



Roma, 21 aprile 2000

CIRCOLARE N. 61/2000

OGGETTO: SANITA' - TRASPORTO E DEPOSITO MEDICINALI.

A. Norme per la buona fabbricazione (NBF)

Per il trasporto di medicinali (anche se eseguito per conto di terzi) la normativa in vigore fino alla promulgazione del decreto legislativo 538/92 era esclusivamente quella derivante dalla legge 22 ottobre 1973, n. 752 che ha ratificato la convenzione relativa alla elaborazione di una farmacopea europea.

In esecuzione di tale ratifica, il Ministro della Sanità ha approvato, con decreto datato 26 aprile 1985, il testo della IX edizione della "*Farmacopea Ufficiale*" della Repubblica italiana.

In detto testo, al capitolo "*Norme per la buona fabbricazione*" (NBF), sono definite le regole da rispettare per la conservazione dei medicinali, applicabili anche al loro trasporto.

B. La distribuzione all'ingrosso

Le disposizioni si sono complicate con la promulgazione del decreto legislativo 538/92 - in attuazione della direttiva 92/25/CEE riguardante la distribuzione all'ingrosso dei medicinali per uso umano - e con l'emanazione del decreto ministeriale 6 luglio 1999 sulla buona pratica di distribuzione dei medicinali per uso umano, completato dalla circolare del Ministero della Sanità del 13 gennaio 2000 sulle temperature di conservazione dei prodotti medicinali.

Ai fini della direttiva comunitaria e dei decreti applicativi italiani, per *distribuzione all'ingrosso di medicinali* s'intende qualsiasi attività consistente nel procurarsi, detenere, fornire o esportare medicinali (salvo la fornitura effettuata dalle farmacie). Ci si riferisce quindi alla distribuzione commerciale e non alla distribuzione fisica.

Nei decreti vengono però indicate anche disposizioni e regole per il trasporto ed il deposito (in conto proprio), alle quali debbono attenersi anche i trasportatori ed i depositari (in conto terzi) quando tali attività vengono terziarizzate.

Per svolgere l'attività di distribuzione (commerciale) all'ingrosso di medicinali è obbligatorio il possesso di un'autorizzazione della Regione (l'autorizzazione non è richiesta se l'interessato è in possesso dell'autorizzazione alla produzione). Requisiti ed obblighi per l'ottenimento dell'autorizzazione sono:

- disponibilità di locali ed attrezzature idonee;
- disponibilità di una persona responsabile, laureata in chimica o farmacia, che svolga la propria attività continuativamente per almeno quattro ore giornaliere presso la sede indicata nell'autorizzazione;
- indicazione del tipo di medicinali e del territorio geografico di distribuzione per la quale l'autorizzazione è richiesta;
- conservazione per cinque anni di una documentazione che, per ogni operazione, riporti:
 - • data
 - • denominazione del medicinale
 - • quantitativo
 - • numero di lotto per ogni operazione di entrata
 - • nome e indirizzo del fornitore o destinatario.

C. Deposito e depositari

Le disposizioni del decreto legislativo 538/92 disciplinano anche l'attività di coloro che detengono medicinali per uso umano sulla base di contratti di deposito stipulati con i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio o con loro rappresentanti. Oltre all'autorizzazione rilasciata dalla Regione i depositari debbono rispettare le disposizioni che seguono:

- il personale impiegato nei magazzini deve essere addestrato in relazione ai compiti assegnati e va tenuta documentazione delle sedute di addestramento;

- specifiche procedure devono descrivere le operazioni di immagazzinamento, pulizia e manutenzione dei locali (incluso il controllo degli organismi nocivi), nonché le regole di registrazione delle condizioni di immagazzinamento;
- i locali e le apparecchiature per l'immagazzinamento devono essere idonei ed adeguati, devono essere previste procedure contro lo spargimento dei prodotti o la rottura dei contenitori, la contaminazione di microrganismi e la contaminazione crociata;
- la zona di ricevimento - identificabile e funzionalmente separata dai locali di magazzino - deve proteggere la merce in arrivo;
- normalmente i medicinali vanno immagazzinati separatamente dalle altre merci, rispettando le condizioni specificate dal titolare dell'autorizzazione alla immissione in commercio per evitare alterazioni dovute alla luce, all'umidità o alla temperatura.

La temperatura ambientale va misurata e registrata periodicamente più volte durante ogni giornata; le registrazioni vanno controllate e firmate da un incaricato, ovvero documentate con l'uso di termoregistratori.

Se sono richieste specifiche condizioni di temperatura l'area di conservazione deve essere attrezzata con apparecchi a registrazione continua.

D. Trasporto

I medicinali vanno trasportati in modo che:

- il loro documento di identificazione non vada smarrito;
- non contaminino o non siano contaminati da altri prodotti o materiali;
- siano previste misure adeguate in caso di spargimento di prodotti o rottura dei contenitori;
- siano al sicuro, cioè non sottoposti a calore diretto, freddo, luce, umidità o altre condizioni sfavorevoli, né all'attacco di microrganismi o di insetti.

E' vietato il trasporto promiscuo con prodotti che possano, in qualsiasi modo, rappresentare un pericolo per la sicurezza o per l'efficacia dei farmaci.

Tutti i veicoli impiegati per il trasporto dei medicinali devono essere dotati di impianti idonei a garantire una temperatura alla quale le caratteristiche dei prodotti non vengano alterate. Debbono inoltre esser provvisti anche di adeguata coibentazione, fatti salvi casi eccezionali e documentati di trasporti in situazioni di urgenza o di necessità (purchè da essi non derivino rischi di deterioramento dei medicinali).

