

REG-83-POŽADAVKY NA STABILITNÍ STUDIE V REGISTRAČNÍ DOKUMENTACI

Tento pokyn nahrazuje pokyn REG-49 s platností od 1.9.2005.

Pokyn se týká požadavků na informace o stabilitě léčivé látky a konečného přípravku, které jsou součástí registrační dokumentace. Lze ho aplikovat na chemické léčivé látky a konečné přípravky, které je obsahují, nikoli na radiofarmaka. Lze ho aplikovat rovněž na rostlinné látky, rostlinné přípravky a rostlinné léčivé přípravky, jejichž stabilitou se zabývá dále i pokyn „Note for Guidance on Quality of Herbal Medicinal Products“ (CPMP/QWP/2819/00). Pro přípravky biologického původu a přípravky získané biotechnologicky platí zvláštní požadavky, uvedené v pokynu „Note for Guidance on Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products“ (CPMP/ICH/138/95).

V pokynu jsou podrobně uvedeny požadavky na stabilitní studie známých léčivých látek a přípravků je obsahujících. Požadavky týkající se nových léčivých látek uvádí pokyn „Note for Guidance on Stability Testing of New Drug Substances and Products (CPMP/ICH/2736/99), jehož český překlad zde není uveden.

Součástí pokynu jsou i požadavky na údaje o podmínkách uchovávání uváděných na obalu/v příbalové informaci/v SPC, dále informace týkající se stability „in bulk“, stručný popis protokolu o stabilitních zkouškách a na závěr přehled dalších pokynů platných v Evropském společenství, které mají úzký vztah k problematice stability léčivé látky a léčivého přípravku a které je třeba brát v úvahu současně s tímto pokynem.

Vysvětlení některých pojmů

Léčivá látka je považována za stabilní, jestliže vyhovuje specifikaci za podmínek uchovávání 25 °C/60 % RV po dobu 2 let a za podmínek uchovávání 40 °C/75 % RV po dobu 6 měsíců.

Známostou léčivou látkou se rozumí taková léčivá látka, která je obsažena v některém léčivém přípravku registrovaném v rámci Evropského společenství.

Novou léčivou látkou se rozumí taková léčivá látka, která není obsažena v žádném léčivém přípravku, registrovaném v rámci Evropského společenství. Za novou léčivou látku se pro účely tohoto pokynu považuje i nová sůl známé léčivé látky, její ester nebo derivát s jinou než kovalentní vazbou.

Pilotní šarží se rozumí šarže léčivé látky nebo léčivého přípravku, vyrobená postupem, který plně napodobí výrobní postup, jaký bude používán pro šarže výrobní velikosti. Pro pevné lékové formy je za pilotní šarži považována šarže o velikosti odpovídající vyšší z těchto hodnot: nejméně jedna desetina výrobní šarže nebo 100 000 tablet či tobolek.

Primární šarží se rozumí šarže léčivé látky nebo konečného přípravku, jejíž stabilitní studie je předložena s žádostí o registraci.

Bulkem se rozumí konečný přípravek nerozplněný do konečného obalu určeného k distribuci.

Případné vysvětlení dalších pojmů je uvedeno v pokynu „Note for Guidance on Stability Testing of New Drug Substances and Products“ (CPMP/ICH/2736/99)

Část 1: Požadavky na stabilitní studie známých léčivých látek a přípravků obsahujících známé léčivé látky

Základem dále uvedených požadavků je pokyn CPMP/QWP/122/02, rev.1 „Guideline on Stability Testing: Stability Testing of Existing Active Substances and Related Finished Products“, který je rozšířením pokynu „Note for Guidance on Stability Testing of New Drug Substances and Products (CPMP/ICH/2736/99).

V souladu s pokyny CHMP (dříve CPMP) jsou v tomto pokynu zahrnuty některé změny oproti dřívějšímu pokynu REG-49. Je to zejména:

- možnost rozšířit dobu reatestace léčivé látky/dobu použitelnosti léčivého přípravku na základě extrapolace výsledků stabilitní studie až na dvojnásobek doložené doby, nejvýše však o 12 měsíců více, než je doba doložená dlouhodobou stabilitní studií,
- podmínky přechodné („intermediate“) stabilitní studie byly změněny z dřívějších 30 °C/60 % RV na 30 °C/65 % RV. Stabilitní studie, u nichž byly podmínky relativní vlhkosti změněny v průběhu studie z 60 na 65 %, je možné akceptovat za předpokladu, že datum takové změny bude v dokumentaci jasně uvedeno. Nejpozději do února 2006 by však měly být u všech žádostí, u nichž přicházejí přechodné („intermediate“) podmínky v úvahu, provedeny tyto studie pouze při 30 °C/65 % RV,
- minimální délka dlouhodobé stabilitní studie známé léčivé látky při podání žádosti o registraci je i pro pilotní šarže 6 měsíců,

- je upřesněn postup pro provádění stabilitních studií přípravků v nepropustných a polopropustných obalech.

Následující text shrnuje základní požadavky na informace o stabilitě léčivé látky a konečného přípravku, přičemž je možná určitá flexibilita pro specifické praktické situace, za nichž je možno zvolit alternativní postup, vědecky zdůvodněný.

Účelem stabilitních zkoušek je prokázat, jak se mění kvalita látky nebo přípravku s časem vlivem různých faktorů prostředí jako je teplota, vlhkost a světlo, doporučit podmínky uchovávání a stanovit dobu reatestace pro léčivou látku („re-test period“) a dobu použitelnosti pro konečný přípravek („shelf-life“).

1.1 Léčivá látka

1.1.1. Úvod

Informace o stabilitě léčivé látky jsou nedílnou součástí systematického přístupu k hodnocení stability.

Pro léčivé látky nepopsané v monografii uznávaného lékopisu (Evropský lékopis nebo lékopisy členských států EU) jsou požadovány stabilitní zkoušky.

Pro léčivé látky popsané v monografii uznávaného lékopisu (Evropský lékopis nebo lékopisy členských států EU), která obsahuje vhodné limity pro zkoušku na rozkladné produkty, ale v níž není definována doba reatestace, mohou být použity dva postupy:

- a) žadatel deklaruje, že léčivá látka vyhovuje příslušné lékopisné monografii při zkoušení bezprostředně před výrobou konečného přípravku. V tom případě se nepožadují žádné stabilitní zkoušky s podmínkou, že byla prokázána vhodnost lékopisné monografie pro léčivou látku konkrétního výrobce (viz pokyn „Note for Guidance on Summary of Requirements for Active Substances in Part II of the Dossier“ (CPMP/QWP/297/97)
- b) žadatel stanoví dobu reatestace na základě výsledků dlouhodobé stabilitní studie.

V případě rostlinných léčivých přípravků jsou léčivými látkami rostlinné látky a rostlinné přípravky. Rostlinné látky, které jsou použity jako výchozí suroviny pro výrobní postup rostlinných přípravků, musí vyhovovat specifikaci před použitím (např. před extrakcí).

1.1.2. Zátěžové zkoušky

Zátěžové zkoušky léčivé látky mohou pomoci identifikovat pravděpodobné rozkladné produkty, což může následně pomoci stanovit mechanismus degradace a vnitřní stabilitu molekuly, a mají ověřit, že použité analytické metody jsou stabilitu indikující.

Pro rostlinné látky a rostlinné přípravky nejsou obvykle zátěžové zkoušky považovány za nutné.

Pro léčivou látku mohou být použity tyto postupy:

- a) pokud je léčivá látka popsána v monografii uznávaného lékopisu (Evropský lékopis nebo lékopisy členských států EU) a zcela splňuje její požadavky, nejsou požadovány žádné údaje o rozkladných produktech, pokud jsou tyto uvedeny v odstavci „Zkoušky na čistotu“ a/nebo v odstavci „Nečistoty“ příslušné monografie
- b) pro léčivou látku nepopsanou v monografii uznávaného lékopisu mohou být použity dva postupy:
 - předpokládaný mechanismus degradace může být doložen údaji publikovanými ve vědecké literatuře
 - jestliže ve vědecké literatuře, včetně oficiálních lékopisů, nejsou dostupné žádné údaje, je třeba provést zátěžové zkoušky. Výsledky těchto zkoušek budou tvořit nedílnou součást informací, poskytnutých Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv (dále jen ústav).

