

# ÚSKVBL/DIS - 1/02 SLEDOVÁNÍ A KONTROLA TEPLoty PŘI SKLADOVÁNÍ U DISTRIBUTORŮ A VÝROBCŮ VETERINÁRNÍCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ A PŘI JEJICH PŘEPRAVĚ

Platnost od: 1.7.2002 (aktualizace 2008)

## Úvod

V souvislosti s výskytem nedostatků při skladování a přepravě veterinárních léčivých přípravků vydává ÚSKVBL tento pokyn pro distributory a pro výrobce veterinárních léčivých přípravků. Základní požadavky na zajištění, kontrolu a dokumentování teploty při skladování a přepravě léčiv jsou obsaženy v § 38 odst. 2, a v § 39 odst. 1, pís. a), odst. 2, pís. a) vyhlášky č. 229/2008 Sb., o výrobě a distribuci léčiv, kterou se stanoví správná výrobní praxe, správná distribuční praxe a bližší podmínky povolování výroby a distribuce léčiv včetně medikovaných krmiv, a jsou též součástí souhrnného požadavku na zabezpečování jakosti podle § 6 uvedené vyhlášky.

## Požadavky doporučených postupů SDP pro skladování a přepravu léčiv a způsob jejich naplňování

1. Skladové prostory musí být vybaveny vhodným měřicím zařízením zaznamenávajícím teplotu a vlhkost. Prostory pro produkty uchovávané za snížené teploty a chladu musí být vybaveny měřicím zařízením, dokumentujícím dodržení předepsaného teplotního rozmezí. Měřicí zařízení je vybaveno signalizací pro případ, že stanovené teplotní rozmezí je překročeno. Měřidla musí být pravidelně a prokazatelně kalibrována.
  - 1.1. Pro zařízení (mrazicí zařízení, lednice a chladicí boxy) pro skladování léčiv vyžadujících skladování za mrazu, za snížené teploty a za chladu (dále termolabilní léčiva) se ověří rozložení teplot v prostoru (teplotní mapa). Opakované ověření se provede po rekonstrukcích měnicích vnitřní prostorové uspořádání nebo po zásazích do chladicích či klimatizačních jednotek, které mohou ovlivnit rozložení teploty. Pomocí ověření rozložení teplot v prostoru se zároveň ověří, že je léčivo chráněno před mrazem (s výjimkou mrazicích zařízení). Počet a umístění měřicích bodů pro ověření rozložení teplot v prostoru se volí místa podle půdorysu a výšky prostoru, umístění chladicí jednotky a podle toho, zda je prostor vybaven cirkulací vzduchu. Při ověřování rozložení teplot v prostoru se přihlíží k předpokládanému zaplnění prostoru skladovanými léčivy. Výsledky ověřování jsou zpracovány v písemné formě včetně stručných údajů o podmínkách měření a nákrese umístění měřicích bodů.
  - 1.2. Teploměr/teploměry se umístí na kritická místa v prostoru dle teplotní mapy.
  - 1.3. Pro skladové prostory pro skladování léčiv za teplotních podmínek jiných než v mrazicích a chladicích zařízeních se pro umístění teploměru/teploměrů vybere místo/místa s nejvyšší dosahovanou teplotou na základě znalostí a zkušeností. V případě, že pro tento výběr zkušenosti nepostačují, ověří se rozložení teplot v prostoru.
2. U měřicích zařízení napájených elektrickým proudem je třeba zajistit provedení předem schváleného postupu pro případ výpadku proudu.
  - 2.1. Zařízení na měření teploty je vybaveno signalizačním zařízením pro případ, že stanovené teplotní rozmezí je překročeno (alarm), které se nastavuje na horní i spodní limit sledovaného teplotního rozmezí.
  - 2.2. Je třeba zajistit bezodkladné provedení předem schváleného postupu v případě, že dojde k signalizaci odchylky od stanoveného teplotního rozmezí (alarm).
  - 2.3. Je třeba provádět pravidelnou kontrolu funkčnosti signalizačního zařízení (alarmu).
3. Měřidla pro sledování skladovacích podmínek jsou pravidelně a prokazatelně kalibrována.
  - 3.1. Časový interval do rekalibrace teploměrů se stanoví podle jejich konstrukce a technického stavu měřidla.
  - 3.2. Pokud je teplota měřena měřicími systémy, je třeba zajistit kalibraci nebo confirmaci teplotních čidel ve vazbě na používanou vyhodnocovací a registrační jednotku.
  - 3.3. Je-li zjištěna nesprávná funkce teploměru nebo měřicího systému, je třeba vždy posoudit vliv na výsledky měření a následně vliv na dodržení předepsané teploty skladování nebo přepravy uskutečňované před tímto zjištěním a možné riziko na jakost skladovaných nebo přepravovaných léčiv.
  - 3.4. V rámci kalibrace by měla být zjištěna mimo jiné také chyba měřidla.
  - 3.5. Pro sledování teploty skladování termolabilních léčiv by použité teploměry neměly vykazovat větší chybu než  $\pm 0,5$  °C.
  - 3.6. Pro sledování teplotních podmínek jiných než v mrazicích a chladicích zařízeních by použité teploměry neměly vykazovat větší chybu než  $\pm 1,0$  °C.