I medicinali per i quali è necessaria una temperatura di conservazione controllata devono essere trasportati con mezzi speciali e idonei. A tale scopo devono essere impiegati mezzi refrigerati o confezionamenti separati in colli idonei al mantenimento della temperatura in rapporto ai tempi di consegna.

E. Temperature

Tutti gli operatori sono tenuti al rispetto rigoroso delle condizioni di conservazione riportate in etichetta.

E' escluso l'uso dell'espressione "*temperatura ambiente*", mentre sono introdotte specifiche dizioni quali ad esempio:

- non conservare al di sopra di 30°C;
- non conservare al di sopra di 25°C;
- conservare tra 2°C e 8°C;
- non congelare né mettere in frigorifero
- sottozero - conservare nel freezer.

In etichetta non viene riportata alcuna indicazione sulla temperatura di conservazione quando il prodotto è stabile per sei mesi a 40°C+ o -2°C. Pertanto occasionali e temporanee permanenze di prodotti che non riportano indicazioni specifiche in etichetta, a temperatura attorno ai quaranta gradi sono compatibili con un regime di conservazione che non compromette la sicurezza o l'efficacia dei farmaci. Tale limite massimo, poiché si configura come una situazione estrema nelle temperature di conservazione, va comunque evitato come condizione normale, privilegiando temperature più basse.

Si ritiene che, per una ottimizzazione gestionale, siano preferibili una conservazione e un trasporto effettuati, in modo unitario, ad una temperatura (inferiore ai 25°C) che possa coinvolgere i farmaci con limite a +25, a +30 e quelli senza indicazione.

E' opportuna, in fase di distribuzione, la presenza di un sistema di rilevazione, possibilmente esterno, che permetta la verifica della temperatura sui mezzi di trasporto.

F. Sanzioni

L'attività di distribuzione all'ingrosso di medicinali senza la prescritta autorizzazione è punita con l'arresto da sei mesi ad un anno e con l'ammenda da 10 a 100 milioni di lire.

La violazione delle altre disposizioni indicate nei precedenti capitoli prevede la sanzione da 3 a 18 milioni di lire.

G. Conclusioni

Purtroppo la direttiva comunitaria, il decreto legislativo ed il decreto ministeriale citati non prevedono il caso in cui il trasporto e/o la distribuzione fisica dei medicinali siano terziarizzati da parte delle imprese farmaceutiche o dai grossisti.

Per il puro trasporto (in conto terzi), inteso come unica consegna di una partita di merce da un unico mittente ad un unico destinatario, nulla è innovato dalla nuova normativa. Resta sempre e comunque l'impegno da parte del trasportatore di farsi comunicare dal cliente le cautele da applicare, per la buona conservazione dei farmaci, regolandosi di conseguenza per la scelta del veicolo (che dovrà essere almeno coibentato con termoregistratore per il controllo della temperatura).

Possono sorgere invece problemi per la distribuzione fisica, ovvero per il trasporto (in conto terzi) di una pluralità di partite di merce da un unico mittente a più destinatari. E' questa la classica attività corrieristica, per la quale i veicoli pesanti di linea trasportano le merci consolidate scaricandole nelle varie filiali del corriere, dalle quali i veicoli leggeri eseguono la distribuzione finale alle farmacie, ad enti ospedalieri, etc.

La sosta tecnica dei medicinali presso la piattaforma del corriere - seppure di poche ore ed effettuata nel rispetto delle disposizioni sull'adeguatezza e sulla temperatura dei locali - è stata talvolta interpretata dagli addetti ai controlli come "distribuzione all'ingrosso di medicinali" effettuata senza la prescritta autorizzazione regionale.

Per superare questo problema si può ricorrere ad una formulazione contrattuale con il cliente non di sola distribuzione ma anche di deposito, dopo aver ottenuto l'autorizzazione per tale ultima attività (articolo 10 decreto legislativo 538/92).

Naturalmente la soluzione è onerosa perché richiede, per ogni filiale, la disponibilità di un laureato responsabile (le cui mansioni sono praticamente nulle) e la messa in opera di una pesante procedurizzazione per la documentazione di ogni operazione.

In alternativa, pur con il rischio di dover attivare una difesa processuale, si può operare chiarendo contrattualmente che il servizio di distribuzione affidato non comprende l'attività di depositario e che l'eventuale breve giacenza presso gli impianti del trasportatore è puramente una sosta tecnica caratteristica del lavoro di distribuzione. A tale proposito, il Tribunale di Montepulciano ha pronunciato il 28 febbraio u.s. una sentenza - favorevole a questa alternativa - nella quale si legge: "*l'impresa di trasporti non poteva ritenersi obbligata a munirsi dell'autorizzazione prevista dall'art.2 del d. l. n. 538/92 poichè non rientra nel novero di quelle destinatarie della normativa contenuta in detto decreto, pur avvalendosi la stessa, nell'espletamento del servizio di trasporto di medicinali, di magazzini utilizzati per la sosta tecnica delle merci onde consentire mediante il cambio del veicolo il raggiungimento di luoghi nei quali gli automezzi pesanti normalmente adibiti al prelievo presso le fabbriche o i magazzini all'ingrosso di medicinali non potrebbero arrivare. Risulta in sostanza dal complesso delle disposizioni del decreto 538/92, che la particolare e rigorosa disciplina ivi contemplata si riferisce a quelle imprese che svolgono professionalmente l'attività di acquisto e/o di vendita di prodotti medicinali, in modo da rendere necessaria la presenza, come richiesto dall'art.3, di un responsabile in possesso di un diploma di laurea in farmacia il quale presti la propria attività continuativa nella sede autorizzata per almeno 4 ore giornaliere.*

