

# Gyógyszerek stabilitása



# Gyógyszerfejlesztés előkísérletei

## 1. Kompatibilitásvizsgálatok

Hatóanyag és potenciális segédanyagok duál keverékei →  
forszírozott stabilitásvizsgálat (50 °C, 70 °C / 1 hó) →  
→ hatóanyag szennyezések?

## 2. Challenge tesztek

Fény, hő, páratartalom, oxidáció, sav, lúg hatása? → hatóanyag szennyezések?

## 3. Preformulációs kísérletek

Szilárd gy.formáknál: megfelelő gy.forma, összetétel, művelet kiválasztása

Folyékony gy.formáknál: segédanyagok és kiserelő anyagok kiválasztása



# Gyógyszerek stabilitása

A gyógyszerkészítmény stabilitása a változások ellen irányuló képesség, amelynek révén képes a felhasználás idejéig **változatlanul illetve a minőségi követelményekben rögzített határértékeken belül változva megőrizi**

**minőségét,**

**ártalmatlanságát és**

**hatékonyságát.**



# Szabályozás

- 1990 előtt: USP, FDA, CFR
- 1990-től: ICH
  - Új szubsztanciák és készítmények stabilitásvizsgálata
  - Fotostabilitás vizsgálat
  - Új gyógyszerformák stabilitásvizsgálata
  - Biológiai és biotechnológiai készítmények stabilitásvizsgálata

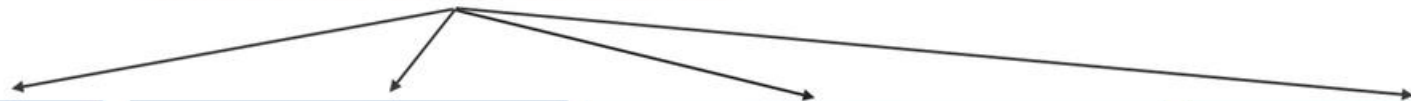




# International Conference on Harmonisation (ICH) 1990

- European Medicines Agency (**EMA**)
- European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (**EFPIA**)
- Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan (**MHLW**)
- Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (**JPMA**)
- US Food and Drug Administration (**FDA**)
- Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (**PhRMA**)

## CATEGORIES OF ICH GUIDELINES



### Q Quality Guidelines

- Q1A - Q1F Stability
- Q2 Analytical Validation
- Q4 - Q4B Pharmacopoeias
- Q3A - Q3D Impurities
- Q5A - Q5E Quality of Biotechnological Products
- Q6A- Q6B Specifications
- Q7 Good Manufacturing Practice
- Q8 Pharmaceutical Development
- Q9 Quality Risk Management
- Q10 Pharmaceutical Quality System
- Q11 Development and Manufacture of Drug Substances
- Q12 Lifecycle Management

### S Safety Guidelines

- S1A - S1C Carcinogenicity Studies
- S2 Genotoxicity Studies
- S3A - S3B Toxicokinetics and Pharmacokinetics
- S4 Toxicity Testing
- S5 Reproductive Toxicology
- S6 Biotechnological Products
- S7A - S7B Pharmacology Studies
- S8 Immunotoxicology Studies
- S9 Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals
- S10 Photosafety Evaluation
- S11 Nonclinical Safety Testing

### E Efficacy Guidelines

- |   |  |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> E1 Clinical Safety for Drugs used in Long-Term Treatment | <input type="checkbox"/> E11 Clinical Trials in Pediatric Population     |
| <input type="checkbox"/> E2A - E2F Pharmacovigilance                              | <input type="checkbox"/> E12 Clinical Evaluation by Therapeutic Category |
| <input type="checkbox"/> E3 Clinical Study Reports                                | <input type="checkbox"/> E14 Clinical Evaluation of QT                   |
| <input type="checkbox"/> E4 Dose-Response Studies                                 | <input type="checkbox"/> E15 Definitions of Pharmacogenomics             |
| <input type="checkbox"/> E5 Ethnic Factors  | <input type="checkbox"/> E16 Qualification of Genomic Biomarkers         |
| <input type="checkbox"/> E6 Good Clinical Practice                                | <input type="checkbox"/> E17 Multi-Regional Clinical Trials              |
| <input type="checkbox"/> E7 Clinical Trials in Geriatric Population               | <input type="checkbox"/> E18 Genomic Sampling                            |
| <input type="checkbox"/> E8 General Considerations for Clinical Trials            |  |
| <input type="checkbox"/> E9 Statistical Principles for Clinical Trials            |  |
| <input type="checkbox"/> E10 Control Group in Clinical Trials                     |  |

### M Multidisciplinary Guidelines

- M1 MedDRA Terminology
- M2 Electronic Standards
- M3 Nonclinical Safety Studies
- M4 Common Technical Document
- M5 Data Elements and Standards for Drug Dictionaries
- M8 Electronic Common Technical Document (eCTD)
- M6 Gene Therapy
- M9 Biopharmaceutics Classification System-based Biowaivers
- M10 Bioanalytical Method Validation

# ICH Guidelines

- Q1A(R2) Stability Testing of New Drug Substances and Products
- Q1B Stability Testing : Photostability Testing of New Drug Substances and Products
- Q1C Stability Testing for New Dosage Forms
- Q1D Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of Drug Substances and Products
- Q1E Evaluation of Stability Data
- Q1F Stability Data Package for Registration Applications in Climatic Zones III and IV



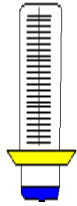
# Gyógyszerek stabilitása

- **Kémiai stabilitás:** a gyógyszerkészítményben lévő összes hatóanyag kémiaileg változatlan maradjon, ill. az előírásokban rögzített határértékeken belül változhat.
- **Fizikai stabilitás:** a gyógyszerkészítmény eredeti fizikai tulajdonságai (alak, íz, oldékonyság, kristályforma, szétesési idő, kolloidikai tulajdonságok stb.) nem változnak, ill. csak az előírásban rögzített határértékek között változhatnak.
- **Mikrobiológiai stabilitás:** a sterilitás vagy a mikroorganizmusok növekedésével szembeni rezisztencia ne változzon. *(Az alkalmazott tartósítószer hatékonyága a tárolási idő alatt az előírásban rögzített határértékek között változhat.)*
- **Terápiás stabilitás:** a gyógyszerkészítmény terápiás hatása változatlan maradjon.
- **Toxikológiai stabilitás:** a gyógyszerkészítmény ártalmatlansága nem változhat szignifikánsan.





