>

Kõlblikkusaeg võib olla pikem kui 28 päeva

17.09.2019 15

Kokkuvõtteks

- Stabiilsusuuringute tulemusel kindlaks tehtud kõlblikkusaeg ja säilitustingimused on olulised kvaliteediaspektid, mis kajastuvad ravimiinfodes
- Oluline on rõhutada kasutaja vastutust
- Pärast manustamiskõblikuks muutumist tuleks ravim võimalikult ruttu ära tarvitada
- Kõlblikkusaeg peab olema optimaalne, et vähendada mõttetut raiskamist



17.09.2019 16



RAVIMIAMET

Aitäh!

Laivi Saaremäel
laivi.saaremael@ravimiamet.ee