



Empfehlungen zum Transport von Fertigarzneimitteln

Positionspapier

1. Zusammenfassung

Die Arzneimittel-Hersteller ermitteln die Transportbedingungen ihrer Arzneimittel auf Basis einer Risikobeurteilung gemäss ICH Q9 „Quality Risk Management“ [1]. Diese Risikobeurteilung berücksichtigt insbesondere die Erkenntnisse aus den vorhandenen Stabilitätsuntersuchungen (in der Regel long term study und accelerated study), die zeigen können, dass jede hergestellte Charge die Temperaturschwankungen in Klimazone I/II (das sind die relevanten Zonen der Europäischen Union und der Schweiz) aushält und damit auch zeitweise unter bzw. über der gekennzeichneten Lagertemperatur (ausser kühlpflichtige Ware) gelagert und transportiert werden kann.

Auf dieser Basis haben kurzzeitige Temperaturabweichungen oberhalb der für das Produkt vom Hersteller oder auf der Packung deklarierten Lagerungsbedingungen, aber innerhalb der (für jedes Produkt resp. Produktgruppe festzulegenden) Grenztemperaturen keinen wahrnehmbaren negativen Einfluss auf die Produktqualität (vgl. Gemeinsamer Standpunkt der deutschen Verbände der pharmazeutischen Industrie (BAH, BPI, Pro Generika, vfa) und des pharmazeutischen Grosshandels (PHAGRO) zum Kapitel „Transport“ der neuen GDP-Leitlinien) [3]. Die oben aufgeführten Schweizer Stakeholder haben diese Aspekte geprüft und sind der Meinung, dass diese Erkenntnisse im „risk assessment“ angemessen berücksichtigt werden können und punktuell eine begründete Abweichung vom Prinzip des „ship to label“ ohne weiteres erlauben.

2. Präambel

Wie bei allen Aktivitäten der Pharmaindustrie und des Medikamentenvertriebes steht auch bei der Umsetzung der Direktive zur GDP das Patientenwohl im Mittelpunkt. Dies bedeutet, dass neben rein qualitativen Aspekten auch Überlegungen zur Versorgungssicherheit und zu den Kostenfolgen, also zur Wirtschaftlichkeit, berücksichtigt werden müssen. Alle diese Faktoren sollten in einem vernünftigen Gleichgewicht stehen. Dies bedeutet konkret, dass bei der Umsetzung der Vorgaben der GDP Leitlinie nicht eine maximale Lösung anzustreben ist sondern eine optimale, die mit Pragmatismus und Augenmass in der ganzen Schweiz einheitlich umsetzbar ist.

Mit diesem Positionspapier definiert eine Arbeitsgruppe von Experten der Verbände aller im Schweizer Arzneimittelmarkt tätigen Unternehmen eine rationale wissenschaftliche Basis für eine einheitliche Beurteilung von Qualitätsmassnahmen im Zusammenhang mit dem Medikamententransport.

