Schweizerischer Verein der Amts- und Spitalapotheker
Association suisse des pharmaciens de l'administration et des hôpitaux
Associazione svizzera dei farmacisti dell'amministrazione e degli ospedali
Swiss Association of Public Health Administration and Hospital Pharmacists

Empfehlungen der GSASA zur Lagerung von Arzneimitteln bei Raumtemperatur während Hitzeperioden

Ausgangslage:

Gemäss den Angaben der Hersteller sollen die meisten Arzneimittel bei «Raumtemperatur» gelagert werden, welche in der Ph. Helv. 11 als Soll-Temperatur von +15°C bis +25ºC definiert ist [1] (1).
Auf der einen Seite hängen in einem Spital die effektiven Temperaturen in den Lagerräumen von Arzneimitteln allerdings stark von lokalen Faktoren ab (2). Zudem wird sich aufgrund des Klimawandels insbesondere im Sommer die Soll-Temperatur immer häufiger und immer länger nicht einhalten lassen (3).
Auf der anderen Seite belegen Stabilitätsprüfungen jedoch auch, dass die Qualität der meisten Arzneimittel auch bei erhöhten Temperaturen über mehrere Wochen kaum leidet (4).

Die GSASA hat deshalb Empfehlungen erarbeitet, wie die Qualität der Arzneimittel auch bei tendenziell steigenden Raumtemperaturen und fehlenden Angaben in den offiziellen Fachinformationen sichergestellt werden kann.

Empfehlungen:

1. Bei Neu- und Umbauten sollen die Lagerräume für Arzneimittel wenn möglich auf der Nord- oder Ostseite des Gebäudes platziert werden.
2. Bei Neu- und Umbauten sollen klimatisierte Lagerräume (5) oder Schränke für Arzneimittel eingebaut werden.
3. In bestehenden Lagerräumen für Arzneimittel soll die Erhöhung der Raumtemperatur mittels geeigneter technischer Massnahmen minimiert werden. (6)
4. In allen Lagerräumen für Arzneimittel muss die Raumtemperatur engmaschig überwacht werden. Idealerweise wird sie kontinuierlich gemessen (z.B. mittels Logger oder einem ans Hausleitsystem angeschlossenen Temperaturmessgerät).
   Ist dies nicht möglich, muss die Raumtemperatur in der Winterzeit mind. 1x/Woche und in der Sommerzeit täglich zur Tageszeit mit der höchsten Raumtemperatur (in der Regel Mitte Nachmittag) mittels Min-Max-Thermometer gemessen und dann beide Werte dokumentiert werden.
5. Zum Messen der Raumtemperatur dürfen nur kalibrierte Thermometer bzw. Temperaturmessgeräte verwendet werden [2] (7).
6. Raumtemperaturen von +25°C bis+ 27°C liegen innerhalb der Toleranzgrenzen der Stabilitätstests der Hersteller von Arzneimitteln und bedürfen keinerlei Korrekturmassnahmen. (4)
7. Falls präventive Massnahmen nicht umsetzbar sind, können Temperaturen zwischen +27°C und +30°C für einen kumulierten Zeitraum von 4 Wochen pro Jahr toleriert werden, sofern die Temperatur im übrigen Zeitraum innerhalb der zugelassenen Grenzwerte liegt. (4)
   Diese Lagerhaltung ist jedoch «off-label» und liegt in der Verantwortung der fachtechnisch verantwortlichen Person.
8. Die physikalische Stabilität von temperatursensiblen Arzneiformen wie Suppositorien, Ovula, Cremen kann durch erhöhte Temperaturen beeinträchtigt werden. Sie dürfen nur verwendet werden, wenn sie äusserlich einwandfrei sind. Gegebenenfalls müssen sie vorübergehend in einem kühleren Raum oder, falls zulässig, im Kühlschrank gelagert werden.

GSASA, Schweizerischer Verein
der Amts- und Spitalapotheker
Geschäftsstelle/Siège
CH-3000 Bern

Phone +41 (0) 848 04 7272
gsasa@gsasa.ch
www.gsasa.ch
MWST/TVA No CHE-114.515.044

Version 1.0 erarbeitet vom Ressort Qualität & Sicherheit der GSASA in Zusammenarbeit mit Peter Wiedemeier.
Mitglieder des Ressorts: Monika Lutters, Patrik Muff, Carla Meyer-Massetti, Marco Ceppi, Flavia Gregorini, Juliane Fringeli, Sabina Hiltbrunner, Markus Lampert.
Validiert durch den Vorstand der GSASA am 27. Mai 2021.

Erläuterungen:

(1) Die US-amerikanische Pharmacopeia (USP) definiert Raumtemperatur dagegen dynamischer, nämlich als sog. «kontrollierte Raumtemperatur» [3]: «Die Temperatur in der üblichen Arbeitsumgebung zwischen 20°C und 25°C (68°-77°F), wobei Schwankungen zwischen 15°C und 30°C (59° und 86°F), wie sie in Apotheken, Krankenhäusern, Lagerhäusern und während des Transports auftreten können, erlaubt sind. Falls die «mittlere kinetische Temperatur» (MKT) 25°C nicht überschreitet, sind sogar vorübergehende Spitzen bis zu 40°C für max. 24 Stunden erlaubt.» Dabei ist die MKT definiert als Temperatur, die den gleichen Einfluss auf einen Arzneistoff oder ein Arzneimittel ausübt wie höhere oder tiefere Temperaturen über denselben Zeitraum [4]. Sie ist höher als das arithmetische Mittel und berücksichtigt die Arrhenius Gleichung. Zur Berechnung kann die Formel von Haynes benutzt werden [5].