4. Veterinární léčivé přípravky ve skladu jsou uloženy tak, aby byly dodrženy předepsané skladovací podmínky, a aby byla na minimum omezena jejich záměna, vzájemná kontaminace nebo poškození obalu. Jsou uloženy uspořádaně a přehledně, aby bylo možné rozlišovat jednotlivé šarže a byl umožněn jejich obrat podle délky uložení.
  - 4.1. Veterinární léčivé přípravky, které vyžadují speciální zacházení jsou ihned při příjmu identifikovány a uloženy v souladu s předepsanými podmínkami.
  - 4.2. Jsou zpracovány seznamy léčiv pro jednotlivé skladovací režimy a jsou k dispozici v místnosti příjmu nebo je zajištěna identifikace skladovacího režimu léčiva při příjmu pomocí položek v programu pro skladové hospodářství řízené počítačem.
  - 4.2. Veterinární léčivé přípravky se neukládají přímo na podlaze, v těsné blízkosti topných těles a na místech vystavených slunečnímu záření, u mrazicích a chladicích zařízení také těsně u stěn, v blízkosti mrazicích desek, mrazicích vložek nebo chladicí jednotky a na místech, která jsou na základě rozložení teplotních bodů označena jako nevhodná.
  - 4.3. Požaduje se, aby teplota skladování léčiv byla v rozmezí daném rozhodnutím o registraci (souhrn údajů o léčivém přípravku „SPC“), v případě léčivých látek v rozmezí specifikovaném výrobcem léčivé látky.
5. Teplota ve všech skladových prostorách je denně sledována a kontrolována a jsou o tom vedeny a uchovávány záznamy. Pro kontrolu teploty je zpracován písemný postup, který zahrnuje i opatření, která musí být učiněna v případě, že by teplotní rozmezí nebylo dodrženo.
  - 5.1. U termolabilních léčiv se pořizují záznamy teplot kontinuálně pomocí vhodného zařízení.
  - 5.2. U veterinárních léčivých přípravků skladovaných za teplotních podmínek jiných než v mrazicích a chladicích zařízeních je možno pořizovat záznamy teplot i manuálně, minimálně jednou denně, a to v době, kdy je očekáváno, že teplota skladování bude nejméně příznivá.
  - 5.3. Záznamy teplot na elektronických mediích se zálohují (pokud se zároveň neuchovávají jako výtisk).
6. Součástí těchto opatření je i posouzení možného vlivu na jakost léčiva a posouzení míry rizika další distribuce léčiva. V případě jakýchkoliv pochybností je nezbytné vyžádat vyjádření držitele rozhodnutí o registraci (v případě distribuce léčivých látek výrobce léčivé látky).
7. Veterinární léčivé přípravky vyžadující speciální skladovací podmínky musí být dopravovány vymezeným způsobem a speciálními prostředky, aby nebyla během přepravy poškozena jejich jakost.
  - 7.1. Při přepravě veterinárních léčivých přípravků skladovaných za teplotních podmínek jiných než v mrazicích a chladicích zařízeních je třeba věnovat zvláštní pozornost dodržování teploty v letních a zimních měsících, kdy může být v některých místech ve skladovém prostoru dopravního prostředku extrémní teplota.
  - 7.2. Termolabilní léčiva se přepravují v chladicích vozech nebo v chlazených přepravních schránkách, uloženy takovým způsobem, aby nezmrzly (s výjimkou léčiv, která mají být přepravována za mrazu).
  - 7.3. Teplota při přepravě každé zásilky termolabilních léčiv se pomocí vhodného měřicího zařízení sleduje a její dodržení se kontroluje a dokumentuje, pokud rozhodnutí o registraci (souhrn údajů o léčivém přípravku „SPC“) neumožňuje jiné podmínky pro přepravu, než jsou stanoveny pro skladování. Sledování teploty při přepravě každé zásilky lze nahradit validací přepravních podmínek, kterou se ověří, že při standardním postupu přepravy, bude po celou dobu přepravy dodrženo předepsané teplotní rozmezí v rámci celé zásilky. Pokud je používán validovaný postup přepravy, u každé zásilky se kontroluje a dokumentuje, že průběh a podmínky přepravy jsou stejné jako při validaci a namátkově se provádí sledování teploty při přepravě. Sledování teploty přepravy každé zásilky nelze nahradit validací v případech, kdy není možné dokumentovat a následně ověřit dodržení standardního průběhu a podmínek přepravy.
  - 7.4. Dodržení podmínek při přepravě termolabilních léčiv se vyhodnotí. V případě, že teplotní rozmezí nebylo dodrženo, realizují se opatření, jejichž součástí je i posouzení možného vlivu na jakost léčiva a posouzení míry rizika další distribuce léčiva .
  - 7.5. V případě smluvní přepravy léčiv je třeba prokazatelným způsobem zajistit dodržování podmínek při přepravě.

