



FEDERCHIMICA

ASSOGASTECNICI

GRUPPO GAS MEDICINALI

Linea Guida

Distribuzione all'ingrosso dei Gas Medicinali

III° EDIZIONE - Giugno 2023

ASSOGASTECNICI

Associazione Nazionale Imprese gas tecnici, speciali e medicinali

20149 **Milano**, Via Giovanni da Procida 11

Tel. +39 02 34565.242

Fax +39 02 34565.458

E-mail: agt@federchimica.it

<http://assogastecnici.federchimica.it>

Codice fiscale 80036210153

Il presente documento è stato approvato dal Consiglio Direttivo del Gruppo Gas Medicinali proposto e realizzato dal Comitato Tecnico-Regolatorio

Sommario

PREMESSA	4
1. RIFERIMENTI	4
2. SOGGETTI COINVOLTI NELLA DISTRIBUZIONE DI MEDICINALI	4
2.1. Titolare AIC.....	5
2.2. Produttore	5
2.3. Depositario.....	5
2.4. Grossista	5
2.5. Concessionario alla vendita	5
2.6. Broker	6
3. AUTORIZZAZIONE ALLA DISTRIBUZIONE E AL DEPOSITO	6
3.1. Esclusioni	6
3.2. Requisiti.....	7
3.3. Domanda per l'ottenimento dell'autorizzazione.....	7
3.4. Obblighi e facoltà del titolare dell'autorizzazione	8
4. APPROVVIGIONAMENTO E DISTRIBUZIONE	9
4.1. Approvvigionamento.....	9
4.2. Distribuzione	9
4.2.1. Consegne a utenti finali per ossigenoterapia domiciliare.....	9
4.2.2. Tempi di fornitura	10
4.2.3. Forniture di emergenza	10
4.2.4. Tracciabilità del Farmaco.....	10
5. IL PERSONALE.....	12
5.1. Persona Responsabile	12
5.1.1. Requisiti	12
5.1.2. Responsabilità	12
5.2. Personale operativo.....	13
5.3. Formazione	13
6. LOCALI E APPARECCHIATURE	14
6.1. Locali.....	14
6.2. Apparecchiature	14
7. GESTIONE DEL PRODOTTO	15
7.1. Ricevimento e controllo.....	15
7.1.1. Recipienti di gas medicinale compresso o compresso liquefatto.....	15
7.1.2. Recipienti criogenici mobili.....	15
7.1.3. Recipienti vuoti	16
7.2. Distruzione di prodotti obsoleti.....	16
8. STOCCAGGIO	16

8.1.	Immagazzinamento e condizioni di stoccaggio	16
8.2.	Condizioni particolari di temperatura	16
8.3.	Condizioni igieniche	17
8.4.	Primo in scadenza/primo uscito (First Expiring / First Out – FEFO)	17
8.5.	MODALITA' DI STOCCAGGIO DELLE PRODUZIONI CONTO TERZI	17
9.	GESTIONE DELLA QUALITÀ	18
9.1.	Gestione del rischio	18
10.	DOCUMENTAZIONE	19
10.1.	Disponibilità dei documenti	19
10.2.	Procedure	19
10.3.	Archiviazione	19
10.4.	Tracciabilità del prodotto	20
11.	RECLAMI, RESTITUZIONI, SOSPETTI DI MEDICINALI FALSIFICATI E RICHIAMI DI MEDICINALI	20
11.1.	Medicinali restituiti	21
11.2.	Medicinali falsificati	21
11.3.	Piano di emergenza	22
11.4.	Richiami di medicinali	22
11.5.	Informazioni sul richiamo	22
12.	ATTIVITÀ ESTERNALIZZATE	23
13.	AUTOISPEZIONI	23
14.	TRASPORTO	23
14.1.	Trasporto promiscuo di gas medicinali	24
14.2.	Requisiti particolari dei mezzi di trasporto	24
15.	DISPOSIZIONI SPECIFICHE PER I BROKER	24

PREMESSA

Alla data di emissione del presente documento la distribuzione all'ingrosso dei gas medicinali deve avvenire nel rispetto del titolo VII del Decreto Legislativo n. 219 del 2006 e del Decreto del Ministero della Sanità 6 luglio 1999 intitolato "Approvazione delle linee direttrici in materia di buona pratica di distribuzione dei medicinali per uso umano".