Zátěžové zkoušky je možné provádět s jednou šarží léčivé látky. Mají zahrnovat vliv teploty (přírůstky po 10 °C - např. 50 °C, 60 °C atd. - oproti teplotě, při níž je prováděna zrychlená stabilitní studie), vliv vlhkosti (např. 75 % RV nebo více), je-li to vhodné, vliv vzdušného kyslíku (oxidace), vliv světla (fotolýza) na léčivou látku. Zkoušky také mají hodnotit stabilitu léčivé látky v roztoku nebo v suspenzi (hydrolýza) v rámci širokého rozmezí hodnot pH. Nedílnou součástí zátěžových zkoušek mají být zkoušky fotostability. Standardní podmínky pro zkoušky fotostability jsou popsány v pokynu „Note for Guidance on Photostability Testing of New Active Substances and Medicinal Products“ (CPMP/ICH/279/95).

Sledování rozkladných produktů během zátěžových zkoušek je užitečné pro stanovení mechanismu degradace a pro vývoj a validaci vhodných analytických metod. Nemusí však být nutné uvádět ve specifikaci ty rozkladné produkty, pro něž bylo prokázáno, že nevznikají za podmínek dlouhodobé ani zrychlené studie.

1.1.3. Výběr šarží

Mohou být použity dva postupy:

- a) Doloží se výsledky zrychlených a dlouhodobých stabilitních zkoušek nejméně dvou výrobních šarží vyrobených stejnou syntézou a výrobním postupem, jaký je popsán v části 3.2.S.2 dokumentace (CTD formát). Při podání žádosti o registraci musí být výsledky dlouhodobé a zrychlené stabilitní studie doloženy v délce nejméně 6 měsíců.
- b) Doloží se výsledky zrychlených a dlouhodobých stabilitních zkoušek nejméně tří pilotních šarží vyrobených stejnou syntézou a výrobním postupem, jaký je popsán v části 3.2.S.2 dokumentace (CTD formát). Při podání žádosti o registraci musí být výsledky dlouhodobé a zrychlené stabilitní studie doloženy v délce nejméně 6 měsíců.

1.1.4. Obal a uzávěr

Stabilitní zkoušky se provádějí s léčivou látkou uzavřenou ve stejném obalu a se stejným uzávěrem, jaký je navržen pro skladování a pro trh nebo v obalu přiměřeně napodobeném.

1.1.5. Specifikace

Ve stabilitní studii se sledují všechny parametry léčivé látky, které se mohou během skladování měnit, a které by mohly mít vliv na jakost, bezpečnost a/nebo účinnost. Stabilitní studie má hodnotit fyzikální, chemické, biologické a mikrobiologické vlastnosti léčivé látky. Zkoušky musí být provedeny za použití validovaných a stabilitu indikujících kontrolních metod.

U zkoušek se uvedou číselné limity, rozmezí, příp. další kritéria popsaných zkoušek, včetně horních limitů pro obsah jednotlivých nečistot a rozkladných produktů i pro jejich celkový obsah. Zdůvodnění těchto limitů má být založeno na požadavcích bezpečnosti a/nebo účinnosti. Pro léčivé látky popsané v monografii uznávaného lékopisu (Evropský lékopis nebo lékopisy členských států EU) mají být zkoušky provedeny v souladu s touto monografií nebo za použití metody, která byla validována oproti metodě lékopisné („cross-validation“). Rovněž je třeba doložit, že všechny potenciální nečistoty (rozkladné produkty i nečistoty pocházející ze syntézy nebo výrobního postupu) jsou dostatečně kontrolovány.

Pro rostlinné látky a rostlinné přípravky platí pokyn „Note for Guidance Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Herbal Drugs, Herbal Drug Preparations and Herbal Medicinal Products“ (CPMP/QWP/2820/00).

1.1.6. Četnost zkoušení

Dlouhodobé stabilitní zkoušky mají být prováděny s dostatečnou četností, aby byl zjištěn stabilitní profil léčivé látky. Zkoušky uvedené ve specifikaci se obvykle provádějí na počátku studie, každé 3 měsíce během prvního roku, každých 6 měsíců během druhého roku a dále jednou ročně až do navrhované doby reatestace.

U zrychlené stabilitní studie je třeba provést stanovení v minimálně třech časových bodech, (tzn. 0, 3 a 6 měsíců). Je-li na základě zkušeností z vývoje předpoklad, že výsledky zrychlené studie povedou k „významné změně“, mělo by být zkoušení posíleno buď přidáním dalších vzorků v posledním časovém bodě nebo zařazením čtvrtého časového bodu.

Za „významnou změnu“ je považována situace, kdy léčivá látka nevyhovuje specifikaci.

Jestliže dojde za podmínek zrychlené stabilitní studie k významné změně a zkoušky se provádějí za přechodných („intermediate“) podmínek uchovávání, je třeba provádět stanovení v minimálně 4 časových bodech, (např. 0, 6, 9, 12 měsíců). Pro rostlinné látky a rostlinné přípravky, pro něž má žadatel k dispozici starší výsledky šarží, je možné, na základě dostatečného zdůvodnění, četnost zkoušení omezit.

1.1.7. Podmínky uchovávání

Léčivá látka má být hodnocena za takových podmínek uchovávání (s přiměřenými odchylkami), které ověří její tepelnou stabilitu a, je-li to vhodné, její citlivost na vlhkost. Zvolené podmínky uchovávání a délka stabilitní studie mají být dostačující k tomu, aby pokryly skladování, přepravu a následné použití léčivé látky.

Při podání žádosti o registraci musí být výsledky dlouhodobé stabilitní studie pro oba postupy uvedené v odst. 1.1.3 (a i b) doloženy nejméně v délce 6 měsíců a studie má pokračovat dále, do délky celé navrhované doby reatestace. Další výsledky, získané během doby hodnocení žádosti o registraci, se předloží ústavu. Výsledky zrychlené stabilitní studie a, je-li to vhodné, výsledky stabilitní studie za přechodných („intermediate“) podmínek uchovávání, mohou být využity k vyhodnocení vlivu krátkodobé odchylky od podmínek uchovávání vyznačených na obalu, ke které může dojít např. během přepravy.

Podmínky uchovávání pro dlouhodobé, zrychlené a přechodné („intermediate“) stabilitní zkoušky léčivé látky jsou upřesněny v následujících odstavcích. Pro látky, které je nutno uchovávat za snížené teploty, jsou uvedeny specifické podmínky, pro ostatní látky platí odstavec „Obecný případ“. Ve výjimečných případech mohou být použity alternativní podmínky uchovávání, jsou-li dostatečně zdůvodněny.

1.1.7.1. Obecný případ

| | Podmínky uchovávání | Minimální délka při podání žádosti o registraci |
|---------------------|--|---|
| Dlouhodobé zkoušky* | 25 °C ± 2 °C/60 % RV ± 5 % RV nebo 30 °C ± 2 °C/65 % RV ± 5 % RV | 6 měsíců (postup a i b) |
| Přechodné zkoušky** | 30 °C ± 2 °C/65 % RV ± 5 % RV | 6 měsíců |
| Zrychlené zkoušky** | 40 °C ± 2 °C/75 % RV ± 5 % RV | 6 měsíců |

* Je na uvážení žadatele, zda bude provádět dlouhodobé stabilitní studie při 25 °C ± 2 °C/60 % RV ± 5 % RV nebo při 30 °C ± 2 °C/65 % RV ± 5 % RV. V druhém případě nejsou již zapotřebí žádné další výsledky zkoušek prováděných za přechodných podmínek.

