



RAVIMIAMET

# Ravimi kõlblikusaeg ja säilitustingimused

**Laivi Saaremäel**

Ravimiamet

28.11.2023

# Teemad

- Toimeainete ja ravimite säilitamine turustatavas pakendis

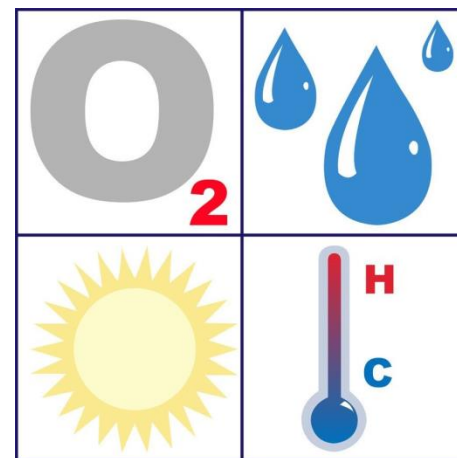


- Ravimi kõlblikusaeg pärast esmast avamist või manustamiskõlblikuks muutmist



# 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.
- Pannakse paika
  - ✓ toimeaine „kordusanalüüsi periood“
  - ✓ ravimi kõlblikusaeg



# 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

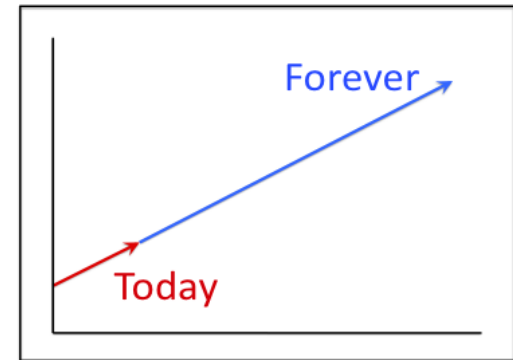
## Külmikus

Uuring	Tingimused	Minimaalne uuringu kestvus
Normaaltingimused	$5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$	6/12 kuud
Ekstreemtingimused	$25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$	6 kuud

## Sügavkülmas

Uuring	Tingimused	Minimaalne uuringu kestvus
Normaaltingimused	$-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$	6/12 kuud
Ekstreemtingimused	$5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ või $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$	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 reaalselt 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/m<sup>2</sup>
- Oluliste muutuste korral sama seeria esmases pakendis.
- Vajadusel uuringud turustatavas pakendis.
- Mitmeannuseliste valgustundlike ravimite puhul vajalik määrata kasutusaegne valgustundlikkus

# 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

Kombinatsioon 2 mg/5 mg/0,625 mg tabletid

Kombinatsioon 4 mg/5 mg/1,25 mg tabletid

Kombinatsioon 4 mg/10 mg/1,25 mg tabletid

Kombinatsioon 8 mg/5 mg/2,5 mg tabletid

Kombinatsioon 8 mg/10 mg/2,5 mg tabletid

## 6.3 Kõlblikkusaeg

2 mg/5 mg/0,625 mg: 2 aastat

4 mg/5 mg/1,25 mg; 4 mg/10 mg/1,25 mg;

8 mg/5 mg/2,5 mg; 8 mg/10 mg/2,5 mg tabletid: 3 aastat

## 6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

# 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



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

# Säilitamine pärast manustamiskõlblikuks muutmist

Manustamiskõlblikuks 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°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 [redacted] infusioonilahuse kontsentraadi pulber

Valmistatud lahus ja infusioonilahus

Pemetrexed [redacted] 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 [redacted] 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.

# 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.

Steriilsete õlibaasil, vett mitte sisaldavate ravimite või konservante sisaldavate vesibaasil ravimite infodes tuleb kasutada 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 kõlblikusaeg ja tingimused punktis 6.3



# Silmatilgad

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

[Novelia süsteem](#)

[Ophthalmic Squeeze Dispenser \(OSD\)](#)

Kõlblikusaeg võib olla pikem kui 28 päeva

# Kokkuvõtteks

- Kõlblikusaeg ja säilitustingimused on olulised kvaliteediaspektid, mis kajastuvad ravimiinfodes
- Oluline on rõhutada kasutaja vastutust
- Pärast manustamiskõlblikuks muutumist tuleks ravim võimalikult ruttu ära tarvitada
- Liiga lühikesi kõlblikusaegu tuleb vältida, vähendada mõttetut raiskamist







RAVIMIAMET

# Aitäh!

Laivi Saaremäel

[laivi.saaremael@ravimiamet.ee](mailto:laivi.saaremael@ravimiamet.ee)