3. Konkrete Empfehlungen und deren wissenschaftlicher Hintergrund

3.1. Besonderheiten der Supply Chain in der Schweiz. Ist-Zustand und Optionen

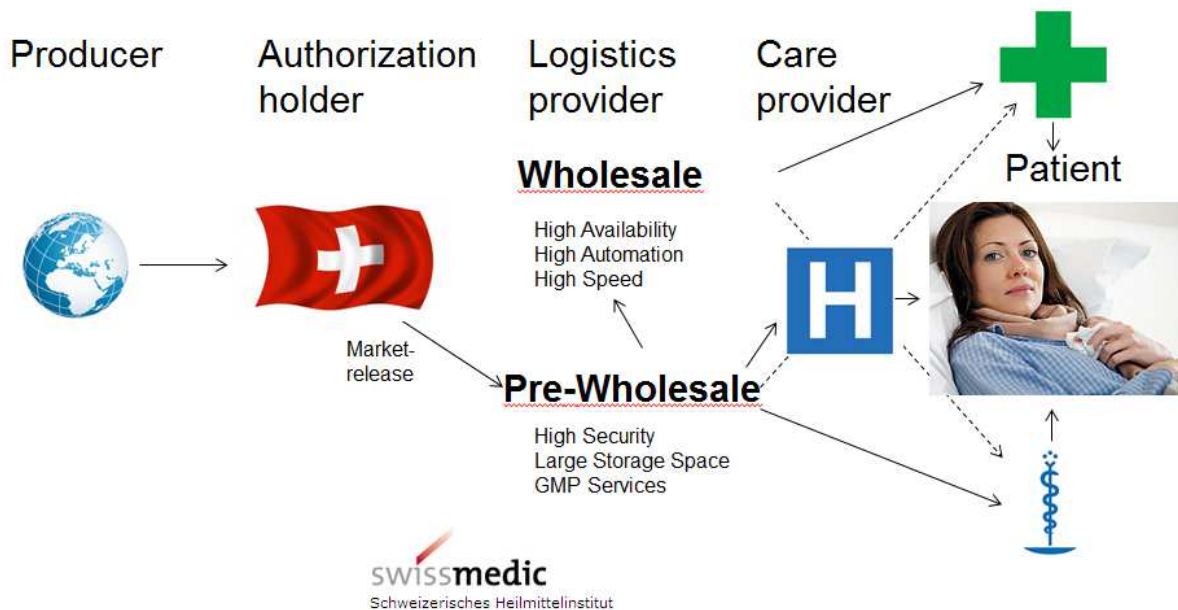
In der Schweiz sind rund 8.400 Arzneimittel von ca. 280 Zulassungsinhabern registriert.^a

Um diese Arzneimittel verkaufen zu können, betreiben die Zulassungsinhaber entweder ein Eigenlager in der Schweiz oder lagern das Warehousing an einen sogenannten Pre-Wholesaler aus. Der Pre-Wholesaler verwaltet den Bestand im Namen des Zulassungsinhabers und übernimmt auch die Distribution. Dies entweder als Logistics-only Dienstleistung oder auch im Gesamten (Order-to-Cash). Die wichtigsten Pre-Wholesaler Alloga, Amedis und Voigt decken diesen Markt mehrheitlich ab.

Vom Eigenlager oder vom Pre-Wholesaler werden die Arzneimittel an folgende Leistungserbringer im Schweizerischen Gesundheitsmarkt geliefert: 335 Spitäler, 1.750 Apotheken, 560 Drogerien, und auch an 17.500 praktizierende Ärzte – wovon 6.000 selbstdispensierend sind. Neben diesen Leistungserbringern gibt es u.a. noch Zahnärzte, Physiotherapeuten, Chiropraktiker.

Apotheken und Spitäler werden entweder durch einen Pharmagrossisten, oder durch die Industrie selber oder via Pre-Wholesaler beliefert. Ärzte mit Selbstdispensation werden hauptsächlich über Ärztegrossisten beliefert – teilweise aber auch direkt.

^a basierend auf Daten 2015



Die Pharma Supply Chain lässt sich grundsätzlich in zwei Produktespezifika unterteilen: Kühlware mit Lagerung und Versand bei 2-8°C und Raumtemperaturware mit Lagerung bei 15-25°C. Die Lagertemperatur wird durch eine aktive Beeinflussung der Umgebungstemperatur erreicht (Klimatisierung). Die Transporttemperatur wird entweder durch einen sogenannten Aktiv-Versand (Klimatisierung des Laderaums) oder Passiv-Versand (Klimabox) gehalten. Falls der Transportweg kurz ist und gemäss der vorliegenden Risikoanalyse keine Gefährdung der Produktqualität bei kurzzeitigen Über-/Unterschreitungen erwartet werden muss, kann auf einen Aktiv- bzw. Passivversand verzichtet werden.

Auslieferungen von Grossmengen zum Pharmagrosshandel – aber auch zu Grossabnehmern wie Spitälern - werden mit Lastwagen durchgeführt. Die Transportdienstleister sind vom Auftraggeber qualifiziert, die Transporte werden temperaturkontrolliert in qualifizierten Fahrzeugen durchgeführt..

Der Pharmagrossist beliefert seine Stammkunden mit Kleinlieferfahrzeugen. Die Fahrzeuge der Pharmagrossisten sind dafür qualifiziert und werden schrittweise durch Fahrzeuge mit aktiver Temperaturkontrolle ersetzt..