Quest'ultima norma non ha effettivamente senso, se riferita ad imprese che effettuano un servizio di trasporto di collettame e possono pertanto in alcuni periodi anche consistenti, non ricevere commesse relative a prodotti medicinali e, in ogni caso, utilizzano il deposito come mera modalità esecutiva di ottimizzazione del trasporto; diverso è ovviamente il caso in cui si prenda in consi-

derazione il deposito di una fabbrica di medicinali, o il deposito di un'impresa che svolga opera di intermediazione all'ingrosso di prodotti medicinali, che ricava un utile cioè dalla compravendita di tali prodotti, in cui tali prodotti possono rimanere anche per rilevanti periodi di tempo".

Per riferimenti confronta circ.re conf.le n. 57/94

FINE TESTO CIRCOLARE CONFETRA

G.U. N.7 DELL'11.1.1993 (fonte Guritel)

DECRETO LEGISLATIVO 30 dicembre 1992, n. 538

Attuazione della direttiva 92/25/CEE riguardante la distribuzione all'ingrosso dei medicinali per uso umano.

Art. 1.

Ambito di applicazione e definizione della distribuzione all'ingrosso dei medicinali

1. Il presente decreto disciplina la distribuzione all'ingrosso dei medicinali per uso umano di cui agli articoli 2 e seguenti del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178, comprese le materie prime farmacologicamente attive.

2. Ai fini del presente decreto, per <<distribuzione all'ingrosso di medicinali>> s'intende qualsiasi attività consistente nel procurarsi, detenere, fornire o esportare medicinali, salvo la fornitura di medicinali effettuata dalle farmacie a norma delle disposizioni vigenti.

Art. 2.

Autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso dei medicinali

1. La distribuzione all'ingrosso dei medicinali per uso umano è subordinata al possesso di un'autorizzazione della regione o della provincia autonoma.

2. L'autorizzazione di cui al comma 1 non è richiesta se l'interessato è in possesso dell'autorizzazione alla produzione prevista dall'art. 2 del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178, a condizione che la distribuzione all'ingrosso sia limitata alle materie prime farmacologicamente attive, alle specialità medicinali e agli altri medicinali oggetto di tale autorizzazione.

Art. 3.

Requisiti richiesti per l'ottenimento dell'autorizzazione

1. Per ottenere l'autorizzazione, il richiedente deve soddisfare le condizioni seguenti:

a) disporre di locali, di installazioni e di attrezzature idonei, sufficienti a garantire una buona conservazione e una buona distribuzione dei medicinali;

b) disporre di una persona responsabile, in possesso del diploma di laurea in farmacia o in chimica o in chimica e tecnologia farmaceutiche o in chimica industriale, che non abbia riportato condanne penali per truffa o per commercio di medicinali irregolari;

c) impegnarsi a rispettare gli obblighi cui è soggetto a norma dell'art. 6.

2. La persona responsabile di cui alla lettera b) del comma 1 deve svolgere la propria attività a carattere continuativo nella sede indicata nell'autorizzazione per almeno quattro ore giornaliere.

3. La responsabilità di più magazzini appartenenti allo stesso titolare pur essere affidata a una stessa persona, purché l'attività da questa svolta in ciascun magazzino abbia la durata minima prevista dal comma 2.

Art. 4.

Distribuzione all'ingrosso esercitata in più magazzini

1. Se il richiedente esercita la distribuzione all'ingrosso mediante più magazzini, dislocati in differenti regioni, deve richiedere distinte autorizzazioni, inoltrando domanda a ciascuna autorità competente.

Art. 5.

Procedura di autorizzazione

1. Entro novanta giorni dalla presentazione della domanda di autorizzazione l'autorità competente comunica all'interessato l'esito della stessa. Se i dati forniti dall'interessato non sono sufficienti a dimostrare il rispetto delle condizioni previste dall'art. 3, la stessa autorità pur richiedere le necessarie integrazioni; in tal caso il termine di novanta giorni è sospeso fino alla presentazione dei dati complementari richiesti.

2. L'autorizzazione, da rilasciarsi previa ispezione del magazzino, deve speci-

ficare:

- a) la sede del magazzino;
- b) le generalità della persona responsabile, ai sensi dell'art. 3;
- c) i medicinali o il tipo di medicinali che possono essere oggetto dell'attività di distribuzione all'ingrosso, in relazione alle attrezzature di cui dispone il magazzino;

d) il territorio geografico entro il quale il grossista ha dichiarato di essere in grado di operare nel rispetto del disposto del comma 2 dell'art. 7.

3. Contemporaneamente alla notifica all'interessato, l'autorità competente provvede a inviare copia dell'autorizzazione al Ministero della sanità.

4. In caso di diniego dell'autorizzazione, che deve essere in ogni caso motivato, sono comunicati agli interessati i mezzi di ricorso previsti dalla legislazione in vigore e il termine entro cui il ricorso deve essere proposto.

Art. 6.