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

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.

Der Abbau von Wirkstoffen wurde von Herzog mit einem Rechenbeispiel simuliert [6]. In allen Fällen wurde rein rechnerisch davon ausgegangen, dass der Wirkstoffgehalt nach Ablauf der Haltbarkeit bei genau 90% liegt.
Der schlimmste Fall ist ein Wirkstoff, welcher eine kurze Haltbarkeit von nur 1 Jahr hat und während der ganzen Zeit (52 Wochen) einer Temperatur von 30°C ausgesetzt ist. Dabei fällt der Wirkstoffgehalt nach 52 Wochen auf 82.5% anstatt den vorgegebenen mind. 90%.
Dagegen sinkt bei einem Wirkstoff mit einer Haltbarkeit von 3 Jahren bei 25°C und jeweils 3 mehrwöchigen Hitzeperioden pro Jahr (3 bzw. 4 bzw. 3 Wochen mit einer konstanten Lagertemperatur von 30°C) der Wirkstoffgehalt nach 5 Jahren nur auf 88.5%. Wenn man in dieser Simulation auch jahreszeitliche Schwankungen mit kühleren Temperaturphasen (21-25°C) mitberücksichtigt, sinkt der Wirkstoffgehalt nach 5 Jahren sogar nur auf 89.64% (Gehaltsabweichung 0.36%). Therapeutisch sind solche Unterschiede bedeutungslos.

(2) Unter «lokalen Faktoren» verstehen wir z.B.: Mikroklima, Gebäudestruktur und -substanz, Belüftung, Wärmequellen wie Kühlschränke, elektronische Geräte, Personen.

(3) Gemäss einer Studie des Bundesamtes für Umwelt (BAFU) [7] wird es in der Schweiz bis 2050-60 schätzungsweise 3x so viele sog. «Hitzetage» mit Temperaturen >30°C geben wie heute und die Hitzewellen werden häufiger und extremer.

(4) Stabilitätsprüfungen für die Zulassungen von Arzneimitteln in den Klimazonen I und II müssen gemäss den Richtlinien des International Council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use (ICH) durchgeführt werden [8]. Entsprechend den Vorgaben für die Klimazone II (subtropisch, 25°C / 60% rel. LF) bedeutet «nicht über 25°C lagern», dass der Hersteller eine Langzeit-Stabilitätsprüfung über mindestens 12 Monate durchgeführt hat, bei der das Arzneimittel Temperaturen von 25 +/-2°C und einer relativen Luftfeuchtigkeit von 60 +/-5% ausgesetzt war. Somit liegen Temperaturen von 27°C - auch über mehrere Monate - durchaus im erlaubten und geprüften Bereich.

Zudem müssen beschleunigte Stabilitätsprüfungen über 6 Monate bei 40 +/-2°C und 75 +/-5% relativer Luftfeuchtigkeit durchgeführt werden. Diese Prüfungen erlauben Aussagen über die Auswirkung von kurzfristigen Überschreitungen der zugelassenen Lagertemperatur.
Daher verursacht gemäss der französischen Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) eine «punktuelle Überschreitung» der Raumtemperatur von einigen Tagen bis Wochen (z.B. während einer sommerlichen Hitzeperiode) in der Regel keine Beeinträchtigung der Qualität der Arzneimittel [9].
Auch gemäss Swissmedic ist «bei Produkten, die bei Raumtemperatur gelagert werden sollen, eine kurzzeitige, geringfügige Unter- oder Überschreitung des angegebenen Temperaturbereichs in der Regel unproblematisch», ohne dies allerdings zu präzisieren [10]. Ein Rechenbeispiel anhand der Formel von Haynes gibt jedoch einen Hinweis auf die Grössenordnung: Wenn man davon ausgeht, dass die Temperatur 4 Wochen im Jahr bei 30°C, sonst jedoch 24 Wochen bei 24°C und 24 Wochen bei 25°C liegt, ergibt dies eine mittlere kinetische Temperatur von 25.1°C.

(5) Klimaanlagen in allen Lagerräumen sind nicht die abschliessende Lösung. Sie senken die Raumtemperatur zwar lokal, sind aber aus verschiedenen Gründen nicht überall einsetzbar (technische Machbarkeit, Energieverbrauch, Erwärmung der Umgebung).

(6) Geeignete technische Massnahmen sind z.B.: hitzeabweisende Folien auf Fenstern, Sonnenrollos oder Rollläden, geschlossene Arzneimittelschränke, Lüften der Räumlichkeiten frühmorgens und spätabends.

(7) Die Messgeräte sollten aufgrund eines Temperaturmappings des Raumes platziert werden. Ein solches ist insbesondere in ungelüfteten sowie in solchen Räumen notwendig, wo Arzneimittel in der Nähe wärmeabgebender Geräte wie elektronische Medikamentenschränke und Rüstroboter gelagert werden.

Referenzen:

[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.ansm.sante.fr

[10] Swissmedic. Faktenblatt «Aufbewahrung von Arzneimitteln». Swissmedic-Journal 05-2007, S. 334