** Pro rostlinné látky a rostlinné přípravky mohou být zrychlené stabilitní studie a stabilitní studie za přechodných podmínek vynechány, jestliže to žadatel dostatečně zdůvodní a jestliže jsou na obalu vyznačeny podmínky uchovávání „při teplotě do 25 °C“.

Jestliže dojde v průběhu 6 měsíců za podmínek zrychlené stabilitní studie k významné změně, provede se další stabilitní studie za přechodných („intermediate“) podmínek uchovávání a vyhodnotí se podle kritéria pro „významnou změnu“. Stabilitní studie za přechodných („intermediate“) podmínek uchovávání mají zahrnovat všechny zkoušky ze specifikace, není-li zdůvodněno jinak. Při podání žádosti o registraci se doloží výsledky nejméně v délce 6 měsíců z celkové délky 12 měsíců, která je požadována pro stabilitní studie za přechodných („intermediate“) podmínek uchovávání.

1.1.7.2. Léčivé látky určené k uchovávání v chladu

| | Podmínky uchovávání | Minimální délka při podání žádosti o registraci |
|--------------------|-------------------------------|---|
| Dlouhodobé zkoušky | 5 °C ± 3 °C | 6 měsíců (postup a i b) |
| Zrychlené zkoušky | 25 °C ± 2 °C/60 % RV ± 5 % RV | 6 měsíců |

Výsledky stabilitní studie léčivé látky za podmínek uchovávání v chladu se hodnotí v souladu s částí 1.1.9 „Vyhodnocení“ tohoto pokynu, s výjimkou případů uvedených níže.

Jestliže dojde za podmínek zrychlené stabilitní studie mezi 3. a 6. měsícem k významné změně, doba reatestace se navrhne na základě předložených výsledků dlouhodobé stabilitní studie.

Jestliže dojde za podmínek zrychlené stabilitní studie k významné změně během prvních 3 měsíců, předloží se komentář, hodnotící vliv krátkodobé odchylky od podmínek uchovávání vyznačených na obalu, ke které může dojít např. během přepravy nebo manipulace. Hodnocení může být doloženo, je-li to vhodné, dalšími zkouškami s jednou šarží léčivé látky prováděnými po dobu kratší než 3 měsíce, ale s větší četností zkoušek než obvykle. Dojde-li k významné změně během prvních 3 měsíců, není nutné pokračovat ve zkoušení léčivé látky po celou dobu 6 měsíců.

1.1.7.3. Léčivé látky určené k uchovávání v mrazu

| | Podmínky uchovávání | Minimální délka při podání žádosti o registraci |
|--------------------|---------------------|---|
| Dlouhodobé zkoušky | - 20 °C ± 5 °C | 6 měsíců (postup a i b) |

U léčivých látek určených k uchovávání v mrazu má být doba reatestace navržena na základě předložených výsledků dlouhodobé stabilitní studie. Místo zrychlených stabilitních zkoušek se u léčivých látek, které jsou určeny k uchovávání v mrazu, zkouší jedna šarže za zvýšené teploty (např. 5 °C ± 3 °C nebo 25 °C ± 2 °C) po přiměřenou dobu. Taková studie má hodnotit vliv krátkodobé odchylky od podmínek uchovávání vyznačených na obalu, ke které může dojít např. během přepravy nebo manipulace.

1.1.7.4. Léčivé látky určené k uchovávání při teplotě nižší než - 20 °C

Léčivé látky určené k uchovávání při teplotě nižší než - 20 °C se řeší případ od případu.

1.1.8 Závazek ke sledování stability pro preregistrační období

Jestliže v době, kdy je registrace schválena, nejsou doloženy výsledky dlouhodobé stabilitní studie primárních šarží v délce celé schválené doby reatestace, je třeba, aby se žadatel zavázal k tomu, že stabilitní studie bude pokračovat tak, aby byla doba reatestace potvrzena.

Jestliže byly s žádostí o registraci předloženy výsledky dlouhodobé stabilitní studie 3 výrobních šarží, v délce celé navrhované doby reatestace, není takový závazek nutný. V opačném případě je třeba zvolit jeden z těchto postupů:

- a) jestliže byly s žádostí o registraci předloženy výsledky dlouhodobé stabilitní studie nejméně 3 výrobních šarží, je třeba, aby se žadatel zavázal k tomu, že tyto studie budou pokračovat v délce celé doby reatestace.
- b) jestliže byly s žádostí o registraci předloženy výsledky dlouhodobé stabilitní studie méně než 3 výrobních šarží, je třeba, aby se žadatel zavázal k tomu, že tyto studie budou pokračovat v délce celé doby reatestace a že s dalšími výrobními šaržemi, do celkového počtu nejméně tří, bude provedena dlouhodobá stabilitní studie rovněž v délce celé doby reatestace.
- c) jestliže nebyly s žádostí o registraci předloženy výsledky stabilitní studie výrobních šarží, je třeba, aby se žadatel zavázal k tomu, že bude provedena dlouhodobá stabilitní studie s prvními 3 výrobními šaržemi, v délce celé doby reatestace.

Cílem je tedy doložení výsledků stabilitní studie 3 výrobních šarží v délce celé doby reatestace.

Všechny stabilitní studie se provedou podle stejného stabilitního protokolu, jaký byl schválen pro primární šarže, není-li dostatečně zdůvodněno jinak.

1.1.9. Vyhodnocení

Cílem stabilitní studie je stanovit, na základě zkoušení nejméně 2, resp. 3 šarží léčivé látky a vyhodnocení výsledků stabilitní studie (fyzikálních, chemických, biologických a mikrobiologických zkoušek) dobu reatestace pro všechny budoucí šarže léčivé látky vyrobené za podobných podmínek. Míra variability jednotlivých šarží vymezuje spolehlivost, že budoucí výrobní šarže léčivé látky budou od výroby až do konce doby reatestace vyhovovat téže specifikaci.

Jestliže výsledky ukazují tak malou degradaci a tak malou variabilitu, že je na pohled zřejmé, že doba reatestace je garantována, není obvykle nutné provádět statistické vyhodnocení, ale pouze zdůvodnit, proč nebylo provedeno.

Analýza výsledků těch kvantitativních parametrů, u nichž je očekáváno, že se budou měnit s časem, je pojata jako stanovení doby, za kterou 95% jednostranný interval spolehlivosti průměrné křivky protíná limit specifikace. Jestliže statistická analýza ukazuje, že variabilita šarží je malá, je výhodné kombinovat výsledky do jednoho celkového odhadu. Tomu by mělo předcházet použití vhodných statistických testů, kterými se testují sklony a intercepty regresních přímků jednotlivých šarží, s hladinou významnosti $p = 0,25$. Jestliže není možné výsledky jednotlivých šarží kombinovat, doba reatestace by měla odpovídat nejkratší době, po kterou je očekáváno, že šarže budou vyhovovat specifikaci.

Na charakteru degradační závislosti bude záviset, zda je nutno výsledky pro lineárně regresní analýzu transformovat. Závislost může být obvykle vyjádřena pomocí lineární, kvadratické nebo kubické funkce za použití aritmetického nebo logaritmického měřítka. Pro ověření toho, zda předpokládaná degradační křivka je použitelná pro všechny šarže, event. kombinované šarže, by se měly použít statistické metody.

Ve zdůvodněných případech může být za účelem schválení delší doby reatestace provedena omezená extrapolace výsledků dlouhodobé stabilitní studie mimo doložené časové rozmezí (viz Dodatek). Zdůvodnění by mělo být založeno na tom, co je známo o mechanismu degradace, na výsledcích zrychlené stabilitní studie, na tom, jak výsledky odpovídají navrženému matematickému modelu, na velikosti šarží, existenci podpůrných stabilitních výsledků apod. Tato extrapolace ovšem předpokládá, že stejná degradační závislost bude dále platit i mimo doložené časové rozmezí.

Vyhodnocení by se nemělo týkat jen stanovení obsahu léčivé látky, ale také rozkladných produktů a dalších příměřených parametrů.