# Stabilitást befolyásoló tényezők



*hőmérséklet*

**KÜLSŐ TÉNYEZŐK**



*fény*

$O_2$

*nedvesség/pára*

**Hatóanyag**

**Segédanyagok**

**BELSŐ TÉNYEZŐK**

# Stabilitást befolyásoló tényezők

## *Belső tényezők*

- Reaktív anyagok
- segédanyagok, egyéb hatóanyagok, stabilizátorok (típus és koncentráció)
- víz (maradék nedvességtartalom)
- oldattípus
  
- Katalizátorok
- nehézfém-ionok (típus és koncentráció)
- hidronium- és hidroxilionok (pH)
- pufferek (típus és koncentráció)
- bomlástermékek
- gyártási szennyező anyagok



# Stabilitást befolyásoló tényezők

## *Külső tényezők*

- Reaktív anyagok
  - oxigén
  - szén-dioxid
  - víz
  - egyéb (pl. OH<sup>-</sup>, H<sup>+</sup> )
  - csomagolóanyag
- Energia
  - hő
  - fény
  - egyéb (pl. radiolízis)
- Katalizátorok
  - nehézfém-ionok
  - enzimek



# Kémiai változások

- Hidrolízis
- Oxidáció
- Redukció
- Fotolízis
- Sztereokémiai változások



# Fizikai és kolloidikai változások

- szín
- kristályszerkezet (*változhat: oldékonyság, olvadás, dermedés, elaszticitás, stb.*)
- halmazállapot (*párolgás, szublimáció, elfolyósodás eutektikum képz. miatt*)
- sűrűség,
- hidratáció/nedvesedés/elfolyósodás,
- részecskeméret,
- homogenitás,
- szilárdság/állag/viszkozitás („öregedés”),
- szétesés



# Mikrobiológiai változások

- Az átalakulás alapja a gyógyszerkészítmény szennyeződése mikroorganizmusokkal és ezt követően a készítmény tulajdonságainak változása.
  - penészesedés,
  - erjedés
  - mikroorganizmusok anyagcsere termékei (pirogének)
- Követelmény lehet:
  - sterilitás
  - megengedett csíraszám



# Fény hatása a stabilitásra

- Képes részecskéket aktiválni úgy, hogy a bomlási reakció beindul.
  - Valódi fotokémiai folyamatok
  - Fotokémiai katalitikus folyamatok
  - Fotokémiai szenzibilizációs folyamatok





# Csomagolóanyagok hatása

- Üveg
- Műanyagok
- Fémek
- Elastomerek (gumi)
- Papír



# Leggyakrabban előforduló változások



<b>Oldatok</b>	<i>hatóanyagbomlás kiválás (oldékonyság változás) mikrobiológiai változás</i>
steril oldatok	<i>hatóanyag bomlás, hőbomlás mikrobiológiai változás</i>
<b>Diszperz rendszerek</b>	
Emulziók	<i>hatóanyagbomlás szétválás, koagulálás mikrobiológiai változás</i>
Szuszpenziók	<i>hatóanyagbomlás ülededés, cementálódás, nem lehet rediszpergálni mikrobiológiai változás</i>
<b>Kenőcsök</b>	<i>hatóanyagbomlás szilárdulás („öregedés”) elfolyósodás, mikrobiológiai változás</i>
<b>Tabletta</b>	<i>hatóanyagbomlás, nedvességtartalom változás szilárdság és szétesés változása porladás/mállás-cementálódás</i>
<b>Kapszula</b>	<i>hatóanyagbomlás, kapszulafal keményedése vagy oldódása</i>

# Bomlás kinetikája

– nulladrend

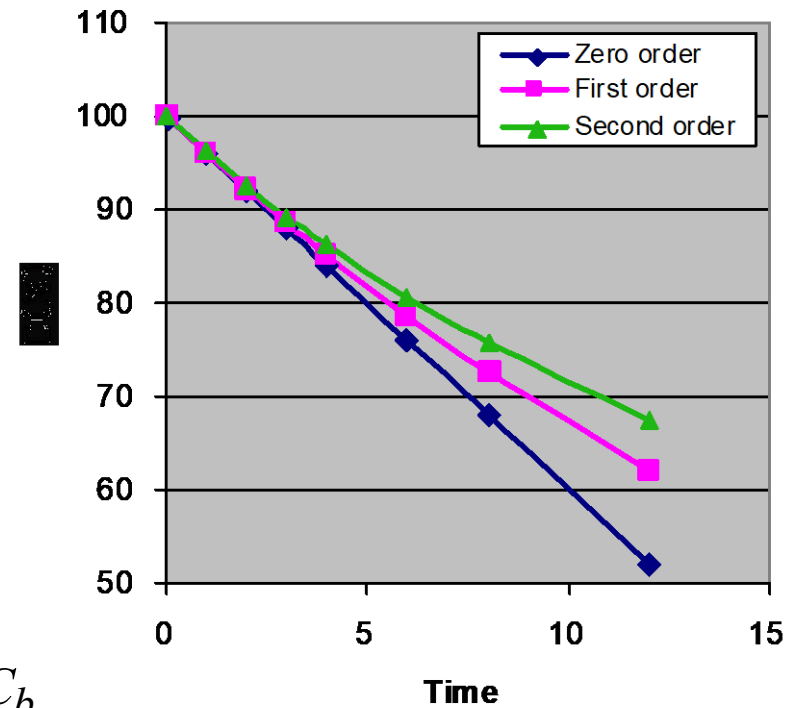
$$f(C) = k$$

– elsőrend

$$f(C) = kC$$

– másodrend

$$f(C) = kC^2 \quad f(C) = kC_a C_b$$





# Bomlási félidő

- 0.rend

$$t_{1/2} = \frac{C_0}{2k}$$

- 1. rend

$$k = \frac{2,303}{t} \log \frac{C_0}{C_t}$$

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k} = \frac{0,693}{k}$$

# A reakció körülményeinek hatása a reakció sebességi állandójára

A  $k$  független a koncentrációktól és az időtől  
Értéke függ a külső körülményektől:

- hőmérséklet ( $T$ )
- nyomás ( $p$ )
- ionerősség ( $I$ )
- oldószer permittivitása ( $\epsilon$ ).

A hőmérséklet ( $T$ ) hatása kiemelkedően fontos mind elméleti, mind gyakorlati szempontból.