Klein- und Kleinstlieferungen von Medikamenten ab Pre-Wholesaler und Pharmagrossisten werden derzeit auch per Postpaket abgewickelt. Es dürfte sich hierbei um über 1 Million Sendungen pro Jahr handeln. Bei Kühlware (<5% der Paketsendungen) finden ausnahmslos Kühlboxen Verwendung. Für Raumtemperaturware werden sich ebenfalls massentaugliche Lösungen etablieren, welche ein akzeptables Transporttemperaturband garantieren können. Besondere Beachtung muss den Versandwegen beigemessen werden, die nicht temperaturkontrolliert erfolgen (kein Aktiv-Versand, sondern ausschliesslich Passiv-Versand). Gemäss GDP Leitlinie sollten die erforderlichen Lagerbedingungen für Arzneimittel während des Transportweges innerhalb der vom Hersteller oder auf der äusseren Umhüllung angegebenen Grenzen gehalten werden. Um dieser Vorgabe zu genügen, sind zwei Ansätze möglich:

- a. eine massentaugliche Raumtemperaturbox, welche die Einhaltung der auf den Packungen aufgedruckten Lagerungshinweise auch auf dem Transportweg best möglich sicherstellt.

- b. organisatorische Massnahmen, welche identifizierte kritische Produkte während kritischen saisonalen Temperaturen über temperaturkontrollierte Transportkanäle vertreiben.

3.2. Äussere Einflüsse (Klimadaten und Transportdauer)

Durch die in der Schweiz standardisierten Transportwege (beschrieben in 3.1) ergeben sich Transportzeiten von weniger als 1 bis maximal 3 Tage.

Die Temperaturen in der Schweiz bewegen sich auf Grund der geographischen Lage und den verschiedenen Jahreszeiten in einem weiten Bereich von unter null Grad (Winter) bis deutlich über 30 Grad (Sommer). Die Tagestemperaturen variieren auch nach Region wegen der unterschiedlichen Topographie.

Darauf basierend sind die Arzneimittel mit ihren Eigenschaften (Stabilitätsdaten und Darreichungsformen) dahingehend zu evaluieren, ob kurzzeitig vorherrschende Temperaturen ausserhalb der vorgegebenen Lagerungsbedingungen einen Einfluss auf die Qualität haben können.

Bei niedrigen Temperaturen beispielsweise können Lösungen einfrieren oder Ausfällungen bilden, welche sich nach dem Auftauen nicht wieder auflösen und zu Trübungen führen. Halbfeste Darreichungsformen wie Salben, Cremes oder Suppositorien können bei tiefen Temperaturen gefrieren oder bei hohen Temperaturen schmelzen und sich dabei in ihre wässrigen bzw. öligen Phasen auftrennen. Weich- oder Hartgelatine kapseln können in Mehrdosenbehältern bei höherer Temperatur und Feuchte verkleben.

Solchermassen empfindliche Produkte werden im Rahmen von Risikobeurteilungen (siehe Ansatz b unter 3.1 und 3.3.), die insbesondere auf den vorhandenen Stabilitäts- und vergleichbaren Untersuchungen aufbauen, identifiziert und entsprechende risikomindernde Massnahmen etabliert.

3.3. Risikoanalyse

3.3.1. Risikobetrachtung beim Transport von Arzneimitteln

Die EU-Leitlinie für die gute Vertriebspraxis von Humanarzneimitteln vom 05.11.2013 [7] versteht unter dem Begriff „Qualitätsrisikomanagement“ ein systematisches Verfahren für die Bewertung, Kontrolle und Überprüfung von Risiken in Bezug auf die Qualität des Arzneimittels über den gesamten Lebenszyklus des Produkts hinweg. Mit spezifischem Bezug auf den Transport von Arzneimitteln erwähnt die Leitlinie in Kapitel 9, dass der Planung des Transportes ein risikobasierter Ansatz zugrunde liegen soll. Um festzustellen wo Temperaturkontrollen erforderlich sind, sollte eine Risikobewertung der Transportwege durchgeführt werden.

Für verschiedene Methoden zur Durchführung der Risikobewertung kann auf die ICH Q9 Guideline zu 'Quality Risk Management' verwiesen werden, wobei der Aufwand und der Umfang der Formalitäten und Dokumentation dem Risikoniveau entsprechen sollten. Darum können gleichartige Prozesse resp. ähnliche Arzneimittel auch in Gruppen zusammengefasst und beurteilt werden.