1.2. Konečný přípravek

1.2.1. Úvod

Plán stabilitních studií konečného přípravku má vycházet ze znalostí chování a vlastností léčivé látky a lékové formy.

1.2.2. Zkoušky fotostability

Zkoušky fotostability mají být provedeny s nejméně jednou primární šarží konečného přípravku, je-li to vhodné. Standardní podmínky uchovávání pro zkoušky fotostability jsou popsány v pokynů „Note for Guidance on Photostability Testing of New Active Substances and Medicinal Products“ (CPMP/ICH/279/95).

1.2.3. Výběr šarží

S žádostí o registraci je nutno předložit výsledky stabilitních studií provedených se šaržemi konečného přípravku stejného složení, ve stejném obalu a se stejným uzávěrem, jaký je navržen pro trh.

Mohou být použity dva postupy:

- a) pro běžné lékové formy (např. pevné lékové formy s okamžitým uvolňováním, roztoky) a je-li léčivá látka známa jako stabilní, doloží se výsledky stabilitních zkoušek nejméně dvou alespoň pilotních šarží
- b) pro kritické lékové formy nebo je-li léčivá látka známa jako nestabilní, doloží se výsledky stabilitních zkoušek nejméně tří primárních šarží. Dvě z těchto tří šarží mají být alespoň pilotní a jedna šarže může být menší.

Použitý postup výroby primárních šarží má přiměřeně napodobit skutečný výrobní postup, který bude použit pro výrobní šarže konečného přípravku a má poskytnout přípravek stejné kvality a vyhovující stejné specifikaci, jaká je zamýšlena pro trh. Pokud je to možné, zkoušené šarže konečného přípravku by měly být vyrobeny z různých šarží léčivé látky.

Stabilitní studie mají být provedeny pro každou jednotlivou sílu konečného přípravku a pro každou velikost vnitřního obalu, pokud není použito postupu „bracketing“ nebo „matrixing“.

Je možné předložit další podpůrná data.

1.2.4. Obal a uzávěr

Stabilitní zkoušky se provádějí s lékovou formou ve stejném obalu a se stejným uzávěrem, jaký je navržen pro trh (včetně vnějšího obalu, je-li to vhodné). Studie provedené s přípravkem mimo jeho vnitřní obal nebo v jiných typech obalu mohou být užitečnou součástí zátěžových zkoušek lékové formy nebo mohou být považovány za podpůrné informace.

1.2.5. Specifikace

Ve stabilitní studii se sledují všechny parametry konečného přípravku, které se mohou během skladování měnit, a které by mohly mít vliv na jakost, bezpečnost a/nebo účinnost. Stabilitní studie má hodnotit fyzikální, chemické, biologické a mikrobiologické vlastnosti, obsah konzervační látky či antioxidantu, zkoušky funkčnosti (např. zkouška stejnoměrnosti podané dávky u inhalačních přípravků). Zkoušky musí být provedeny za použití validovaných a stabilitu indukujících kontrolních metod.

Specifikace, které má přípravek vyhovovat po celou navrhovanou dobu použitelnosti („shelf-life“ specifikace) má brát v úvahu již dostupné informace o stabilitě. Případné odchylky „shelf-life“ specifikace od specifikace platné při propouštění z výroby („release“ specifikace) mají být zdůvodněny vyhodnocením stability a změn pozorovaných během skladování. Jakýkoli rozdíl v limitech pro obsah konzervačních látek mezi „release“ a „shelf-life“ specifikací má být podložen validovanou korelací mezi chemickým stanovením obsahu této látky a zkouškou na protimikrobní účinnost. Tuto zkoušku je tedy nutné provést s přípravkem, v němž bude obsah konzervační látky odpovídat dolnímu limitu shelf-life specifikace. Zkouška má být provedena během farmaceutického vývoje přípravku s jeho konečným složením (kromě koncentrace konzervační látky). U jedné primární stabilitní šarže konečného přípravku má být pro kontrolu provedena na konci doby použitelnosti zkouška na protimikrobní účinnost konzervační látky (kromě stanovení obsahu této látky), a to i v případě, kdy není žádný rozdíl v limitech pro obsah konzervační látky mezi „release“ a „shelf-life“ specifikací.

1.2.6 Četnost zkoušení

Dlouhodobé stabilitní zkoušky mají být prováděny s dostatečnou četností, aby byl zjištěn stabilitní profil konečného přípravku. Zkoušky uvedené ve specifikaci se obvykle provádějí na počátku studie, každé 3 měsíce během prvního roku, každých 6 měsíců během druhého roku a dále jednou ročně až do navrhované doby použitelnosti.

U zrychlené stabilitní studie je třeba provést stanovení v minimálně třech časových bodech, (tzn. 0, 3 a 6 měsíců). Je-li na základě zkušeností z vývoje předpoklad, že výsledky zrychlené studie povedou k „významné změně“, mělo by být zkoušení posíleno buď přidáním dalších vzorků v posledním časovém bodě nebo zařazením čtvrtého časového bodu.

Jestliže dojde za podmínek zrychlené stabilitní studie k významné změně a zkoušky se provádějí za přechodných („intermediate“) podmínek uchovávání, je třeba provádět stanovení v minimálně 4 časových bodech, (např. 0, 6, 9, 12 měsíců). Pro rostlinné léčivé přípravky, pro něž má žadatel k dispozici starší výsledky šarží, je možné, na základě dostatečného zdůvodnění, četnost zkoušení omezit.

Může být použit redukovaný plán stabilitních zkoušek, tzv. „matrixing“ nebo „bracketing“, kdy rozsah a četnost zkoušení jsou určitým způsobem omezeny. Podmínky použití tohoto postupu jsou popsány v pokynu „Note for Guidance on Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of Drug Substances and Drug Products“ (CPMP/ICH/4104/00).

1.2.7. Podmínky uchovávání

Konečný přípravek má být hodnocen za takových podmínek uchovávání (s přiměřenými odchylkami), které ověří jeho tepelnou stabilitu a, je-li to vhodné, jeho citlivost na vlhkost nebo potenciální úbytek rozpouštědla. Zvolené podmínky uchovávání a délka stabilitní studie mají být dostačující k tomu, aby pokryly skladování, přepravu a následné použití konečného přípravku.

Stabilitní studie konečného přípravku po rekonstituci nebo naředění (přichází-li v úvahu), se provádí za účelem stanovení podmínek uchovávání a doby použitelnosti přípravku po rekonstituci nebo naředění, které budou vyznačeny na obalu. Tato studie se provádí s primárními šaržemi rekonstituovaného nebo naředěného přípravku v délce celé navrhované doby použitelnosti po rekonstituci nebo naředění. Provádí se jako součást dlouhodobé stabilitní studie, a to na jejím počátku a na konci. Jestliže není při podání žádosti předložena dlouhodobá stabilitní studie v délce celé doby použitelnosti, provádí se tato studie po 6 měsících nebo v posledním časovém bodě, pro který jsou výsledky dlouhodobé stabilitní studie k dispozici. Stabilitní studii konečného přípravku po rekonstituci nebo naředění není obvykle nutné opakovat s šaržemi zkoušenými v rámci Závazku ke sledování stability pro poregistrační období.

Při podání žádosti o registraci musí být výsledky dlouhodobé stabilitní studie doloženy nejméně v délce 6 měsíců (postup a) v odst. 1.2.3) nebo 12 měsíců (postup b) v odst. 1.2.3) a studie má pokračovat dále do délky celé navrhované doby použitelnosti. Další výsledky získané během doby hodnocení žádosti o registraci se předloží ústavu. Výsledky zrychlené stabilitní studie a, je-li to vhodné, výsledky stabilitní studie za přechodných („intermediate“) podmínek uchovávání, mohou být využity k vyhodnocení vlivu krátkodobé odchylky od podmínek uchovávání vyznačených na obalu, ke které může dojít např. během přepravy.