Obblighi del titolare dell'autorizzazione

1. Il titolare dell'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso dei medicinali ha tenuto a:

a) rendere i locali, le installazioni e le attrezzature di cui all'art. 3, comma 1, lettera a), accessibili in ogni momento agli agenti incaricati di ispezionarli;

b) approvvigionarsi di medicinali unicamente da persone o società che possiedano esse stesse l'autorizzazione ovvero siano esonerate dall'obbligo di possederla ai sensi dell'art. 2, comma 2; tale obbligo riguarda anche le forniture provenienti da altri Paesi della Comunità economica europea, compatibilmente con le legislazioni ivi vigenti;

c) fornire medicinali unicamente a persone, società o enti che possiedano essi stessi l'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso di medicinali, ovvero siano autorizzati o abilitati ad altro titolo ad approvvigionarsi di medicinali;

d) possedere un piano d'emergenza che assicuri l'effettiva applicazione di qualsiasi azione di ritiro dal mercato disposta dal Ministero della sanità o avviata in cooperazione con il fabbricante o il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del prodotto in questione;

e) conservare una documentazione, sotto forma di fatture, oppure sotto forma computerizzata o sotto qualsiasi altra forma idonea, che riporti, per ogni operazione di entrata e di uscita, almeno le informazioni seguenti:

- 1) data;
- 2) denominazione del medicinale;
- 3) quantitativo ricevuto o fornito;
- 4) numero di lotto per ogni operazione di entrata; detto numero deve essere indicato nella bolla di consegna della merce fornita al grossista;
- 5) nome e indirizzo del fornitore o del destinatario, a seconda dei casi;

f) tenere la documentazione di cui alla lettera e) a disposizione delle autorità competenti, ai fini di ispezione, per un periodo di cinque anni;

g) avvalersi, sia in fase di approvvigionamento, sia in fase di distribuzione dei medicinali, di mezzi idonei a garantire la corretta conservazione degli stessi durante il trasporto, nell'osservanza delle norme tecniche eventualmente emanate dal Ministro della sanità;

h) rispondere ai principi e alle linee direttrici in materia di buona pratica di distribuzione dei medicinali di cui al decreto previsto dall'art. 12;

i) assolvere agli obblighi previsti dall'art. 7.

Art. 7.

Dotazioni minime di medicinali e fornitura dei prodotti

1. Il titolare dell'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso ha tenuto a detenere almeno:

a) i prodotti di cui alla tabella 2 allegata alla Farmacopea Ufficiale della Repubblica italiana;

b) il 90% delle specialità medicinali in commercio;

c) almeno un medicinale preconfezionato prodotto industrialmente per ciascuna delle formulazioni comprese nel formulario nazionale della Farmacopea Ufficiale che risultino in commercio.

2. La fornitura agli interessati dei medicinali di cui il distributore è provvisto deve avvenire con la massima sollecitudine e, comunque, entro le 12 ore la-

vorative successive alla richiesta, nell'ambito territoriale indicato nella dichiarazione di cui all'art. 5, comma 2, lettera d).

3. Per ogni operazione, il distributore all'ingrosso deve consegnare al destinatario un documento da cui risultino, oltre al proprio nome e indirizzo:

- a) la data;
- b) la denominazione e la forma farmaceutica del medicinale; c) il quantitativo fornito al destinatario;
- d) il nome e l'indirizzo del destinatario.

Art. 8.

Disposizioni concernenti medicinali particolari

1. I radiofarmaci possono essere ceduti da produttori e grossisti soltanto a grossisti, a Istituti universitari o a reparti ospedalieri di medicina nucleare.

2. Ove medicinali immunologici o medicinali derivati dal sangue risultino prodotti e posti in commercio in quantità insufficienti a soddisfare in modo ottimale le esigenze terapeutiche, il Ministro della sanità pur adottare disposizioni dirette ad assicurare la migliore utilizzazione dei quantitativi disponibili.

3. Restano ferme le disposizioni sul commercio all'ingrosso contenute nel testo unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza, approvato con decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309.

Art. 9.

Individuazione dei canali di distribuzione dei medicinali

1. Le farmacie aperte al pubblico, le farmacie ospedaliere e le altre strutture che detengono medicinali direttamente destinati alla utilizzazione sul paziente devono essere in grado di comunicare sollecitamente alle autorità competenti che ne facciano richiesta le informazioni che consentano di individuare il canale di distribuzione di ciascun medicinale.

Art. 10.

Depositari di medicinali

1. Le disposizioni del presente decreto, ad eccezione dell'art. 7, comma 1, disciplinano, per quanto applicabili, anche l'attività di coloro che detengono, per la successiva distribuzione, medicinali per uso umano sulla base di contratti di deposito stipulati con i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei prodotti o con loro rappresentanti.

Art. 11.

Ispezioni del Ministero della sanità

1. Ferme restando le competenze affidate dal presente decreto alle regioni e alle province autonome, il Ministero della sanità pur effettuare in qualsiasi momento ispezioni presso i magazzini e altre sedi in cui vengono conservati medicinali, per accertamenti attinenti a profili di propria competenza.

2. Su richiesta del Ministero della sanità le ispezioni di cui al comma 1 possono essere effettuate dalle regioni e dalle province autonome.

Art. 12.

Linee direttrici in materia di buona pratica di distribuzione

1. Con decreto del Ministro della sanità, in accordo con gli orientamenti della Commissione delle Comunità europee, sono stabilite le linee direttrici in materia di buona pratica di distribuzione dei medicinali.

Art. 13.

Produzione di gas medicinali

1. La produzione di gas medicinali previsti dalla Farmacopea Ufficiale è soggetta ad autorizzazione del Ministero della sanità in conformità di quanto stabilito dagli articoli 2, 3, e 4 del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178.

2. È considerato produttore di gas medicinali, ai sensi del comma 1, chi produce i gas predetti o li immette in contenitori destinati all'impiego terapeutico.