# A $k$ sebességi állandó hőmérsékletfüggése

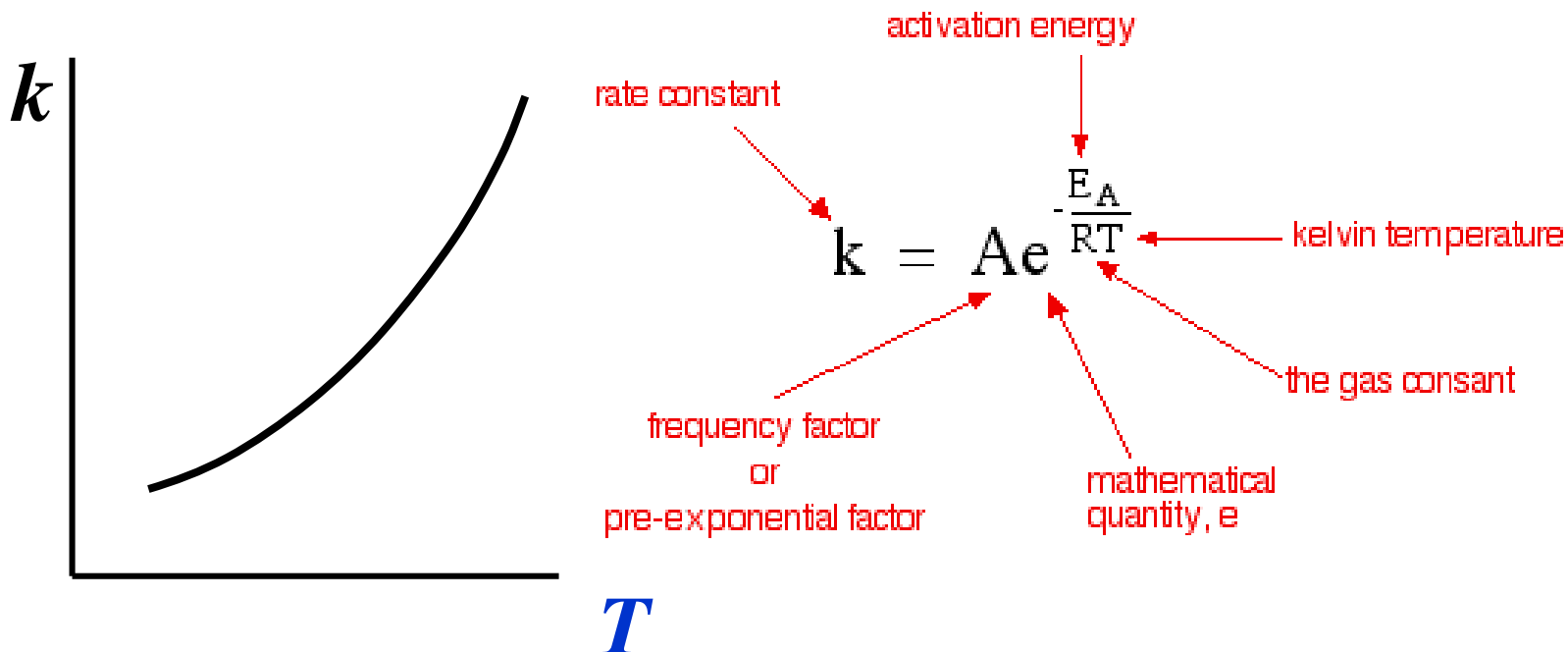
Általános tapasztalat:

$T$  növelésével a sebesség nő (függetlenül a reakció exoterm vagy endoterm jellegétől).

**Félkvantitatív** tapasztalat (**van't Hoff**: 10 fokonként 2-4-szeres.)

**Kvantitatív** tapasztalat (**Arrhenius**):  $k$  exponenciális  $T$ -függése

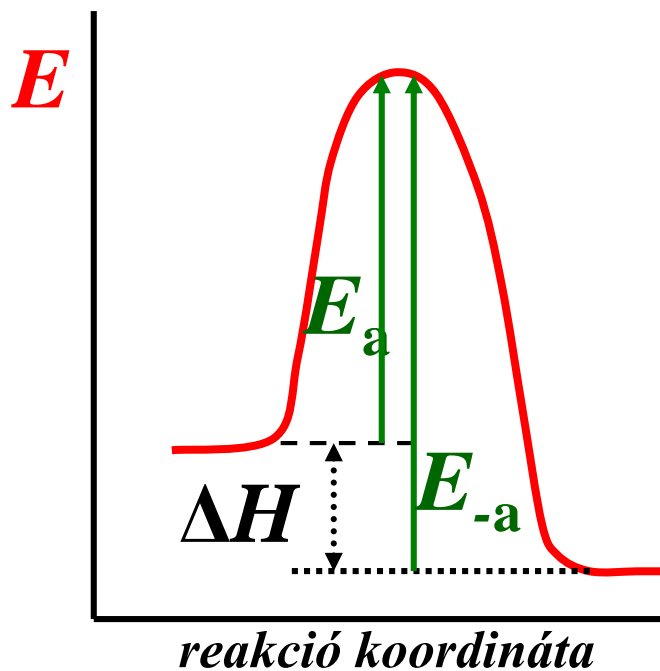
$$k = A \exp(-E_a/RT).$$



# Arrhenius összefüggése

Az exponenciális függést *Arrhenius* értelmezte: a találkozó reagens részecskék csak akkor alakulnak át termék molekulává, ha jól meghatározott energiatöbbletük van (aktiválási energia).

A molekuláris szintű történés energiaviszonyai a reakciókoordináta mentén:



# Stabilitásvizsgálatok fő célja

- A készítmény minőségi változásainak meghatározása az idő és a környezeti tényezők változtatásának hatására.



# Stabilitásvizsgálatok további céljai

- **Információgyűjtés** a preformulációs időszakban stabil készítmény előállításához
- A készítmény **hatóanyag-változásának és bomlástermékek kialakulásának** predikciója
- A **lejárati idő** megállapítása
- Az **eltartási körülmények** meghatározása
- A **csomagolóanyagok** meghatározása
- A **szállítás** körülményeinek meghatározása





# Stabilitásvizsgálatok típusai

- **1. Izotermikus vizsgálatok**
- **2. Ciklikus vizsgálatok**
- **3. Fotostabilitás vizsgálatok**



# Izotermikus vizsgálatok

- Az izotermikus vizsgálatokat a hőmérséklet és a páratartalom hosszútávú nagy pontosságú biztosítására alkalmas **kondicionáló kamrákban** végzik. Ezek a vizsgálatok a leggyakoribb, az ipar számára legfontosabb vizsgálatok, mely minden forgalomba hozott gyári készítmény esetében kötelező vizsgálat.