Podmínky uchovávání pro dlouhodobé, zrychlené a přechodné („intermediate“) stabilitní studie konečného přípravku jsou upřesněny v následujících odstavcích. Pro přípravky, které je nutno uchovávat za snížené teploty, jsou uvedeny specifické podmínky, pro ostatní přípravky platí odstavec „Obecný případ“. Ve výjimečných případech mohou být použity alternativní podmínky uchovávání, jsou-li dostatečně zdůvodněny.

1.2.7.1. Obecný případ

| | Podmínky uchovávání | Minimální délka při podání žádosti o registraci |
|---------------------|--|---|
| Dlouhodobé zkoušky* | 25 °C ± 2 °C/60 % RV ± 5 % RV nebo 30 °C ± 2 °C/65 % RV ± 5 % RV | 6 měsíců (postup a) 12 měsíců (postup b) |
| Přechodné zkoušky | 30 °C ± 2 °C/65 % RV ± 5 % RV | 6 měsíců |
| Zrychlené zkoušky | 40 °C ± 2 °C/75 % RV ± 5 % RV | 6 měsíců |

* Je na uvážení žadatele, zda bude provádět dlouhodobé stabilitní studie při 25 °C ± 2 °C/60 % RV ± 5 % nebo při 30 °C ± 2 °C/65 % RV ± 5 % RV. V druhém případě nejsou již zapotřebí žádné další výsledky zkoušek prováděných za přechodných („intermediate“) podmínek uchovávání.

Jestliže dojde v průběhu 6 měsíců za podmínek zrychlené stabilitní studie k významné změně, provede se další stabilitní studie za přechodných („intermediate“) podmínek uchovávání a vyhodnotí se podle kritéria pro „významnou změnu“. Při podání žádosti o registraci se doloží výsledky nejméně v délce 6 měsíců z celkové délky 12 měsíců, která je požadována pro stabilitní studie za přechodných („intermediate“) podmínek uchovávání.

Pro konečný přípravek je za „významnou změnu“ obecně považována situace kdy:

- nastane 5% pokles obsahu léčivé látky vzhledem k počáteční hodnotě nebo, v případě stanovení účinnosti biologickými nebo imunologickými metodami, hodnota účinnosti nevyhovuje specifikaci;
- obsah jakéhokoli rozkladného produktu nevyhovuje specifikaci;
- specifikaci nevyhovuje vzhled, fyzikální vlastnosti a zkoušky funkčnosti (např.: barevnost, rozdělení fází, roztřepatelnost suspenze, shlukovatelnost („caking“), tvrdost, podaná dávka u inhalačních přípravků); některé změny fyzikálních vlastností za podmínek zrychlené stabilitní studie je však možné předpokládat (např. měknutí čípků, tání krémů, částečná ztráta přilnavosti u transdermálních přípravků);
- hodnota pH nevyhovuje specifikaci;
- specifikaci nevyhovuje výsledek zkoušky disoluce pro 12 jednotek.

1.2.7.2. Konečné přípravky balené v nepropustných obalech (např. roztoky v zatavených skleněných ampulích, polotuhé lékové formy v zatavených tubách)

Citlivost na vlhkost nebo potenciální úbytek rozpouštědla se netýká konečných přípravků balených v nepropustných obalech, které představují trvalou bariéru pro průchod vlhkosti nebo rozpouštědla. Stabilitní studie konečného přípravku uchovávaného v nepropustném obalu mohou být prováděny za podmínek bez kontroly vlhkosti prostředí.

1.2.7.3. Konečné přípravky balené v polopropustných obalech (např. plastové lahvičky nebo vaky)

U vodných přípravků balených v polopropustných obalech má být kromě fyzikální, chemické, biologické a mikrobiologické stability sledován potenciální úbytek vody. Zkoušky mají být prováděny za podmínek snížené relativní vlhkosti, jak je uvedeno níže. Tyto zkoušky mají prokázat, že vodný přípravek uchovávaný v polopropustném obalu snese uchování v prostředí o nízké relativní vlhkosti.

Pro nevodné přípravky na bázi rozpouštědla může být použit srovnatelný postup.

| | Podmínky uchování | Minimální délka při podání žádosti o registraci |
|--------------------|--|---|
| Dlouhodobé zkoušky | 25 °C ± 2 °C/40 % RV ± 5 % RV nebo 30 °C ± 2 °C/35 % RV ± 5 % RV | 6 měsíců (postup a) 12 měsíců (postup b) |
| Přechodné zkoušky | 30 °C ± 2 °C/65 % RV ± 5 % RV | 6 měsíců |
| Zrychlené zkoušky | 40 °C ± 2 °C/max. 25 % RV | 6 měsíců |

Jestliže dojde v průběhu prvních 6 měsíců za podmínek zrychlené stabilitní studie k významné změně, jiné než je úbytek vody, provede se další stabilitní studie za přechodných "intermediate" podmínek uchování, jak je popsáno v odstavci "Obecný případ", a vyhodnotí se vliv teploty 30 °C.

Je-li významnou změnou v průběhu zrychlené stabilitní studie pouze úbytek vody, další stabilitní studie za přechodných podmínek není nutně vyžadována. Mají však být poskytnuty výsledky prokazující, že konečný přípravek nebude vykazovat významný úbytek vody po celou navrhovanou dobu použitelnosti, bude-li uchován při teplotě 25 °C a základní relativní vlhkosti 40 % RV.

Za významnou změnu u konečného přípravku, který je balen v polopropustném obalu, je považován 5% úbytek vody vzhledem k počáteční hodnotě za podmínek odpovídajících tříměsíčnímu uchování při 40 °C/ max. 25 % RV. Pro malé obaly (1 ml a méně) nebo jednodávkové přípravky je však 5% úbytek vody za těchto podmínek přijatelný, je-li dostatečně zdůvodněn.

Místo stabilitní studie prováděné při základní relativní vlhkosti, která je uvedena v tabulce výše (dlouhodobé i zrychlené stabilitní zkoušky), je alternativně možné provést studii při vyšší relativní vlhkosti a na základě výpočtu odvodit úbytek vody odpovídající této základní relativní vlhkosti. Je možné stanovit experimentálně koeficient propustnosti pro vnitřní obal a jeho uzávěr nebo, jak uvádí níže uvedený příklad, využít koeficient úbytku vody založený na hodnotách dvou relativních vlhkostí při téže teplotě. Koeficient propustnosti pro vnitřní obal a jeho uzávěr může být experimentálně stanoven za využití nejhoršího případu (např. největší naředění ze série koncentrací) pro daný konečný přípravek.

Příklad výpočtu úbytku vody:

Vhodný postup pro odvození úbytku vody odpovídajícího základní relativní vlhkosti (pro přípravek v daném obalu, s daným uzávěrem a pro danou velikost obalu) spočívá ve vynásobení úbytku vody, zjištěného při alternativní relativní vlhkosti, koeficientem úbytku vody při téže teplotě (viz tabulka níže). Má být prokázán lineární úbytek vody při alternativní relativní vlhkosti během doby uchování.

Příklad: při dané teplotě, např. 40 °C - úbytek vody odpovídající podmínkám relativní vlhkosti max. 25 % RV se vypočte tak, že se úbytek vody, zjištěný při relativní vlhkosti 75 % RV, vynásobí koeficientem 3,0 (tj. odpovídající hodnotou koeficientu úbytku vody, viz tabulka).

| Základní relativní vlhkost | Obecné podmínky stabilitních zkoušek při stejné teplotě | Koeficient úbytku vody při dané teplotě |
|----------------------------|---|---|
| 25 °C/25 % RV | 25 °C/60 % RV | 1,9 = (100-25) : (100-60) |
| 25 °C/40 % RV | 25 °C/60 % RV | 1,5 = (100-40) : (100-60) |
| 40 °C/25 % RV | 40 °C/75 % RV | 3,0 = (100-25) : (100-75) |

Za jiných podmínek relativní vlhkosti, než jsou uvedeny v této tabulce, mohou být použity jiné, validované hodnoty koeficientů úbytku vody.