3. Non è soggetta alla disposizione del presente articolo la produzione di gas destinata esclusivamente ad impieghi non terapeutici.

4. In deroga alle disposizioni dell'art. 4, commi 2, 3 e 4 del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178, il direttore tecnico dello stabilimento di produ-

zione di gas medicinali h scelto fra soggetti che possiedano un'approfondita conoscenza della produzione e del controllo dei gas medicinali, compresa un'esperienza pratica di almeno due anni in uno stabilimento di produzione.

5. La produzione di gas medicinali deve avvenire nel rispetto dei principi e delle norme di buona fabbricazione stabiliti dalla Comunità economica europea. Tutto il personale addetto allo stabilimento deve essere a perfetta conoscenza di tale normativa ed essere consapevole degli aspetti problematici più importanti e dei pericoli potenziali per i pazienti che utilizzano i gas medicinali.

6. I gas medicinali devono avere caratteristiche tecniche corrispondenti a quelle indicate nelle monografie della Farmacopea Ufficiale.

7. Le imprese che, a seguito dell'entrata in vigore del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178, hanno presentato domanda di autorizzazione al proseguimento della produzione di gas medicinali, indicando la persona qualificata responsabile, sono autorizzate a proseguire la produzione, fino alle determinazioni del Ministero della sanità sulla predetta domanda.

Art. 14.

Commercio dei gas medicinali

1. I gas medicinali non sono soggetti all'autorizzazione all'immissione in commercio prevista dall'art. 8 del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178.

2. I recipienti dei gas medicinali devono essere etichettati in conformità di quanto previsto dalla Farmacopea Ufficiale e dalle disposizioni relative alla classificazione, imballaggio ed etichettatura di sostanze e preparati pericolosi.

3. La distribuzione all'ingrosso dei gas medicinali è disciplinata dalle disposizioni del presente decreto, per quanto applicabili.

4. In deroga al disposto dell'art. 3, comma 1, lettera b), il direttore tecnico del magazzino di distribuzione all'ingrosso di gas medicinali è scelto fra persone che abbiano un'approfondita conoscenza delle norme e della prassi di corretta conservazione e distribuzione dei gas medicinali, con una esperienza pratica di almeno due anni in uno stabilimento di produzione o in un magazzino all'ingrosso.

5. Le bombole di ossigeno possono essere fornite direttamente al domicilio dei pazienti, alle condizioni stabilite dalle leggi regionali.

Art. 15.

Sanzioni

1. Il titolare o il legale rappresentante dell'impresa che inizia l'attività di distribuzione all'ingrosso di medicinali senza munirsi dell'autorizzazione di cui all'art. 2, ovvero la prosegua malgrado la revoca o la sospensione dell'autorizzazione stessa, h punito con l'arresto da sei mesi ad un anno e con l'ammenda da lire 10.000.000 a lire 100.000.000. Tali pene si applicano anche a chi prosegue l'attività autorizzata pur essendo intervenuta la mancanza del direttore tecnico.

2. Chiunque viola le disposizioni del presente decreto diverse da quelle del comma 1 soggiace alla sanzione amministrativa da lire 3.000.000 a lire 18.000.000, senza pregiudizio delle sanzioni penali eventualmente applicabili.

Art. 16.

Disposizioni transitorie e finali

1. i abrogato l'art. 188-bis del testo unico delle leggi sanitarie approvato con regio decreto 27 luglio 1934, n. 1265, modificato dalla legge 10 maggio 1941, n. 422.

2. Coloro che alla data di entrata in vigore del presente decreto svolgano le attività disciplinate dallo stesso in conformità di quanto previsto dal richiamato art. 188-bis del testo unico delle leggi sanitarie, possono continuare le medesime attività purché presentino, entro sei mesi dalla data predetta, la domanda di autorizzazione prevista dall'art. 2.

3. Il presente decreto entra in vigore il primo giorno del quarto mese successivo a quello della sua pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana. Il presente decreto, munito del sigillo dello Stato, sarà inserito nella Raccolta ufficiale degli atti normativi della Repubblica italiana. E' fatto obbligo a chiunque spetti di osservarlo e di farlo osservare.

Dato a Roma, addì 30 dicembre 1992

SCALFARO

G.U. N. 190 DEL 14.8.1999 (fonte Guritel)

DECRETO 6 luglio 1999

Approvazione delle linee direttrici in materia di buona pratica di distribuzione dei medicinali per uso umano.

Art. 1.

1. In accordo con gli orientamenti della Commissione delle Comunità europee, sono approvate le linee direttrici in materia di buona pratica di distribuzione dei medicinali per uso umano riportate nell'allegato 1, che costituisce parte integrante del presente decreto.

Art. 2.

1. Il presente decreto entra in vigore il sessantesimo giorno successivo a quello della sua pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana.

Roma, 6 luglio 1999

Il Ministro: Bindi

Allegato 1

LINEE DIRETTRICI IN MATERIA DI BUONA PRATICA DI DISTRIBUZIONE DEI MEDICINALI PER USO UMANO

1. Personale.

1.1 In ogni punto di distribuzione dei medicinali deve essere designata una persona qualificata e responsabile, ai sensi del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 538, e successive modificazioni e integrazioni, avente autorità e responsabilità estese anche al trasporto fino al punto di distribuzione immediatamente successivo, per assicurare che sia costituito e mantenuto un sistema di qualità.

1.2 Il personale impiegato nei magazzini di medicinali deve possedere capacità ed esperienza adeguate a garantire che i prodotti o i materiali siano immagazzinati e maneggiati appropriatamente.