# Izotermikus vizsgálatok

...amely során információt kapunk a gyógyszerkészítmény stabilitásáról, annak érdekében, hogy megállapítsuk lejáratí idejét az előírt csomagolásban és tárolási körülmények között.

## **Hosszútávú (valós idejű) stabilitás vizsgálatok**

A forgalomban lévő készítmény várható tárolási körülményeknek megfelelően az eredmények a lejáratí idő meghatározására, a lejáratí idő igazolására és a tárolási körülmények megállapítására szolgálnak.

## **Gyorsított stabilitás vizsgálatok**

A szélsőséges (stressz) tárolási körülmények hatására gyorsabban mennek végbe a változások.  
A kapott adatok a valós idejű stabilitás vizsgálati eredményekkel együtt felhasználhatók hosszabb időtartam alatt bekövetkező változások elbírálására.  
*A gyorsított stab. vizsgálatok nem minden esetben jósolják meg az esetleges fizikai változásokat!*

## **Középtávú vizsgálatok**

A középtávú stabilitás vizsgálatokra abban az esetben van szükség, amikor a gyorsított stabilitásvizsgálatok során rendellenességet észlelünk.





# Eltarthatóság, lejárati idő

## ***Eltarthatósági időtartam:***

Az az időtartam, amely alatt egy gyógyszerkészítmény, megfelelő tárolás során, több gyártási tétellel elvégzett stabilitási vizsgálat során megállapított specifikációknak megfelel.

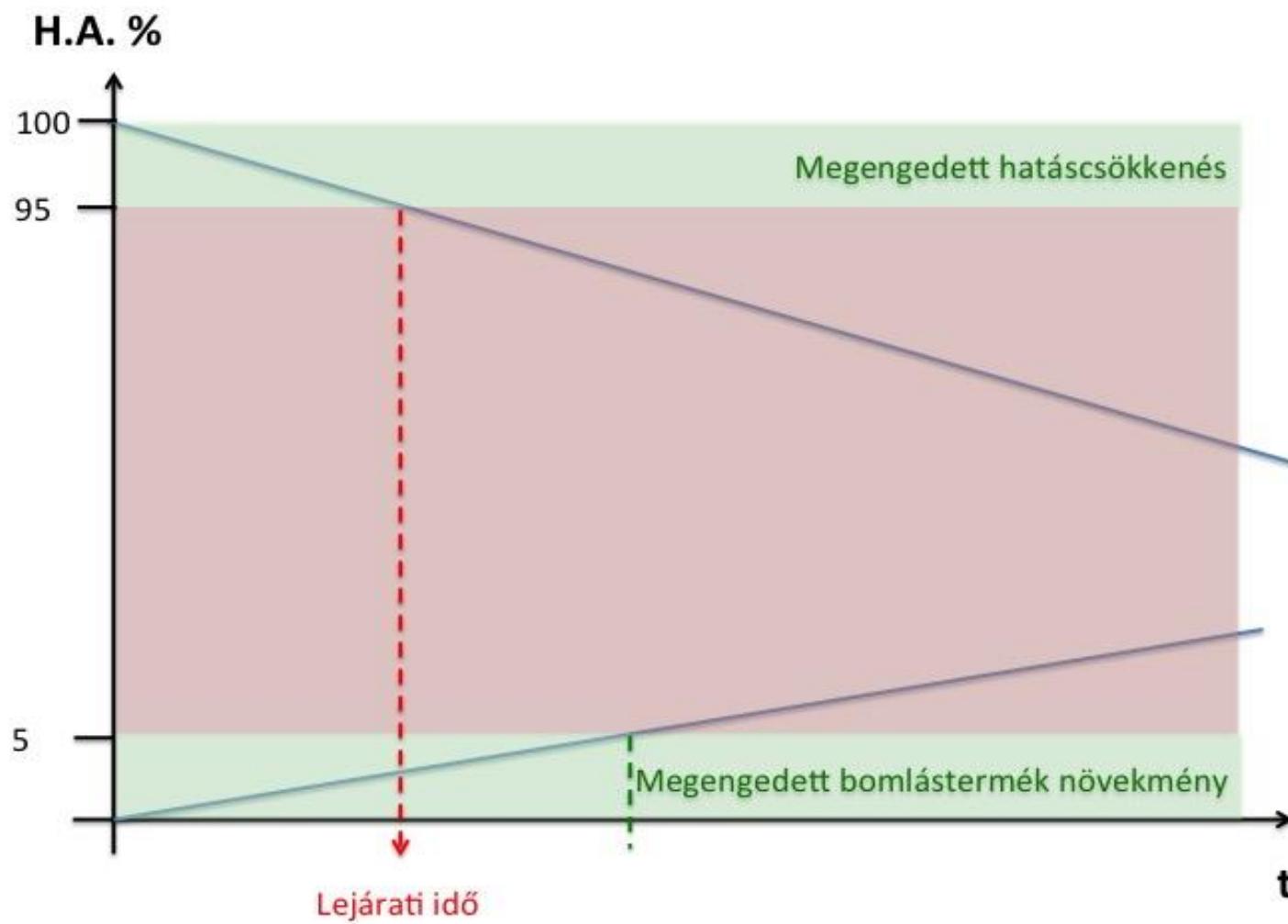
Az eltarthatósági idő a lejárati idő meghatározására szolgál.