1.2.7.4. Konečné přípravky určené k uchování v chladu

| | Podmínky uchovávání | Minimální délka při podání žádosti o registraci |
|--------------------|-------------------------------|---|
| Dlouhodobé zkoušky | 5 °C ± 3 °C | 6 měsíců (postup a) 12 měsíců (postup b) |
| Zrychlené zkoušky | 25 °C ± 2 °C/60 % RV ± 5 % RV | 6 měsíců |

Jestliže je konečný přípravek balen v polopropustném obalu, uvedou se přiměřené informace, které umožní zhodnotit úbytek vody.

Výsledky stabilitní studie konečného přípravku za podmínek uchovávání v chladu se hodnotí v souladu s odstavcem 1.2.9 "Vyhodnocení" tohoto pokynu, s výjimkou případů uvedených níže.

Jestliže dojde za podmínek zrychlené stabilitní studie mezi 3. a 6. měsícem k významné změně, doba použitelnosti se navrhne na základě předložených výsledků dlouhodobé stabilitní studie.

Jestliže dojde za podmínek zrychlené stabilitní studie k významné změně během prvních 3 měsíců, předloží se komentář, hodnotící vliv krátkodobé odchylky od podmínek uchovávání vyznačených na obalu, ke které může dojít např. během přepravy nebo manipulace. Hodnocení může být doloženo, je-li to vhodné, dalšími zkouškami s jednou šarží konečného přípravku prováděnými po dobu kratší než 3 měsíce, ale s větší četností zkoušek než obvykle. Dojde-li k významné změně během prvních 3 měsíců, není nutné pokračovat ve zkoušení konečného přípravku po celou dobu 6 měsíců.

1.2.7.5. Konečné přípravky určené k uchovávání v mrazu

| | Podmínky uchovávání | Minimální délka při podání žádosti o registraci |
|--------------------|---------------------|---|
| Dlouhodobé zkoušky | - 20 °C ± 5 °C | 6 měsíců (postup a) 12 měsíců (postup b) |

U konečných přípravků určených k uchovávání v mrazu má být doba použitelnosti navržena na základě předložených výsledků dlouhodobé stabilitní studie. Místo zrychlených stabilitních zkoušek se u konečných přípravků, které jsou určeny k uchovávání v mrazu, zkouší jedna šarže za zvýšené teploty (např. 5 °C ± 3 °C nebo 25 °C ± 2 °C) po přiměřenou dobu. Taková studie má hodnotit vliv krátkodobé odchylky od podmínek uchovávání vyznačených na obalu.

1.2.7.6. Konečné přípravky určené k uchovávání při teplotě nižší než - 20 °C

Konečné přípravky určené k uchovávání při teplotě nižší než - 20 °C se řeší případ od případu.

1.2.8. Závazek ke sledování stability pro poregistrační období

Jestliže v době, kdy je registrace schválena, nejsou doloženy výsledky dlouhodobé stabilitní studie primárních šarží v délce celé schválené doby použitelnosti, je třeba, aby se žadatel zavázal k tomu, že stabilitní studie bude pokračovat tak, aby byla doba použitelnosti potvrzena.

Jestliže byly s žádostí o registraci předloženy výsledky dlouhodobé stabilitní studie 3 výrobních šarží, v délce celé navrhované doby použitelnosti, není takový závazek nutný. V opačném případě je třeba zvolit jeden z těchto postupů:

- jestliže byly s žádostí o registraci předloženy výsledky dlouhodobé stabilitní studie nejméně 3 výrobních šarží, je třeba, aby se žadatel zavázal k tomu, že tyto studie budou pokračovat v délce celé doby použitelnosti.
- jestliže byly s žádostí o registraci předloženy výsledky dlouhodobé stabilitní studie méně než 3 výrobních šarží, je třeba, aby se žadatel zavázal k tomu, že tyto studie budou pokračovat v délce celé doby použitelnosti a že s dalšími výrobními šaržemi, do celkového počtu nejméně tří, bude provedena dlouhodobá stabilitní studie rovněž v délce celé doby použitelnosti a zrychlená stabilitní studie v délce 6 měsíců.
- jestliže nebyly s žádostí o registraci předloženy výsledky stabilitní studie výrobních šarží, je třeba, aby se žadatel zavázal k tomu, že bude provedena dlouhodobá stabilitní studie s prvními 3 výrobními šaržemi v délce celé doby použitelnosti a zrychlená stabilitní studie v délce 6 měsíců.

Cílem je tedy doložení výsledků stabilitní studie 3 výrobních šarží v délce celé doby použitelnosti.

Všechny stabilitní studie se provedou podle stejného stabilitního protokolu, jaký byl schválen pro primární šarže, není-li dostatečně zdůvodněno jinak.

Jestliže u primárních šarží dojde za podmínek zrychlené stabilitní studie k významné změně a stabilitní studie primárních šarží se provádí za přechodných („intermediate“) podmínek uchovávání, je možné další studie provádět buď

za přechodných („intermediate“) podmínek nebo za podmínek zrychlené stabilitní studie. Pokud by však i u těchto šarží došlo za podmínek zrychlené stabilitní studie k významné změně, je třeba provést studie za přechodných („intermediate“) podmínek.

1.2.9. Vyhodnocení

Při předkládání a vyhodnocování informací o stabilitě, které mají zahrnovat výsledky fyzikálních, chemických, biologických a mikrobiologických zkoušek včetně zvláštních charakteristik lékové formy (např. disoluce u pevných perorálních lékových forem), musí být uplatněn systematický přístup.

Cílem stabilitní studie je stanovit, na základě zkoušení nejméně 2, resp. 3 šarží konečného přípravku, dobu použitelnosti a podmínky uchovávání pro všechny budoucí šarže konečného přípravku vyrobené a balené za podobných podmínek. Míra variability jednotlivých šarží vymezuje spolehlivost, že budoucí výrobní šarže budou až do konce doby použitelnosti vyhovovat specifikaci.

Jestliže výsledky ukazují tak malou degradaci a tak malou variabilitu, že je na pohled zřejmé, že doba použitelnosti je garantována, není obvykle nutné provádět statistické vyhodnocení, ale pouze zdůvodnit, proč nebylo provedeno.

Analýza výsledků těch kvantitativních parametrů, u nichž je očekáváno, že se budou měnit s časem, je pojata jako stanovení doby, za kterou 95% jednostranný interval spolehlivosti průměrné křivky protíná limit specifikace. Jestliže statistická analýza ukazuje, že variabilita šarží je malá, je výhodné kombinovat výsledky do jednoho celkového odhadu. Tomu by mělo předcházet použití vhodných statistických testů, kterými se testují sklony a intercepty regresních přímk jednotlivých šarží, s hladinou významnosti $p = 0,25$. Jestliže není možné výsledky jednotlivých šarží kombinovat, doba použitelnosti by měla odpovídat nejkratší době, po kterou je očekáváno, že šarže budou vyhovovat specifikaci.

Na charakteru degradační závislosti bude záviset, zda je nutno výsledky pro lineárně regresní analýzu transformovat. Závislost může být obvykle vyjádřena pomocí lineární, kvadratické nebo kubické funkce za použití aritmetického nebo logaritmického měřítka. Pro ověření toho, zda předpokládaná degradační křivka je použitelná pro všechny šarže, event. kombinované šarže, by se měly použít statistické metody.

Ve zdůvodněných případech může být za účelem schválení delší doby použitelnosti provedena omezená extrapolace výsledků dlouhodobé stabilitní studie mimo doložené časové rozmezí (viz Dodatek). Zdůvodnění by mělo být založeno na tom, co je známo o mechanismu degradace, na výsledcích zrychlené stabilitní studie, na tom, jak výsledky odpovídají navrženému matematickému modelu, na velikosti šarží, existenci podpůrných stabilitních výsledků apod. Tato extrapolace ovšem předpokládá, že stejná degradační závislost bude dále platit i mimo doložené časové rozmezí.