1.3 Il personale deve essere addestrato in relazione ai compiti assegnati e va tenuta documentazione delle sedute di addestramento.

2. Documentazione.

2.1 Tutti i documenti devono essere disponibili su richiesta delle autorità competenti.

2.2 Le ordinazioni vanno indirizzate unicamente a persone autorizzate a fornire i medicinali, a persone titolari di un'autorizzazione di fabbricazione o di importazione, a titolari di una autorizzazione alla immissione in commercio o ai concessionari di cui all'art. 7, comma 5, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 541, recante attuazione della direttiva 92/28/CEE sulla pubblicità dei medicinali per uso umano, in conformità con le vigenti disposizioni di legge.

2.3 Procedure scritte devono descrivere le diverse operazioni che possono avere influenza sulla qualità dei prodotti o sull'attività di distribuzione: ricevimento e controllo delle forniture, immagazzinamento, pulizia e manutenzione dei locali (incluso il controllo degli organismi nocivi), registrazione delle condizioni di immagazzinamento, sicurezza delle scorte sul posto e delle consegne in transito, ritiro dalle scorte delle merci vendibili, registrazioni, prodotti restituiti, pianificazione dei ritiri e delle vendite dei prodotti prossimi alla scadenza. Tali procedure vanno approvate, firmate e datate dalla persona responsabile del sistema di qualità.

2.4 Ogni operazione va documentata al momento della sua effettuazione in modo da consentire di tracciare la storia di tutte le attività o dei fatti significativi. Le documentazioni saranno chiare e prontamente disponibili e vanno conservate per almeno cinque anni o per periodi più lunghi se diversamente stabilito da specifiche disposizioni di legge.

2.5 Tutti gli acquisti e le vendite vanno documentati secondo quanto disposto dall'art. 6, comma 1, lettera e), del decreto legislativo n. 538/1992. Le documentazioni devono includere il numero di lotto dei medicinali per tutte le

transazioni ad esclusione delle forniture alle farmacie aperte al pubblico fino a quando per queste ultime non saranno disponibili sistemi tecnologici adeguati.

3. Locali ed apparecchiature.

3.1 I locali e le apparecchiature devono essere idonei e adeguati per assicurare una corretta conservazione e distribuzione dei medicinali. Gli apparecchi di registrazione devono essere opportunamente tarati.

3.2 La zona di ricevimento deve proteggere la merce in arrivo dalle intemperie durante lo scarico. La zona di ricevimento deve essere identificabile e funzionalmente separata dai locali di magazzino. Le merci vanno controllate al ricevimento al fine di assicurare che i contenitori non siano danneggiati e che la consegna corrisponda all'ordinazione.

3.3 I medicinali soggetti a speciali misure di immagazzinamento (per esempio stupefacenti, prodotti che richiedono una determinata temperatura di immagazzinamento) vanno immediatamente identificati e immagazzinati in conformità con le istruzioni scritte e con le disposizioni di legge pertinenti.

3.4 I medicinali normalmente vanno immagazzinati separatamente dalle altre merci, mantenuti ad una temperatura in base alla quale, in linea con le indicazioni europee sulle prove di stabilità, le caratteristiche dei prodotti non subiscano alterazioni. Vanno, comunque, rispettate le condizioni specificate dal titolare dell'autorizzazione alla immissione in commercio, per evitare alterazioni dovute alla luce, all'umidità o alla temperatura. La temperatura ambientale va misurata e registrata periodicamente più volte durante ogni giornata. Le registrazioni della temperatura vanno controllate con regolarità e firmate da una persona espressamente incaricata, ovvero documentate con l'uso di apparecchiature a registrazione continua.

3.5 Se sono richieste specifiche condizioni di temperatura, l'area di conservazione dei medicinali va equipaggiata con apparecchi a registrazione continua. Controlli adeguati assicurano che tutta l'area di conservazione pertinente è mantenuta entro limiti di temperatura specificati.

3.6 I locali di magazzino devono essere puliti e igienicamente idonei. Misure procedurali devono essere previste contro lo spargimento dei prodotti o la rottura dei contenitori, la contaminazione di microrganismi e la contaminazione crociata.

3.7 Un sistema che assicuri la rotazione delle scorte deve essere previsto dalla persona responsabile ("primo entrato, primo uscito" o "primo entrato, primo uscito in ordine di scadenza") con controlli regolari e frequenti del corretto funzionamento del sistema. I prodotti al di là della data di scadenza devono essere separati dalle scorte di prodotti vendibili e non vanno né venduti né forniti a chiunque.

3.8 I medicinali col sigillo rotto, con la confezione danneggiata, o sospetti di possibile contaminazione devono essere ritirati dalle scorte di merce vendibile e vanno mantenuti in un'area adibita ai prodotti respinti chiaramente contrassegnata in modo che questi non possano essere venduti per errore o contaminino le altre merci.

Tali medicinali debbono essere distrutti, avuto riguardo alle leggi in materia fiscale, di smaltimento di rifiuti o di altre leggi speciali. Di tale distruzione deve essere conservata documentazione per almeno cinque anni.

4. Forniture ai clienti.

4.1 Le forniture vanno effettuate esclusivamente a grossisti o depositari autorizzati, a concessionari, a farmacie aperte al pubblico, a farmacie ospedaliere o a strutture autorizzate o abilitate a rifornirsi direttamente all'ingrosso, in conformità con le vigenti disposizioni di legge.