3.3.2. Rahmenbedingungen beim Transport

Da Transporte nach standardisierten, gut beschriebenen Prozessen ablaufen, werden allgemein bei Risikobeurteilungen zu berücksichtigende Punkte hier zusammenfassend aufgeführt. Identifizierte Risiken sollen bewertet und mit gezielten Massnahmen zur Risikominderung begegnet werden (Liste ist nicht abschliessend):

- Transportweg/-dauer : Transport- und Umladeprozesse (Komplexität), Streckenlänge, Dauer, Geographie
- Transport & Umladung : Äussere Bedingungen, Bedingungen in Lager-/Umschlagbereichen, Temperatur und Feuchtigkeit (saisonale und regionale Schwankungen; Sommer vs. Winter vs. Frühling/Herbst), Licht, mechanische Einflüsse
- Transportmittel : Isolation, Temperaturführung, Monitoring/Datenaufzeichnung
- Verpackung für den Transport : Konditionierung, Befüllung, Einfluss der Aussentemperatur (Über-/Unterschreitungen), Hygiene, Schutz vor Beschädigung, Manipulation
- Logistik : Auftragserteilung, Abholung, Zustellung, Handhabung von nicht zustellbaren Sendungen, Retouren
- Qualitätssicherungssystem : Dokumentation, Qualifizierung/Validierung, Zertifizierung, (Selbst-) Inspektion

3.3.3. Arzneimittel-Charakteristika

- Produkteigenschaften : Produkt- und formulierungsspezifische Empfindlichkeit (physikalisch, chemisch) fester, halbfester resp. flüssiger Arzneiformen auf Temperaturüber-/ -unterschreitungen, Einfrieren, Licht
- Spezielle Produkte : Hoch-potente/toxische Produkte, radioaktives Material, Produkte mit hohem Missbrauchspotential (Betäubungsmittel, psychotrope Substanzen)
- Marktüberwachung : Historie der Abweichungen, Beschwerden mit Bezug zu Temperaturabweichungen
- Stabilitätsdaten und Lagerungsbedingungen : Zugelassene Bedingungen CH, EU, ROW; Stabilitätsprofil Langzeit (in der Regel 25°C/60%RH und/oder 30°C65%RH), Intermediat und Accelerated/Stresstests; Einbezug der mittleren kinetischen Temperatur (MKT)

Grundsätzlich gilt für den Transport von Arzneimitteln aus Sicherheitsgründen das Prinzip „ship to label“. Davon kann indes in begründeten Fällen und im Einklang mit der GDP Leitlinie abgewichen werden. Dies ist insbesondere dann der Fall, wenn wissenschaftliche Evidenz vorliegt, die belegt, dass die Stabilität des fraglichen Produktes einen zeitweiligen Transport ausserhalb der Spezifikationen zulässt, z. B. auf Basis von Studien, die für Zulassungen in anderen Ländern durchgeführt wurden. Für kurzzeitige Abweichungen können insbesondere auch die Resultate von Stresstests in die Risikobewertung einfließen.

Für Produkte, welche die Lagerhinweise „Nicht über 30 °C lagern“ oder „Nicht über 25 °C lagern“ tragen, sollten bei den Arzneimittel-Herstellern entsprechende Stabilitätsuntersuchungen mit 2 bis 5 Jahren Haltbarkeit bei 25 °C zur Verfügung stehen, unterstützt durch Stresstests. Die so gekennzeichneten Arzneimittel können demzufolge ohne Qualitätseinbusse Temperaturen unterhalb von 15 °C ausgesetzt werden. Arzneimittel mit dem Lagerungshinweis 15 – 25 °C können – je nach galenischen Eigenschaften - ebenfalls kurzfristig Temperaturen unterhalb von 15 °C ausgesetzt werden, ohne dass die Qualität beeinträchtigt wird.

In der Schweiz zugelassene Arzneimittel verfügen in der Regel über Stabilitätsdaten unter Stress-Bedingungen (40 °C und hohe Luftfeuchtigkeit).