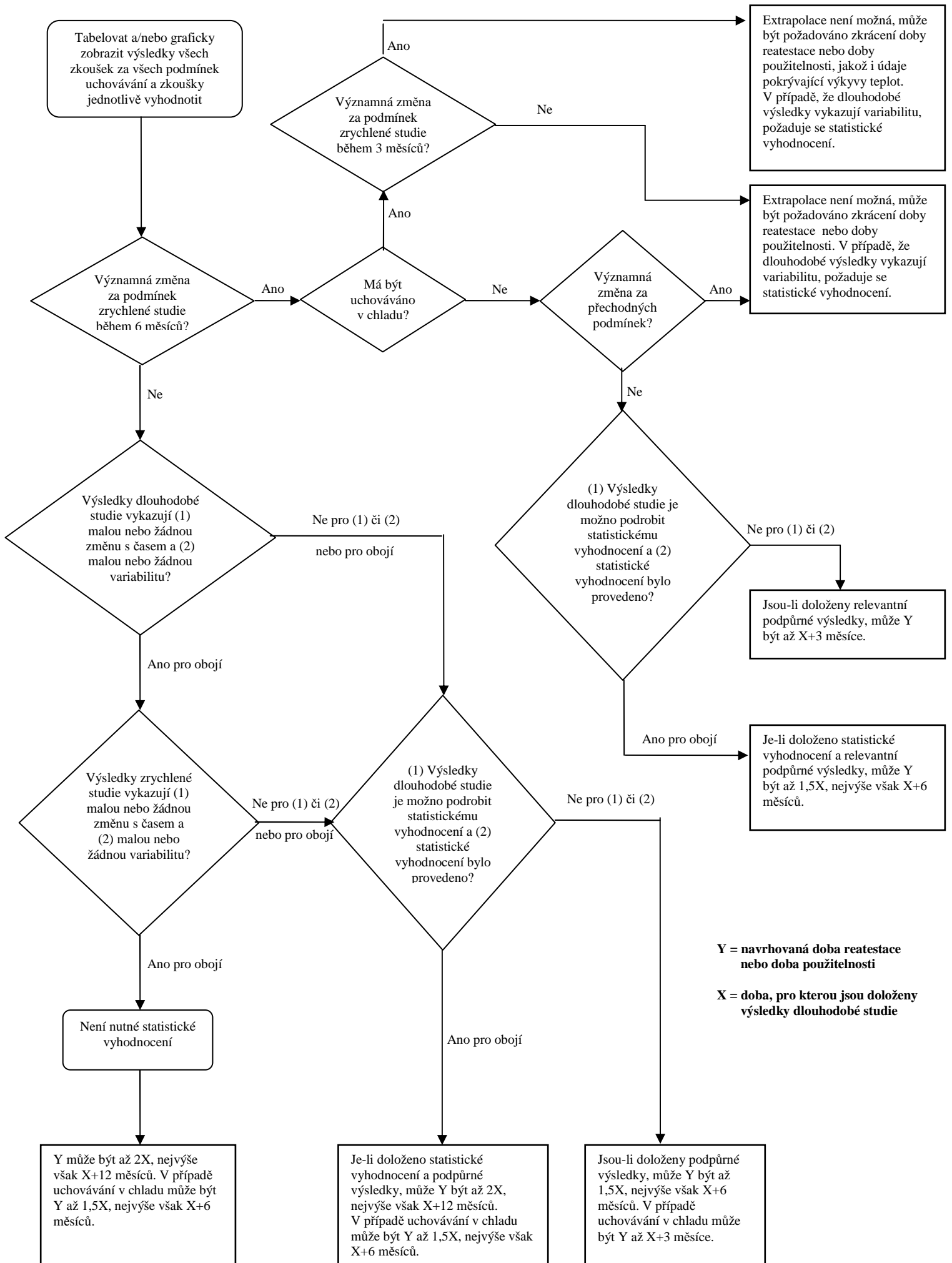
Vyhodnocení by se nemělo týkat jen stanovení obsahu léčivé látky, ale také rozkladných produktů a dalších přiměřených parametrů. Kde je to vhodné, měla by být věnována pozornost posouzení hmotnostní bilance.

Dodatek:

Extrapolace výsledků

Jestliže jsou výsledky dlouhodobé stabilitní studie podpořeny výsledky zrychlené nebo přechodné („intermediate“) stabilitní studie, může být doba reatestace léčivé látky/doba použitelnosti konečného přípravku rozšířena nad rámec doby doložené výsledky dlouhodobé stabilitní studie. Může být akceptována extrapolace výsledků až na dvojnásobek doložené doby, nejvýše však o 12 měsíců více, než je doba doložená dlouhodobou stabilitní studií. Přitom je nutné brát v úvahu, k jakým změnám došlo u jednotlivých zkoušek, jaká je variabilita nalezených výsledků, navržené podmínky uchovávání a rozsah provedených statistických analýz. Přiložené rozhodovací schéma zobrazuje různé situace, ke kterým může docházet. Podrobné informace týkající se vyhodnocování výsledků stabilitních studií a extrapolace lze najít v pokynu „Note for Guidance on Evaluation of Stability Data (CPMP/ICH/420/02).“

Rozhodovací schéma pro vyhodnocení výsledků stabilitní studie a navržení doby reatestace léčivé látky / doby použitelnosti konečného přípravku (netýká se přípravků uchovávaných v mrazu)



Část 2: Požadavky na údaje o podmínkách uchovávání uváděné na obalu/v příbalové informaci/v SPC

Základem dále uvedených požadavků je pokyn „Note for Guidance on Declaration of Storage Conditions: a) In the Product Information of Medicinal Products, b) for Active Substances“ (CPMP/QWP/609/96/Rev 1).

Údaje o teplotě uchovávání léčivých přípravků i léčivých látek mají přímou souvislost s podmínkami, za nichž byla prováděna stabilitní studie. Volba podmínek uchovávání pro dlouhodobou stabilitní studii (25 °C / 60 % RV), doprovázenou v dokumentaci zrychlenou stabilitní studií, je založena na informaci o střední kinetické teplotě různých evropských klimatických pásem. Střední kinetická teplota bere v úvahu roční kolísání teplot. Uchováváním při stále teplotě 25 °C během dlouhodobé stabilitní studie je tak dostatečně zohledněna možnost teplotních výkyvů v podmínkách celé Evropy.

Údaje o podmínkách uchovávání se uvádějí jednotně na obalu, v příbalové informaci a v SPC léčivých přípravků.

Základní údaje o uchovávání

| Podmínky, za kterých byla doložena stabilita | Požadované označení | Doplňující označení *, pokud je to potřebné |
|--|--|---|
| 25 °C/60 % RV (dlouhodobá) 40 °C/75 % RV (zrychlená) nebo 30 °C/65 % RV (dlouhodobá) 40 °C/75 % RV (zrychlená) | neuvádí se žádné označení*** | neuchovávat v chladničce, chránit před mrazem |
| 25 °C/60 % RV (dlouhodobá) 30 °C/60 nebo 65 % RV (přechodná „intermediate“) nebo 30 °C/65 % RV (dlouhodobá) | uchovávat při teplotě do 30 °C | neuchovávat v chladničce, chránit před mrazem |
| 25 °C/60 % RV (dlouhodobá) | uchovávat při teplotě do 25 °C | neuchovávat v chladničce, chránit před mrazem |
| 5 °C±3 °C (dlouhodobá) | uchovávat v chladničce nebo uchovávat a přepravovat v chladničce **** ** | chránit před mrazem |
| teplota nižší než 0 °C | uchovávat v mrazničce nebo uchovávat a přepravovat v mrazničce ***** ** | |

* V závislosti na lékové formě a vlastnostech přípravku může nastat riziko zhoršení kvality v důsledku fyzikálních změn, je-li přípravek vystaven nízkým teplotám. V některých případech mohou mít nízké teploty vliv také na obal přípravku. V těchto případech je nutné vzít tuto možnost v úvahu doplňujícím označením.