4.2 Tutte le forniture ai soggetti, di cui al punto precedente, devono includere un documento che riporti la data, il nome e la forma farmaceutica del medicinale, la quantità fornita, il nome e l'indirizzo del fornitore e del destinatario nonché, per le forniture fino ai grossisti ed alle strutture pubbliche e private di ricovero e cura, il numero di lotto.

4.3 In caso di emergenza, connessa con la salvaguardia della vita umana, il grossista o il depositario deve essere in grado di fornire con la massima sollecitudine i medicinali ai soggetti di cui al punto 4.1.

4.4 I medicinali vanno trasportati in modo tale che:

- a) il loro documento di identificazione non vada smarrito;
- b) non contaminino o siano contaminati da altri prodotti o materiali;
- c) siano previste misure adeguate in caso di spargimento di prodotti o rottura dei contenitori;
- d) siano al sicuro, cioè non sottoposti a calore diretto, freddo, luce, umidità o altre condizioni sfavorevoli, né all'attacco di microrganismi o di insetti.

4.5 E' vietato il trasporto promiscuo con prodotti che possano, in qualsiasi modo, rappresentare un pericolo per la sicurezza o per l'efficacia dei farmaci.

4.6 Tutti i mezzi impiegati per il trasporto dei medicinali devono essere dotati, nel vano di trasporto, di impianti idonei a garantire una temperatura alla quale, in linea con le indicazioni europee sulle prove di stabilità, le caratteristiche dei prodotti non vengano alterate. Tali mezzi devono essere provvisti anche di adeguata coibentazione, fatti salvi casi eccezionali e documentati di trasporti in situazioni di urgenza o di necessità, purché da essi non derivino rischi di deterioramento dei medicinali. I medicinali per i quali è necessaria una temperatura di conservazione controllata, così come previsto dai decreti di autorizzazione all'immissione in commercio, vanno quindi trasportati con mezzi speciali e idonei, attraverso tutti i punti della catena distributiva. A tale scopo devono essere impiegati mezzi refrigerati o confezionamenti separati in colli idonei al mantenimento della temperatura in rapporto ai tempi di consegna.

4.7 Al fine di garantirne la sicurezza e l'efficacia, i farmaci destinati alla sperimentazione clinica ed i campioni gratuiti debbono essere trasportati, fino al responsabile della somministrazione, nel rispetto delle condizioni stabilite al punto precedente, ovvero da quelle previste dai decreti di autorizzazione alla immissione in commercio, se è prevista una temperatura di conservazione controllata.

5. Restituzione.

5.1 I medicinali non difettosi restituiti devono essere tenuti separati dalle scorte dei prodotti vendibili per evitare che siano nuovamente distribuiti prima che sia stata presa una decisione sulla loro destinazione.

5.2 I medicinali restituiti al grossista, depositario o concessionario, possono essere reintegrati nelle scorte dei prodotti vendibili solo se:

- a) la merce si trova in buone condizioni nella confezione originale che non è stata aperta;
- b) è noto e dichiarato da chi la restituisce che la merce è stata conservata e maneggiata in condizioni appropriate;
- c) il periodo di validità residuo è accettabile;
- d) sono stati esaminati e identificati da una persona autorizzata. L'identificazione deve prendere in considerazione la natura del prodotto, le eventuali condizioni speciali di conservazione, e il tempo trascorso da quando il prodotto è stato distribuito. Un'attenzione speciale va prestata ai prodotti che richiedono condizioni speciali di conservazione. Se necessario, bisogna consultare il titolare dell'autorizzazione alla immissione sul mercato o una persona qualificata appartenente alla ditta che ha fabbricato il prodotto.

5.3 Si deve conservare la documentazione riguardante i prodotti restituiti. La persona responsabile deve formalmente dare il permesso affinché il prodotto sia reintegrato in magazzino. I medicinali reintegrati nelle scorte dei prodotti vendibili devono essere immagazzinati in modo tale che effettivamente i primi arrivati siano anche i primi usciti, ovvero, su valutazione della persona responsabile, i primi in scadenza siano i primi usciti.

5.4 Deve essere riportato per iscritto un piano di emergenza per la procedura di ritiro urgente e non urgente. Si deve designare una persona responsabile dell'esecuzione e del coordinamento dei ritiri dal mercato.

5.5 Vanno registrate al momento dell'esecuzione tutte le operazioni di ritiro dal mercato e la relativa documentazione deve essere a disposizione delle autorità competenti.

5.6 Per assicurare l'efficienza del piano di emergenza, il sistema di registrazione delle spedizioni deve permettere di identificare e contattare immediatamente tutti i destinatari di un medicinale. In caso di ritiro dal merca-

to, i grossisti possono decidere di informare del ritiro tutti i loro clienti oppure solo quelli che hanno ricevuto il lotto che deve essere ritirato.

5.7 La stessa disposizione si applica senza alcuna differenza alle forniture per il commercio all'ingrosso negli altri Stati dell'Unione europea o in Stati terzi.

5.8 Nel caso di ritiro dal mercato di un lotto, tutti i clienti a cui il lotto è stato distribuito (altri grossisti, farmacie aperte al pubblico, farmacie ospedaliere e altre strutture di cui al punto 4.1) vanno informati, a cura di chi ha effettuato la fornitura, con la dovuta urgenza, inclusi i clienti in altri Stati membri dell'Unione europea o in Stati terzi.

5.9 La nota di ritiro dal mercato approvata dal titolare dell'autorizzazione all'immissione sul mercato deve specificare se il ritiro deve essere effettuato anche a livello della distribuzione finale. La nota deve richiedere che i prodotti siano immediatamente ritirati dalle scorte dei prodotti vendibili e immagazzinati separatamente in un'area sicura fino al momento in cui siano rinviati secondo le istruzioni del titolare dell'autorizzazione all'immissione sul mercato.