## ***Lejárati idő (felhasználhatósági idő):***

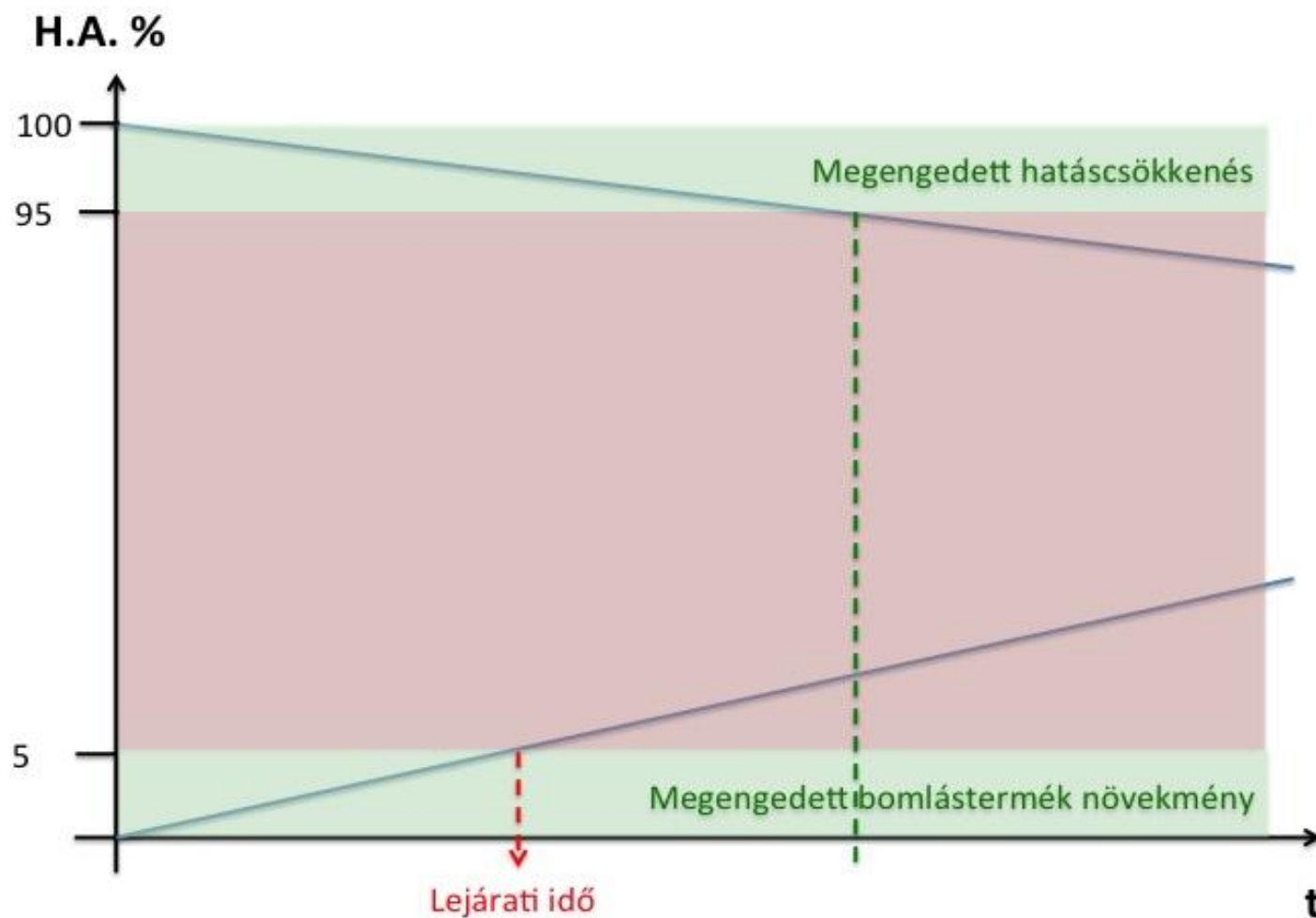
Az egyes csomagolási egységeken feltüntetett dátum, ameddig a termék tulajdonságai várhatóan az előzetesen megállapított határértékeken belül maradnak, megfelelő tárolás során.

***gyártási idő + eltarthatósági időtartam = lejárati idő***

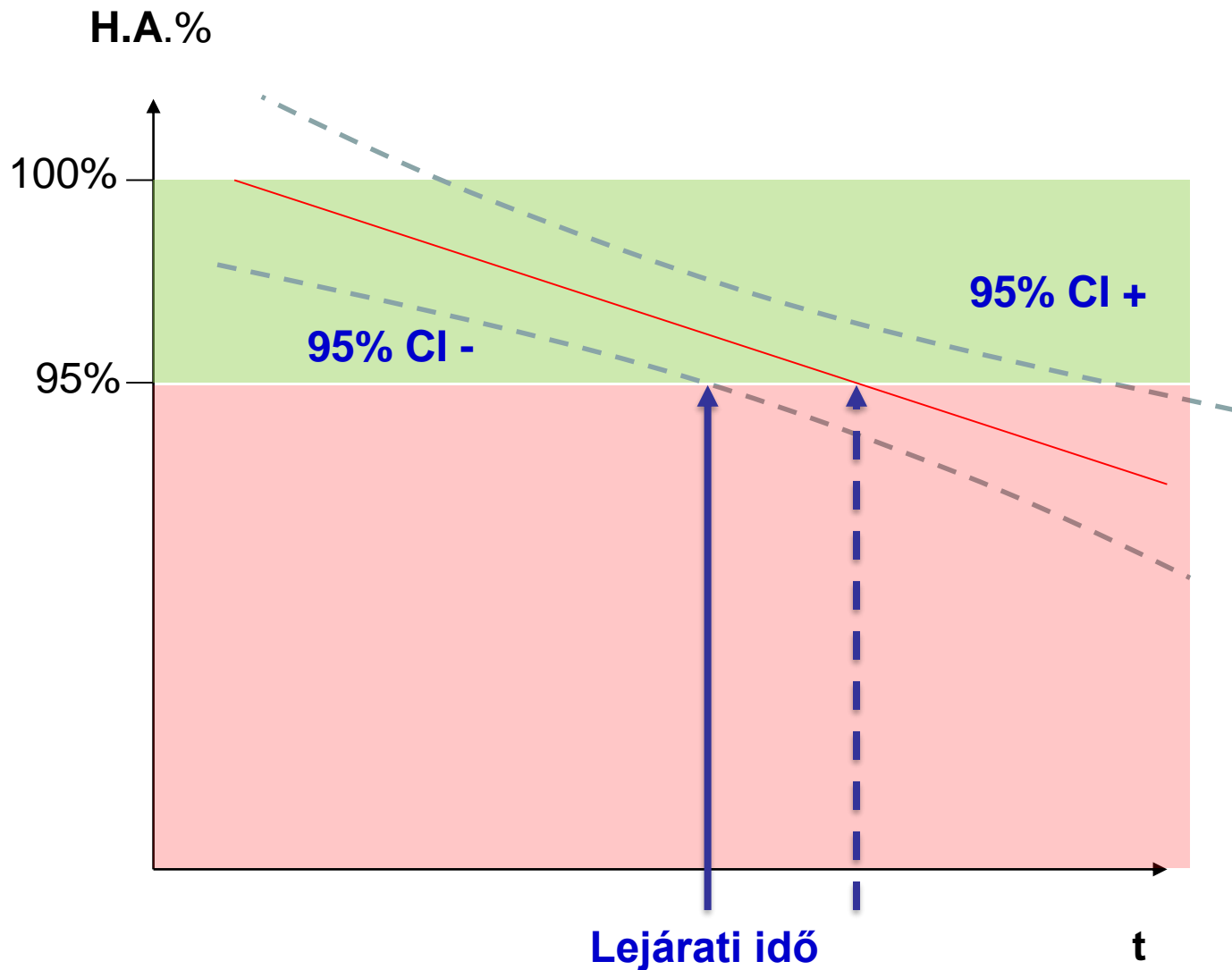
# Eltarthatósági időtartam 1.