Der oben erwähnte Stresstest (accelerated study) wird bei 40°C durchgeführt (z. B. im Rahmen der Stabilitätsuntersuchungen gemäss ICH im Rahmen der Zulassung). Er dient insbesondere dazu, die Wirkung von im Vergleich zur Dauer der Haltbarkeit kurzen zeitlichen Abweichungen von den Lagerungsbedingungen zu beurteilen. Es wird dazu auf die Leitlinie ICH Q1A (R2) 2003 [5] verwiesen, wo es im Abschnitt 2.2.7 Storage conditions u. a. heisst:

„Data from accelerated storage conditions and, if applicable, from the intermediate conditions can be used to evaluate the effect of short term excursions outside the label storage conditions such as might occur during shipping.“

Oder auch auf das Glossary, dort unter Accelerated Studies: *„Data from these studies, in addition to long term stability studies, can be used to assess longer term chemical effects at non-accelerated conditions and to evaluate the effect of short term excursions outside the label storage conditions such as might occur during shipping.“* [5].

Der Verband der österreichischen Arzneimittelvollgrosshändler (PHAGO) und der Verband der pharmazeutischen Industrie Österreichs (PHARMIG) haben an der Universität Innsbruck eine Studie zum Einfluss von Transporttemperaturen auf die Arzneimittelstabilität in Auftrag gegeben. Diese hat bei exemplarischen Berechnungen anhand von Arzneimitteln mit eingeschränkter Lagerungsstabilität (Haltbarkeit zwischen 18 und 36 Monaten bei Lagertemperaturen von 25 bzw. 30 °C) ergeben, dass der zusätzliche Wirkstoffabbau bedingt durch einen Transport von zwölf Stunden und einer Temperatur bis 40 °C im einstelligen Promillebereich liegt [6].

Deshalb heisst es im „Codex für den Transport von Arzneimitteln in Österreich“ [6], der dort behördenseitig akzeptiert und angewendet wird, u.a.:

„Bei der Lagerung von Arzneimitteln wird im Allgemeinen zwischen Raumtemperaturprodukten und Kühlprodukten unterschieden. Die Lagerräume sind demgemäss für diese Temperaturbereiche qualifiziert. Die GDP-Guideline schreibt vor, dass die Produkte „in einem akzeptablen Bereich transportiert“ werden müssen. Diese Formulierung berücksich-

tigt, dass bei der Verteilung der Arzneimittel derart viele Prozessschritte (Beladen, Entladen, etc.) getätigt werden, dass es unter der Nutzung von ökonomisch vertretbaren qualifizierten Standardtransportsystemen unmöglich ist, die definierten Lagertemperaturen zu jeder Zeit und ohne Unterbrechung während aller Transportprozesse einzuhalten.

Es ist somit gerechtfertigt, risikobasiert für den lokalen Transport Akzeptanzkriterien für kurzfristige Unterbrechungen (bis zu 12 Stunden) zu definieren.

(...) Anhand einer Risikobewertung ist festzuhalten, dass der Einfluss dieser transportbedingten kurzfristigen Abweichungen (bis zu 12 Stunden) auf die Stabilität und Haltbarkeit im Hinblick auf den maximal zulässigen Abbau des Wirkstoffs über die gesamte Laufzeit der Produkte vernachlässigbar ist. (...). [6].

3.4. Beurteilung von Temperaturabweichungen

Kommt es während des Transportes zu Abweichungen, muss eine Bewertung dieser Abweichung erfolgen. Die Bewertung soll gemäss einem zuvor festgelegten Verfahren (SOP) vorgenommen werden, das den Besonderheiten der transportierten Produkte angemessen Rechnung trägt.

Auf der Basis von Stabilitätsdaten werden initial die Haltbarkeitsfristen und Lagerbedingungen festgelegt. Danach sind sie eine wichtige Grundlage für die Beurteilung von kurzzeitigen Temperaturabweichungen. Die bei den Stabilitätsuntersuchungen angewandten Temperatur-/Feuchtebedingungen beziehen das Konzept der mittleren kinetischen Temperatur mit ein [5].

Die mittlere kinetische Temperatur ist das kinetische Mittel aller Temperaturen, denen das Arzneimittel während einer bestimmten Zeit ausgesetzt ist. Insgesamt soll die mittlere kinetische Temperatur nicht mehr als die angegebene Lagertemperatur (bei den meisten Arzneimitteln sind das 25 °C oder 30 °C) ergeben [5].