5.10 I medicinali contraffatti rinvenuti presso la catena distributiva vanno mantenuti separati dagli altri medicinali per evitare possibili scambi. Essi devono recare in modo chiaro sull'etichetta la scritta: non vendibile, e le autorità competenti ed il titolare dell'autorizzazione all'immissione sul mercato del prodotto originale vanno informati immediatamente.

5.11 Tutte le operazioni di restituzione, di rifiuto, di ritiro dal mercato e di ricevimento dei medicinali contraffatti vanno registrate al momento in cui si verificano; la relativa documentazione deve essere a disposizione delle autorità competenti. In ogni caso va presa una decisione formale sulla destinazione di tali prodotti e la relativa decisione va documentata e registrata. Il responsabile del sistema di qualità e, se pertinente, il titolare dell'autorizzazione all'immissione sul mercato devono partecipare a questo processo decisionale.

6. Autoispezioni.

6.1 Vanno effettuate e registrate autoispezioni per controllare l'applicazione ed il rispetto delle presenti linee direttrici.

7. Informazioni fornite ad altri Stati in relazione all'attività di grossista.

7.1 I grossisti, i depositari ed i concessionari che desiderano distribuire i medicinali in altri Stati membri dell'Unione europea, devono rendere disponibile, su richiesta delle autorità competenti, tutte le informazioni relative all'autorizzazione rilasciata dalla regione competente, in particolare, la natura dell'attività di grossista, l'indirizzo dei luoghi di immagazzinamento dei medicinali, i punti di distribuzione e l'estensione della zona di distribuzione. Se necessario, le autorità competenti dello Stato membro a cui è rivolta la distribuzione, informeranno il grossista di tutti gli obblighi di servizio pubblico imposti ai grossisti che operano sul proprio territorio. Per gli Stati terzi si farà riferimento a disposizioni e procedure attualmente in vigore.

8. Sanzioni.

8.1 Si applicano le sanzioni previste dall'art. 15, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 538, nell'ipotesi di violazione delle disposizioni recate dalle presenti linee direttrici.

9. Disposizioni transitorie e finali.

9.1 I titolari di autorizzazione già rilasciata ai sensi del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 538, che abbiano necessità di adeguare propri locali o le proprie attrezzature alle prescrizioni previste nel presente decreto, ne danno comunicazione, ai fini dell'eventuale aggiornamento autorizzatorio, all'Autorità competente entro sessanta giorni dall'entrata in vigore del presente decreto, indicando contestualmente il periodo di tempo per effettuare le necessarie modifiche. Tale periodo non può essere, comunque, superiore ai sei mesi.

G.U. N. 40 DEL 18.2.2000 (fonte Guritel)

MINISTERO DELLA SANITA'

CIRCOLARE 13 gennaio 2000, n. 2

Informazioni sulla temperatura di conservazione dei prodotti medicinali.

Una linea guida comunitaria, "CPMP/QWP609/96", attualmente in uso in tutti gli Stati dell'Unione europea, definisce quanto deve essere riportato nell'etichetta di un prodotto medicinale in relazione alla temperatura ed alle modalita' di conservazione del medicinale stesso.

Tutti gli operatori, trasportatori compresi, sono tenuti al rispetto rigoroso delle condizioni di conservazione riportate in etichetta.

In accordo con tale linea guida, a cui si fa riferimento anche nel decreto ministeriale 6 luglio 1999, e' escluso l'uso dell'espressione "temperatura ambiente", mentre sono introdotte specifiche dizioni quali ed esempio:

- non conservare al di sopra di 30 °C;
- non conservare al di sopra di 25 °C;
- conservare tra 2 °C e 8 °C;
- non congelare ne' mettere in frigorifero;
- sotto zero - conservare nel freezer.

In etichetta non viene riportata alcuna indicazione sulla temperatura di conservazione quando gli studi di stabilita' accelerata hanno dimostrato che il prodotto e' stabile per sei mesi a 40 °C + o - 2 °C e a 75% + o - 5% umidita' relativa, parametri inclusi nelle escursioni osservate nelle varie zone climatiche dei Paesi dell'Unione europea.

Pertanto occasionali e temporanee permanenze di prodotti che non riportano indicazioni specifiche in etichetta, a temperatura attorno ai quaranta gradi sono compatibili con un regime di conservazione che non compromette la sicurezza o l'efficacia dei farmaci.

Tale limite massimo, poiche' si configura come una situazione estrema nelle temperature di conservazione, va comunque evitato come condizione normale, privilegiando temperature piu' basse.

Si ritiene, ferma restando la discrezionalita' affidata al responsabile del sistema di qualita', che, per una ottimizzazione gestionale, siano preferibili una conservazione e un trasporto effettuati, in modo unitario, ad una temperatura (inferiore ai 25 °C) che possa coinvolgere i farmaci con limite a +25, a +30 e quelli senza indicazione.

E' del tutto evidente che i farmaci che debbono essere conservati tra i + 2 e i + 8°C, e ancor di piu' quelli da conservare sottozero, necessitano di attrezzature specifiche ed idonee.

Infine, ai fini del sistema di qualita' rappresentato nel decreto ministeriale 6 luglio 1999, e' opportuna, in fase di distribuzione, la presenza di un sistema di rilevazione, possibilmente esterno, che permetta la verifica della temperatura sui mezzi di trasporto.

Il direttore generale
del Dipartimento valutazione
dei medicinali e farmacovigilanza
Martini