

Recommandations de la GSASA pour le stockage des médicaments à température ambiante en cas de vague de chaleur

Situation actuelle:

Selon les informations des fabricants, la plupart des médicaments doivent être conservés à "température ambiante", qui est définie dans la Ph. Helv. 11 comme une température cible de +15°C à +25°C [1] (1).

Dans un hôpital, les températures effectives dans les lieux de stockage des médicaments dépendent fortement de facteurs locaux (2). En raison du changement climatique, notamment en été, des écarts de température par rapport à la température cible seront plus fréquents et observés sur des périodes de plus en plus longues. (3).

Par ailleurs, des tests de stabilité montrent que la qualité de la plupart des médicaments n'est pas altérée, même à des températures élevées pendant plusieurs semaines (4).

Pour cette raison, la GSASA a élaboré des recommandations sur la manière dont la qualité des médicaments peut être assurée même si la température ambiante a tendance à augmenter et qu'il n'y a aucune information dans les monographies officielles.

Recommandations:

1. Dans les nouveaux bâtiments ou en cas de rénovation d'un bâtiment existant, les locaux de stockage des médicaments doivent être placés si possible du côté nord ou est du bâtiment.
2. Dans les nouveaux bâtiments ou en cas de rénovation d'un bâtiment existant, une climatisation des locaux de stockage des médicaments (5) ou des armoires à pharmacie climatisées doivent être installées.
3. Dans les locaux de stockage des médicaments existants, l'augmentation de la température ambiante doit être minimisée par des mesures techniques appropriées. (6)
4. Dans tous les locaux de stockage des médicaments, la température ambiante doit être étroitement surveillée. Idéalement, elle devrait être mesurée en continu (p.ex., au moyen d'un enregistreur de température ou d'un dispositif de mesure de la température connecté au système de gestion du bâtiment).
Si cela n'est pas possible, la température ambiante doit être mesurée à l'aide d'un thermomètre à minimum et maximum au moins une fois par semaine en hiver, et quotidiennement au moment de la journée où la température ambiante est la plus élevée (généralement en milieu d'après-midi) en été; les deux valeurs doivent ensuite être documentées.
5. Pour mesurer la température ambiante, seuls des thermomètres ou des appareils de mesure de la température étalonnés peuvent être utilisés [2] (7).
6. Les températures ambiantes de +25°C à +27°C se situent dans les limites de tolérance des tests de stabilité des fabricants de médicaments et ne nécessitent aucune mesure corrective. (4)
7. Si des mesures préventives ne peuvent être mises en œuvre, des températures comprises entre +27°C et +30°C peuvent être tolérées pendant une période cumulative de 4 semaines par an, à condition que pendant la période restante, la température reste dans les limites autorisées. (4)
Cependant, ce stockage est "off label" et relève de la responsabilité du pharmacien répondant.
8. La stabilité physique des formes galéniques sensibles à la température telles que les suppositoires, les ovules et les crèmes peut être affectée par des températures élevées. Elles ne peuvent être utilisées que si elles ont un aspect irréprochable. Si nécessaire, elles doivent être stockées transitoirement dans une pièce plus fraîche ou, si c'est autorisé, dans le réfrigérateur.

Version 1.0 élaborée par le secteur qualité & sécurité de la GSASA en collaboration avec Peter Wiedemeier.

Membres du ressort: Monika Lutters, Patrik Muff, Carla Meyer-Masseti, Marco Ceppi, Flavia Gregorini, Juliane Fringeli, Sabina Hiltbrunner, Markus Lampert.

Validé par le comité de la GSASA le 27 mai 2021.

Explications:

- (1) La pharmacopée américaine (USP), quant à elle, définit la température ambiante de manière plus dynamique, à savoir comme la "température ambiante contrôlée" [3]: « La température dans l'environnement de travail habituel est comprise entre 20°C et 25°C (68°-77°F), avec des fluctuations autorisées entre 15°C et 30°C (59° et 86°F), comme cela peut se produire dans les pharmacies, les hôpitaux, les entrepôts et pendant le transport. Si la "température cinétique moyenne" (TCM) ne dépasse pas 25°C (77°F), même des pointes transitoires allant jusqu'à 40°C (104°F) pendant un maximum de 24 heures sont autorisées. » La TCM est définie comme la température qui exerce la même influence sur un principe actif ou un médicament que des températures plus élevées ou plus basses pendant la même période de temps [4]. Elle est supérieure à la moyenne arithmétique et tient compte de l'équation d'Arrhenius. La formule de Haynes peut être utilisée pour le calcul [5].

$$T_K = \frac{\frac{\Delta H}{R}}{-\ln \left(\frac{t_1 e^{-\frac{\Delta H}{RT_1}} + t_2 e^{-\frac{\Delta H}{RT_2}} + \dots + t_n e^{-\frac{\Delta H}{RT_n}}}{t_1 + t_2 + \dots + t_n} \right)}$$

T_K is the mean kinetic temperature in kelvin.

ΔH is the activation energy (in kJ mol⁻¹).

R is the gas constant (in J mol⁻¹ K⁻¹).

T_1 to T_n are the temperature at each of the sample points in kelvin.

t_1 to t_n are the time intervals at each of the sample points.

La dégradation des principes actifs a été simulée par Herzog à l'aide d'un exemple de calcul [6]. Dans les cas suivants, il a été supposé, sur une base purement mathématique, que la teneur en principe actif serait exactement de 90% à la fin de la durée de conservation.