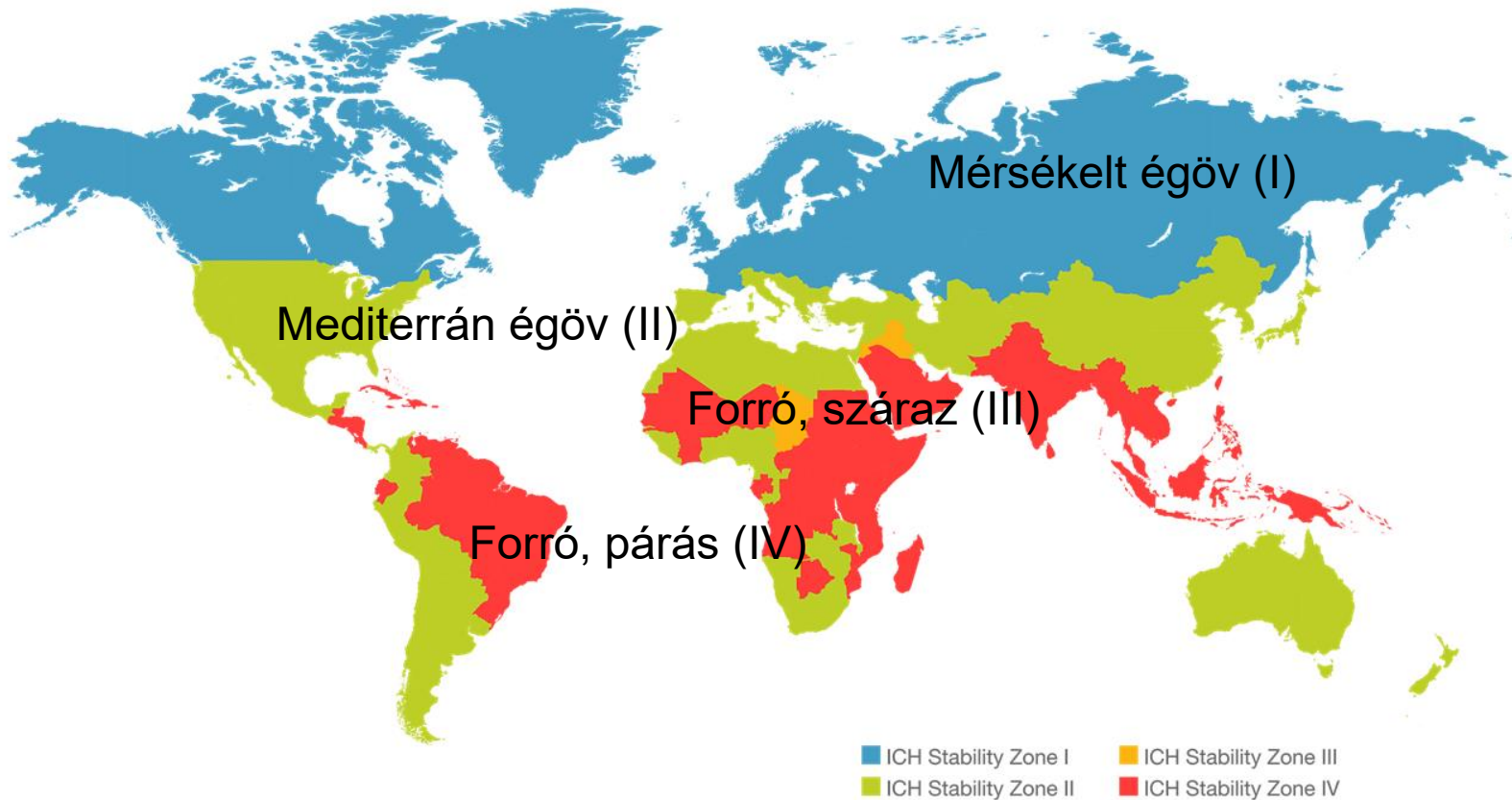
# Eltarthatósági időtartam 2.



# Eltarthatósági időtartam



# Klíma zónák





# Klímzónák

II. táblázat

*A klímazónák jellemzői és a javasolt stabilitási vizsgálati körülmények*

Klíma zónák	Zóna I.	Zóna II.	Zóna III.	Zóna IV.	
jellemző körülmények	Mérsékelt égöv	Mediterrán égöv (szubtrópusi)	Forró/száraz, ill. Forró/mérsékelt égöv	Forró/párás égöv	
Átlagos kinetikus hőmérséklet	20 °C	26 °C	30 °C	31 °C	
Éves átlagos páratartalom	45%	60%	35%	70%	
Javasolt stabilitás vizsgálati körülmények	tartam stabilitás	20 °C/45%RH	25 °C/60%RH	30 °C/40%RH	30 °C/70%RH
	gyorsított stabilitás**	40 °C/75%RH	40 °C/75%RH	40 °C/75%RH	45 °C/75%RH

# Stabilitás-vizsgálatok időpontjai

## Hosszútávú vizsgálatok:

$25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 60\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$

- 1. év → minden 3. hónap
- 2. év → minden 6. hónap
- 3. évtől → évente

A vizsgálat időtartama: min. 1 év, (max. 5 év)



# Stabilitás-vizsgálatok időpontjai

Középtávú vizsgálatok:

$30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  /  $65\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$

A vizsgálat időtartama:

(min. 6 hónap, max. 12 hónap)



# Stabilitás-vizsgálatok időpontjai

## Gyorsított vizsgálatok:

$40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ R}$

A vizsgálat időtartama: 6 hónap



# Stabilitás-vizsgálatok időpontjai

Hosszútávú vizsgálat (hűtő):

$5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}$

A vizsgálat időtartama: min. 12 hónap



# Stabilitás-vizsgálatok időpontjai

Gyorsított vizsgálat (hűtő):

$25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$

A vizsgálat időtartama: min. 6 hónap



# Stabilitás-vizsgálatok időpontjai

Hosszútávú vizsgálat (fagyasztó):

$-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}$

A vizsgálat időtartama: min. 12 hónap





# Ciklikus vizsgálatok

- A gyógyszerkészítmény váltakozó **hőmérséklet és/vagy páratartalom ingadozásnak van kitéve**, gyakran a fagyasztástól a teljes felmelegedésig tartó hőmérséklettartományban. Ez a típusú vizsgálat hőmérsékletingadozás okozta fizikai változásokat előtérbe hozhatja. A hőmérsékleti fluktuációk *elősegíthetik a szuszpenziók szemcseméret-növekedését, az emulziók megtörését és számos csapadékképződéssel járó folyamatot*. A ciklikus vizsgálatokat klímakamrákban végzik.