Einer Beurteilung von Temperaturabweichungen einzig auf Basis der Berechnung der MKT sind jedoch enge Grenzen gesetzt: Bei retrospektiver und prospektiver Anwendung muss der Temperaturverlauf während der gesamten Zeit bekannt sein. In der Regel liegen diese Daten nicht vor, so dass eine Berechnung der tatsächlichen MKT und damit eine Aussage aus der resultierenden Belastung nicht erfolgen können.

Liegt die Temperaturabweichungen ausserhalb der oberen und unteren der in Stabilitätsuntersuchungen geprüften Grenzen, ist es nur eingeschränkt möglich die Auswirkungen der Abweichung auf Basis der MKT zu beurteilen. Im Weiteren sollte kein Über- oder Unterschreiten der kritischen Grenzbedingungen (siehe 3.2.) erfolgt sein, welche zu irreversiblen physikalisch-chemischen Veränderungen und damit einer Unbrauchbarkeit des Produktes führen können.

In die Beurteilung einer Temperaturabweichung ist die Gesamtheit der Daten und Angaben zu den Besonderheiten der Supply Chain, der möglichen äusseren Einflüsse, der Risikobetrachtungen des Transportes und der Arzneimittel-Charakteristika (Stabilitätsdaten, Grenzbedingungen) einzubeziehen.

Die Zulassungsinhaber nehmen bei Abweichungen die Anfragen der Transportunternehmen und Pharmagrossisten entgegen und stellen bei Bedarf Stabilitätsinformationen zur Verfügung und/oder unterstützen bei der Bewertung der Abweichung.

4. Fazit

Die überwiegende Anzahl der Arzneimittel benötigt keine besonderen Massnahmen für den kurzzeitigen Transport (outbound) durch die Hersteller bzw. den Pharmagrosshandel. Auf der Basis der erhobenen Stabilitätsdaten und der Eigenschaften der Darreichungsformen kann eruiert werden, dass nicht davon auszugehen ist, dass kurzfristige Unter- oder Überschreitungen der auf der Verpackung angegebenen Lagertemperatur die Qualität eines Arzneimittels negativ beeinflussen. Davon geht auch Swissmedic aus: 'Bei Produkten, die bei Raumtemperatur gelagert werden sollen, ist eine kurzzeitige, geringfügige Unter- oder Überschreitung des angegebenen Temperaturbereichs in der Regel unproblematisch' [8]. Für einige Arzneimittel kann es jedoch wegen ihrer Darreichungsformen selektiv notwendig sein, dass der Zulassungsinhaber nach entsprechender Risikoabschätzung alle Pharmagrossisten, Pre-Wholesaler oder anderen für den Transport beauftragten informieren muss, welche Bedingungen beim Transport durch den Pharmagrossist einzuhalten sind.

5. Literatur

- [1] EudraLex - Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines, Part III - GMP-related documents: http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm (letzter Aufruf April 2016).
- [2] Lang F., Höhne C. Poetsch F., Lagerung, Transport und Vertrieb von Arzneimitteln: Ist eine Temperaturüberwachung nötig?; Pharm. Ind. 70 (6), S. 763-766 (2008).
- [3] Arzneimitteltransport gemäß GDP; Pharm. Ind. 76 (3), S. 332-333 (2014).
- [4] Guideline on Declaration of Storage Conditions: A: In the Product Information of Medicinal Products. B: For Active Substances
Annex to Note for Guidance on Stability Testing of New Drug Substances and Products.
Annex to Note for Guidance on Stability Testing of Existing Active Substances and Related Finished Products (CPMP/QWP/609/96/Rev. 2, 19 November 2007);
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003468.pdf (letzter Aufruf April 2016).
- [5] ICH Harmonised Tripartite Guideline Stability Testing of New Drug Substances and Products; Q1A(R2) 2003;
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1A_R2/Step4/Q1A_R2__Guideline.pdf (letzter Aufruf April 2016).
- [6] Codex für den Transport von Arzneimitteln in Österreich. PHAGO & PHARMIG.
[http://www.pharmig.at/uploads/CodexTransport_Revision2014_11367_DE.pdf] (letzter Aufruf April 2016).
- [7] EudraLex - Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines _11367_DE.pdf1367_DE.pdf" \http4/Q_http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm (letzter Aufruf April 2016).
- [8] Swissmedic Journal 05-2007, Seite 334: Faktenblatt: Aufbewahrung von Arzneimitteln

Stand: Rev. 25.04.2017