Le pire cas est celui d'un principe actif qui a une durée de conservation de seulement 1 an et qui est exposée à une température de 30°C pendant toute la période (52 semaines). Dans ce cas, la teneur en principe actif tombe à 82,5 % après 52 semaines au lieu du minimum spécifié de 90 %.

Cependant, pour un principe actif ayant une durée de conservation de 3 ans à 25°C et 3 périodes de chaleur de plusieurs semaines par an (3 resp. 4 resp. 3 semaines avec une température de stockage constante de 30°C), la teneur en principe actif après 5 ans ne tombe qu'à 88,5%. Si les fluctuations saisonnières avec des phases de températures plus fraîches (21-25°C) sont également prises en compte dans cette simulation, la teneur en principe actif tombe seulement à 89,64% après 5 ans (écart de teneur de 0,36%). Sur le plan thérapeutique, de telles différences sont négligeables.

- (2) Par « facteurs locaux », nous entendons, p.ex.: microclimat, structure et matériaux du bâtiment, ventilation, sources de chaleur telles que réfrigérateurs, appareils électroniques, personnes.
- (3) Selon une étude de l'Office fédéral de l'environnement (OFEV) [7], on estime que d'ici 2050-60, il y aura en Suisse 3 fois plus de "journées de chaleur" avec des températures >30°C qu'aujourd'hui, et que les vagues de chaleur seront plus fréquentes et plus extrêmes.
- (4) Les tests de stabilité pour les autorisations de mise sur le marché des médicaments dans les zones climatiques I et II doivent être réalisés conformément aux directives de l'International Council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use (ICH) [8]. Selon les spécifications pour la zone climatique II (subtropicale, 25°C / 60% humidité d'air relative), «ne pas stocker au-dessus de 25°C» signifie que le fabricant a effectué un essai de stabilité à long terme sur au moins 12 mois, au cours duquel le médicament a été exposé à des températures de 25 +/-2°C et à une humidité d'air relative de 60 +/-5%. Ainsi, des températures de 27°C - même sur plusieurs mois - sont bien dans la fourchette autorisée et testée.

En outre, des essais de stabilité accélérés doivent être effectués pendant 6 mois à 40 +/-2°C et 75 +/-5% d'humidité d'air relative. Ces essais permettent de faire des déclarations sur l'effet d'un dépassement à court terme de la température de stockage approuvée.

Ainsi, selon l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), un «dépassement isolé» de la température ambiante pendant quelques jours à quelques semaines (p.ex. pendant une canicule estivale) ne nuit en général pas à la qualité des médicaments [9].

En outre, selon Swissmedic, «pour les produits qui doivent être conservés à température ambiante, un bref et léger dépassement de la plage de température spécifiée n'est généralement pas problématique», mais sans donner toutefois d'autres précisions [10]. Néanmoins, un exemple de calcul basé sur la formule de Haynes donne une indication de l'ampleur d'un dépassement de température : si au cours d'une année, l'on suppose que la température relevée est de 30°C pendant 4 semaines, de 24°C pendant 24 semaines et de 25°C pendant les 24 semaines restantes, on obtient une température cinétique moyenne de 25,1°C.

- (5) L'installation d'une climatisation dans tous les locaux de stockage des médicaments n'est pas la panacée. Bien que les systèmes de climatisation réduisent la température ambiante localement, ils ne peuvent être utilisés partout pour diverses raisons (faisabilité technique, consommation d'énergie, réchauffement de l'environnement).
- (6) Par « mesures techniques appropriées », nous entendons p.ex., des films thermorésistants sur les fenêtres, des stores ou des volets roulants, des armoires à pharmacie fermées, la ventilation des locaux tôt le matin et tard le soir.
- (7) Les appareils de mesure devraient être placés en fonction d'une cartographie de la température de la pièce. Ceci est particulièrement nécessaire dans des locaux non ventilés ainsi que dans des lieux où les médicaments sont stockés à proximité d'appareils émettant de la chaleur tels que des armoires à pharmacie électroniques et des robots de dispensation.

Références

- [1] Ph.Helv. 11.1, Kapitel 1.2
- [2] Kantonapotheker-Vereinigung Nordwestschweiz. Positionspapier H 008.02: Lagerung von Heilmitteln: Überwachung der vorgegebenen Temperaturen. 8.9.2014
- [3] USP 29, Kapitel 659: Packaging and storage requirements
- [4] USP 29, Kapitel 1079.2: Mean Kinetic Temperature in the evaluation of temperature excursions during storage and transportation of drug products
- [5] Haynes, JD. Worldwide virtual temperatures for product stability testing. J. Pharm. Sci., 1971. 60: 927-929.
<https://doi.org/10.1002/jps.2600600629>
- [6] Herzog R. Trau keinem über 25 ... Über Lagertemperaturen in Apotheken: nachgedacht und nachgerechnet. DAZ 2013, Nr. 39, S.42 ; www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2013/daz-39-2013/trau-keinem-ueber-25
- [7] BAFU. Klimawandel in der Schweiz: Indikatoren zu Ursachen, Auswirkungen, Massnahmen. 2020 ; <https://www.bafu.admin.ch/bafu/de/home/themen/klima/publikationen-studien/publikationen/klimaaenderung-schweiz.html>
- [8] ICH harmonised tripartite guideline: stability testing of new drug substances and products Q1A(R2), 6.2.2003 ; <https://database.ich.org/sites/default/files/Q1A%28R2%29%20Guideline.pdf>
- [9] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Conservation des médicaments en cas de vague de chaleur, Mai 2017, www.anism.sante.fr
- [10] Swissmedic. Faktenblatt «Aufbewahrung von Arzneimitteln». Swissmedic-Journal 05-2007, S. 334