# Fénystabilitás

A besugárzó fény spektrumát ismerni kell!

Sötét kontroll! (pl. fénytől védett csomagolásban)

Hideg fehér fluoreszcens lámpa + látható és UV-fény, illetve Xenonlámpa, fém-halid lámpa

Jelentős 320 nm alatti fényt nagy részében ki kell szűni

Közeli UV fluoreszcens lámpa 320-400 nm

1.2 millió lux-óránál nem nagyobb expozíció történjen és a közeli UV energia

összességében ne halalja meg a 200 wattóra/m<sup>2</sup>-t





# Mintavételi módok

- **Matrixing**

- az összes mintának csak bizonyos, mátrixterv szerint előre meghatározott része kerül lemérésre

- **Bracketing**

- csak a szélső értékekkel rendelkező minták vizsgálata

- Példa

- legkisebb és legnagyobb csomagolási egység vizsgálata



# Mintavételi módok

- Bracketing

Table 1: Example of a Bracketing Design

Strength		50 mg			75 mg			100 mg		
Batch		1	2	3	1	2	3	1	2	3
Container size	15 ml	T	T	T				T	T	T
	100 ml									
	500 ml	T	T	T				T	T	T

Key: T = Sample tested



# Mintavételi módok

- Matrixing

Table 2: Examples of Matrixing Designs on Time Points for a Product with Two Strengths

*“One-Half Reduction”*

Time point (months)		0	3	6	9	12	18	24	36	
S t r e n g t h	S1	Batch 1	T	T		T	T		T	T
		Batch 2	T	T		T	T	T		T
		Batch 3	T		T		T	T		T
	S2	Batch 1	T		T		T		T	T
		Batch 2	T	T		T	T	T		T
		Batch 3	T		T		T		T	T

Key: T = Sample tested

# Stabilitásvizsgálatok

**Klímakamrák/kondicionáló kamrák  
változtatható paramétere:**

- Hőmérséklet
- Páratartalom
- (Fény)





# Stabilitásvizsgálatok

## Szignifikáns változások gyorsított vizsgálatok esetén:

- 5%-os h.a. tart. csökkenés
- Bármelyik bomlástermék mennyiségének növekedése a megengedett határérték fölé
- A termék pH-ja a megengedett pH határértékektől eltér
- A kioldódás mértéke meghaladja a megengedett határértéket (12 cps vagy tbl egyedi vizsgálata szükséges)
- A gyógyszerforma vizsgálat során nem felel meg a készítmény



# Forgalmi kivonások

**Dobutamin Admeda 250 mg oldatos infúzió  
(2022. szeptember 2. péntek)**

Gyártó	Kiszerezés	Gy.sz.	Lejárati idő
Admeda Arzneimittel GmbH	1x	01023E-HU	

## Indoklás

A Dobutamin Admeda 250 mg oldatos infúzió (OGYI-T-9221/02) elnevezésű gyógyszer 01023E-HU számú gyártási tételével kapcsolatban bejelentés érkezett az OGYÉI-hez, amely szerint az érintett **tétel 21 hónapos vizsgálata során látható részecskéket észleltek az oldatban.** A benyújtott nyilatkozat alapján az eset kivizsgálása folyamatban van, az Ügyfél elővigyázatosságból a minőségi hiba kapcsán javasolta a készítmény adott gyártási tételének visszahívását a forgalomból.





# Forgalmi kivonások

Telviran 50 mg/g krém ( 2021. május 6. csütörtök)

Gyártó	Gy.sz.
EGIS	3N0416,
Gyógyszergyár	4N0616,
Zrt.	9N0816,

## Indoklás

A Telviran 50 mg/g krém (OGYI-T-05695) elnevezésű gyógyszerrel **kapcsolatban bejelentés érkezett Ügyféltől az OGYÉI-be, mely szerint a hatóanyagtartalom vonatkozásában specifikáción kívüli eredményt (OOS) észleltek a stabilitás vizsgálatok során, melyet fázisszétválás okoz, a krém a tubuson belül szétválik két eltérő víz és hatóanyag tartalmú részre.** A rendelkezésre álló adatok alapján a gyógyszer minősége legalább 18 hónapig megfelelő, ezért Ügyfél megelőző intézkedésként a gyógyszer lejáratí idejét lecsökkenti és a jövőben csak olyan tételeket szabadít fel, melyek lejáratí ideje 18 hónap, ezzel az új gyártási tételeknél minőségi hiba lehetőségét minimalizálja. **A minőségi hibának a betegbiztonsági kockázata alacsony, azonban a kiürüléskor a tubus végéről kinyomott krémnek nem megfelelő lehet az állaga, ezért az alkalmazáskor a betegek gyógyszerbe vetett bizalma is megrendülhet.**

# Forgalmi kivonások

## Elenium 5 mg bevont tablettá ( 2021. december 13. hétfő)

Gyártó  
MRT Pharma  
Kft

Gy.sz.  
40120; 30120;  
20519 és  
10519

### Indoklás

A kioldódás vizsgálat esetén a 18 hónapos stabilitás vizsgálat során **specifikáción túli eredményt tapasztaltak** négy magyarországi forgalomban lévő tétellel kapcsolatban. **Tekintettel a lassú hatóanyag leadásra a gyártó kezdeményezte a hibával érintett tételek visszahívását.** A rendelkezésre álló adatokat figyelembe véve a kivonásban érintett tételek nem felelnek meg a forgalomba hozatali engedélyben rögzített követelményeknek, ezért az OGYÉI az érintett tételek forgalomból történő kivonásáról döntött.

# Forgalmi kivonások

## Bleomedac 15mg por oldatos infúzióhoz ( 2017. május 5. péntek)

Gyártó	Kiszerezés	Gy.sz.	Lejáratí idő
Medac GmbH	1x	K160719C, H160599F	

### Indoklás

2017. május 5-én a kontingens engedéllyel rendelkező Pharmacenter Hungary Kft. a Bleomedac por oldatos infúzióhoz 15 mg, 1x (regisztrációs szám: DE: 6010808.00.00) elnevezésű gyógyszer minőségi hibájáról - **az infúziós üveg lemezes leválása miatt részecskékkel szennyeződhetett** - tájékoztatta az OGYÉI-t, valamint, hogy az Ügyfél elővigyázatosságból kezdeményezi az érintett gyártási számú tételek kivonását és visszahívását, ezért az OGYÉI az érintett gyártási számú tételek forgalomból történő kivonásáról döntött.