#### Požadavky na údaje o podmínkách uchovávání uváděné na obalu léčivých přípravků

Pro distributory zde orientačně uvádíme pouze základní informaci. Údaje o teplotě uchovávání uváděné na obalu veterinárních léčivých přípravků mají přímou souvislost s podmínkami, za nichž byla prováděna stabilitní studie. Výrazy typu „za obvyklých podmínek“ nebo „při pokojové teplotě“ jsou podle nových pravidel nepřijatelné.

Podmínky, za kterých byla doložena stabilita	Požadované označení	Doplňující označení*
25 °C $\pm$ 2 °C/ 60 % RV $\pm$ 5 % (dl.) 40 °C $\pm$ 2°C/ 75 % RV $\pm$ 5 % (zr.)	neuvádět žádné označení	neuchovávat v chladu, chránit před mrazem

25 °C $\pm$ 2 °C/ 60 % RV $\pm$ 5 % (dl.) 30 °C $\pm$ 2 °C/ 60 % RV $\pm$ 5 % (zr.)	uchovávat při teplotě do 30 °C	neuchovávat v chladu, chránit před mrazem
25 °C $\pm$ 2 °C/ 60 % RV $\pm$ 5 % (dl.)	uchovávat při teplotě do 25 °C	neuchovávat v chladu, chránit před mrazem
5 °C $\pm$ 3 °C (dl.)	uchovávat při teplotě 2-8 °C	chránit před mrazem
teplota nižší než 0 °C	uchovávat v mrazu**	

(dl.)....dlouhodobá stabilitní studie

(zr.)....zrychlená stabilitní studie (6 měsíců)

\* V závislosti na lékové formě a vlastnostech veterinárního léčivého přípravku může nastat riziko zhoršení kvality v důsledku fyzikálních změn, je-li přípravek vystaven nízkým teplotám. Nízké teploty mohou mít také vliv na obal přípravku. V tom případě může být nutné vzít tuto možnost v úvahu doplňujícím označením.

\*\* Za specifikované teploty.

(EMA/CVMP/422/99 Annex to the note for guidance on stability testing: Declaration of storage condition for veterinary medicinal products in the product particulars)