** V textu SPC a příbalové informace by mělo být upřesněno teplotní rozmezí, např. (2-8 °C)

*** V textu SPC a příbalové informace se v takovém případě uvede: „Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.“

**** Na výsledcích zrychlené stabilitní studie (při 25 °C/60 % RV) záleží, zda je nutné uchovávat přípravek v chladničce i během přepravy. Toto upozornění se uvádí jen ve výjimečných případech.

***** Toto upozornění se uvádí jen tehdy, je-li přeprava mimo stanovenou teplotu pro přípravek kritická.

Jiné údaje o podmínkách uchovávání jsou akceptovatelné jen, je-li to nevyhnutelné a je-li doloženo, že základní údaje o uchovávání jsou nepoužitelné. Alternativní návrh musí být doložen odpovídajícími údaji a musí být reálně proveditelný v praxi.

Výrazy typu „za obvyklých podmínek uchovávání“ nebo „při pokojové teplotě“ jsou nepřijatelné.

Doplňující údaje ke skladování

Obecně musí být léčivé přípravky v takových obalech, které zajišťují jejich stabilitu a ochranu před vnějšími vlivy. Není možné kompenzovat údaji na obalu to, že obal je nevhodný nebo méně kvalitní. Mohou však být použity následující údaje, které mají pacientovi zdůraznit některé podmínky uchovávání, které je nutno dodržet.

| Důvod | Doplňující údaje na obalu (v závislosti na druhu obalu) * | Poznámka |
|-----------------------|---|---------------------------|
| Citlivost na vlhkost | Uchovávat v dobře uzavřeném obalu*** | např. plastové lahvičky |
| Citlivost na vlhkost | Uchovávat v původním obalu | např. blistry |
| Citlivost na světlo** | Uchovávat v původním obalu | např. neprůhledné blistry |
| Citlivost na světlo** | Uchovávat vnitřní obal *** v krabičce | např. průhledné blistry |

* Zdůvodnění tohoto doplňujícího označení musí být uvedeno v příbalové informaci (např. „Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl léčivý přípravek chráněn před vzdušnou vlhkostí.“ „Uchovávejte v původním obalu, aby byl léčivý přípravek chráněn před světlem.“) a pokud je to možné, i na vnějším obalu přípravku.

** Podrobnosti o hodnocení citlivosti léčivých látek a přípravků na světlo uvádí pokyn „Note for Guidance on Photostability Testing of New Active Substances and Medicinal Products (CPMP/ICH/279/95)“.

*** Měl by být použit konkrétní výraz pro vnitřní obal (např. lahvička, blistr)

Jiné údaje o podmínkách uchovávání jsou akceptovatelné jen, je-li to nevyhnutelné a je-li doloženo, že základní údaje o uchovávání jsou nepoužitelné. Např. pro léčivé čaje v sáčcích „uchovávat v suchu“ apod. Podobně u některých specifických typů přípravků se uvádějí i zvláštní údaje o teplotě uchovávání ve shodě s Českým lékopisem (např. roztoky pro hemofiltraci „při teplotě nad 4°C“).

Část 3: Doba použitelnosti léčivého přípravku a doložení stability přípravku v nerozplněné lékové formě („in bulk“)

Doba použitelnosti léčivého přípravku může být nejvýše 5 let.

Následující text se netýká léčivých přípravků biologického původu jako jsou vakcíny, séra, toxiny a alergeny, přípravků vyrobených z lidské krve a plasmy, ani přípravků získaných biotechnologicky.

V souladu s pokynem „Note for Guidance on Start of Shelf-Life of the Finished Dosage Form“ (CPMP/QWP/072/96) se doba použitelnosti výrobní šarže léčivého přípravku počítá od data propouštění šarže z výroby. Doba od výroby šarže do data propouštění šarže z výroby nemá za normálních okolností překročit 30 dní. Jestliže jsou šarže propouštěny z výroby za dobu delší než 30 dní od data výroby, je za začátek doby použitelnosti pokládáno datum výroby, jak je definováno dále.

Datum výroby šarže je definováno jako datum, kdy je proveden první krok, zahrnující smísení léčivé látky s ostatními látkami. Pro léčivé přípravky, které jsou tvořeny pouze léčivou látkou, naplněnou do vnitřního obalu, je za datum výroby pokládáno počáteční datum plnicích operací.

V některých případech (např. pokud výroba nerozplněné lékové formy a balení přípravku do vnitřního obalu probíhají na různých místech výroby) může dojít k tomu, že doba od výroby šarže do data jejího propouštění z výroby je delší než výše uvedených 30 dní. V těchto případech je třeba doložit stabilitu nerozplněné lékové formy (skladování „in bulk“). Pokud žadatel předpokládá, že doba skladování „in bulk“ překročí 30 dnů, je třeba, aby uvedl navrhovanou maximální dobu skladování a podmínky uchovávání (specifikace obalu, v němž bude nerozplněná léková forma skladována, teplota, ochrana před světlem apod.) a pro navrhovanou dobu a podmínky uchovávání předložil přiměřený doklad stability.

Část 4: Protokol o stabilitě

Jako doklad o provedených stabilitních zkouškách je součástí registrační dokumentace protokol o stabilitě. Protokol obsahuje:

- název přípravku, výrobce,
- sílu a lékovou formu,
- čísla a velikosti zkoušených šarží, datum a místo výroby,
- složení zkoušených šarží,
- výrobce léčivé látky,
- popis vnitřního obalu.

Uvedou se limity pro jednotlivé zkoušky platné během doby použitelnosti a metody, jakými byly zkoušky prováděny. Může se uvést odkaz na metodu popsanou v jiné části dokumentace (včetně validace metody). V případě, že jde o metodu tímto způsobem nepopsanou, vyžaduje se přesný popis a validace metody.

Výsledky zkoušek mají být shrnuty přehledně do tabulek pro každou šarži. V tabulce mají být uvedeny počáteční hodnoty, výsledky získané během stabilitních zkoušek v předepsaných intervalech a limity jednotlivých zkoušek. Údaje typu „vyhovuje“ nejsou dostačující u zkoušek, které mohou být hodnoceny kvantitativně.

V závěru stabilitního protokolu mají být výsledky vyhodnoceny, komentovány a na jejich základě určeny podmínky pro uchování, druh vnitřního obalu a doba použitelnosti.

Část 5: Přehled souvisejících pokynů

- Note for Guidance on Stability Testing of New Drug Substances and Products (CPMP/ICH/2736/99)
- Note for Guidance on Stability Testing of Existing Active Substances and Related Finished Products (CPMP/QWP/122/02 Rev.1)
- Note for Guidance on Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products (CPMP/ICH/138/95)
- Note for Guidance on Evaluation of Stability Data (CPMP/ICH/420/02)
- Note for Guidance on Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of Drug Substances and Drug Products (CPMP/ICH/4104/00)
- Note for Guidance for In-Use Stability Testing of Human Medicinal Products (CPMP/QWP/2934/99)
- Note for Guidance on Stability Testing: Requirements for New Dosage Forms (CPMP/ICH/280/95)
- Note for Guidance on Quality of Herbal Medicinal Products (CPMP/QWP/2819/00)
- Note for Guidance on Photostability Testing of New Active Substances and Medicinal Products (CPMP/ICH/279/95)
- Note for Guidance on Declaration of Storage Conditions: A: In the Product Information of Medicinal Products, B: for Active Substances (CPMP/QWP/609/96 Rev.1)
- Note for Guidance on Stability Testing for a Type II Variation to a Marketing Authorisation (CPMP/QWP/576/96)
- Note for Guidance on Maximum Shelf-Life for Sterile Products after First Opening or following Reconstitution (CPMP/QWP/159/96)
- Note for Guidance on Start of Shelf -Life of the Finished Dosage Form (CPMP/QWP/072/96)