# Forgalmi kivonások

## Aspirin Plus C pezsgőtabletta ( 2016. October 10. Monday)

Gyártó	Kiszerezés	Gy.sz.	Lejáratí idő
Bayer Hungária Kft.	20x	BTAGXV0, BTAGXV1	

### Indoklás

Az elsődleges csomagolásban barnásan **elszíneződött pezsgőtabletták lehetnek** és a **tabletták íze eltérhet a megszokottól**. A vizsgálatok során megállapítást nyert, hogy a minőségi hibát a gyógyszer **elsődleges csomagolásának nem megfelelő zárása okozta**. A minőségi hibás tasakok nem biztosítanak kellő védelmet a gyógyszer hőre és nedvességre érzékeny hatóanyagai számára, bomlási folyamatok játszódnak le, mely küllembeli, hatástani eltéréseket és **bomlástermékek megjelenését eredményezi**.

# Forgalmi kivonások

Vancomycin-Human 50mg/ml por oldatos infúzióhoz való koncentr.  
(2016. February 24. Wednesday)

Gyártó	Kiszerezés	Gy.sz.	Lejárati idő
Teva Gyógyszergyár Zrt.	1x1g	6710914	

## Indoklás

Az érintett gyártási számú tételnek néhány kiszerezési egységére vevői reklamáció érkezett. A panasz szerint **az elkészített oldat rózsaszínesebb, mint a megszokott.** A gyártói kivizsgálás alapján az eltérés oka az, hogy **a liofilizálási eljárás során az injekciós üveg légtérének öblítését nitrogén gáz helyett steril levegővel végezték, a vancomycin pedig érzékeny az oxigénre** és a kifogásolt tétel a megengedettnél erősebb rózsaszín elszíneződést mutat.

# Forgalmi kivonások

## Novorin 0,05% orrcsepp ( 2015. január 5.)

Gyártó	Kiszerezés	Gy.sz.	Lejáratí idő
Polpharma	1x10ml	02VL08I4	

### Indoklás

...nagy számban fordult elő **hibás, repedt zárókupak**, továbbá a **cseppentő feltét tartályhoz való illeszkedése túl laza**, emiatt az könnyen lejön a tartályról, és az adagolás során szivárgás is tapasztalható. Ezek következményeként a készítmény kifolyhat a tartályból, valamint szennyeződhet a tárolás során.

# Forgalmi kivonások

## Septosyl szemkenőcs ( 2014. február 17.)

Gyártó	Kiszerezés	Gy.sz.	Lejárat
Pannonpharma	1x5g	összes	Lejárat

### Indoklás

...hatóanyaggyártó **GMP - nem-megfelelősege** miatt nem zárható ki a készítmény hatóanyagainak béta-laktám típusú antibiotikummal történt **keresztzennyezése**...

A hiba kiküszöbölése, illetve megelőzése érdekében az Ügyfél megállapodott a gyártóval, hogy a gyártó megtisztítja a mikronizáló üzemet, megszüntetik a keresztzennyeződési forrást és új auditot kérnek. Jóváhagyás után azt csak a szulfadimidin mikronizálására fogják csak használni....

# Forgalmi kivonások

## Rindex 50 mg/ml oldatos infúzió ( 2011. október 14. péntek)

Gyártó	Kiszerelés	Gy.sz.	Lejárati idő
Teva	1X500 ml	458031	2013-03-31

### Indoklás

A GYEMSZI-OGYI értesítése szerint a jelzett gyártási számú tétel egy darab kiszerelési egységében **penészt fedeztek fel**, emiatt a tétel a minőségi hiba okának feltárásáig nem használható fel .



# Forgalmi kivonások

## Ergam injekció ( 2011. július 5. kedd)

Gyártó	Kiszerelés	Gy.sz.	Lejárati idő
Richter Gedeon Nyrt.	5x1ml	A06248A, A06248B	2012-06-30

### Indoklás

A tételekkel végzett stabilitási vizsgálat során a gyártó a **hatóanyag tartalom jelentős csökkenését** tapasztalta.

# Forgalmi kivonások

## Atarax 100 mg injekció ( 2011. június 3. péntek)

Gyártó	Kiszerezés	Gy.sz.	Lejárat i idő
UCB Magyarország Kft.	6x2 ml	36017, 36214, 36424/2	

### Indoklás

A gyártó sterilitási vizsgálat nem megfelelő eredménye alapján ellenőrzést végzett, mely során megállapította, hogy néhány injekciós ampullán **mikrorepedések** található k. A készítmény biztonságos felhasználása nem garantálható. Ezért kezdeményezte az összes, még forgalomban lévő Atarax 100 mg-os injekció kivonását.

# Forgalmi kivonások

---

## Docetaxel Ebewe 10 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz (2011. április 5. kedd)

---

Gyártó	Kiszerezés	Gy.sz.	Lejárati idő
Ebewe Pharma	1x	95457810	

---

### Indoklás

A spanyol és az osztrák hatóság kezdeményezte a gyártási tétel kivonását az elkészített oldatban előforduló **kicsapódás** miatt.

---



# Forgalmi kivonások

## Movalis 15mg végbélkúp ( 2011. február 2. szerda)

Gyártó	Kiszerezés	Gy.sz.	Lejárati idő
Boehringer Ingelheim International GmbH	6x	032605D és 031950D	

### Indoklás

A tételekkel végzett stabilitási vizsgálat során a gyártó a **hatóanyag tartalom jelentős csökkenését és a bomlástermék növekedését** tapasztalta.

# Forgalmi kivonások

## Vigantol 20000NE/ml belsőleges oldatos cseppek (2010. október 4. hétfő)

Gyártó	Kiszereelés	Gy.sz.	Lejárati idő
Merck Kft.	1x10ml	109793,109795,11132 3,6531802,6 531901,6548902,6549 001,6565002 ,6566003,6566101,659 5802,66009 02,6619301,6633502,6 633601,663 5502,6635601	

### Indoklás

A készítmény megadott gyártási tételeiben nyomnyi mennyiségű, a **cseppentő gumi részéből kioldódott idegen anyagot** mutattak ki, amely azonban nem jelent biztonsági kockázatot.



**Köszönöm a figyelmet!**