L'Unione Europea ha emesso il documento (di seguito indicato come *GDP 2013*) "Guidelines of 5 November 2013 on Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use", (Official Journal of the European Union Official Journal of the European Union dell'8/03/2012).

In considerazione della suddetta pubblicazione, il presente documento intende fornire anche indicazioni sulla modalità di applicazione dei principi prescritti dalla linea guida predetta alle caratteristiche specifiche dell'attività di distribuzione all'ingrosso del farmaco "gas medicinali", integrando quanto previsto ad oggi dal Decreto del Ministero della sanità 6 luglio 1999 e dal Decreto Legislativo n. 219 del 2006. Le integrazioni sono evidenziate in *corsivo* nel presente documento.

La Linea Guida non intende fornire indicazioni o disposizioni in merito alla sicurezza sul deposito e/o trasporto dei gas medicinali, per le quali si rimanda alla normativa vigente e agli altri documenti AGT di riferimento.

1. RIFERIMENTI

- *Decreto Legislativo n. 219 del. 24.04.2006* - Attuazione della direttiva 2001/83/CE relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE.
- *Decreto Ministeriale 6.07.1999* - Approvazione delle linee direttrici in materia di buona pratica di distribuzione dei medicinali per uso umano.
- *Guidelines of 5 November 2013 on Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use*
- *Accordo Internazionale per il Trasporto Merci Pericolose su Strada (ADR)*
- *Linea guida Prodotto finito in contenitori criogenici fissi: Flusso Operativo in accordo ai dossier di AIC ed annex 6 GMP - Assogastecnici*
- *Decreto 15.07.2004* - Istituzione, presso l'Agenzia italiana del farmaco, di una banca dati centrale finalizzata a monitorare le confezioni dei medicinali all'interno del sistema distributivo.

2. SOGGETTI COINVOLTI NELLA DISTRIBUZIONE DI MEDICINALI

I soggetti coinvolti nel processo della distribuzione dei medicinali sono:

- il titolare AIC;
- il produttore autorizzato alla produzione dei medicinali;
- il depositario;
- il grossista;
- il concessionario alla vendita;
- il broker di medicinali.

2.1. Titolare AIC

Il titolare AIC è il soggetto che immette sul mercato il farmaco direttamente o attraverso strutture terze (depositari o grossisti).

2.2. Produttore

Il produttore è colui che produce il farmaco per conto del titolare AIC ed è in possesso dell'autorizzazione alla produzione rilasciata da AIFA secondo l'art 50 D.lgs 219/06. E' automaticamente autorizzato alla distribuzione dei medicinali oggetto dell'autorizzazione predetta.

2.3. Depositario

I depositari detengono e distribuiscono i medicinali ai grossisti, alle farmacie e strutture sanitarie per conto dei titolari AIC, sulla base di contratti stipulati con essi. Pertanto, i depositari non hanno la proprietà dei medicinali, proprietà che resta dei titolari AIC.

Per esercitare l'attività di depositario di cui all'art. 108 del D.Lgs. n° 219/2006 è necessario essere in possesso di un'autorizzazione rilasciata dalle regioni, province autonome ovvero dalle altre autorità competenti come previsto dall'art. 100 dello stesso Decreto Legislativo

2.4. Grossista

I grossisti, a differenza dei depositari, sono i distributori che hanno la proprietà dei medicinali che distribuiscono. Essi acquistano i medicinali dai titolari AIC e li rivendono. In particolare, i grossisti di gas medicinali non sono tenuti, ai sensi dell'Art. 105 del D.Lgs. n. 219/06, a detenere i medicinali citati al comma 1a) e 1b) del suddetto decreto

La fornitura di medicinali a domicilio dei pazienti può essere effettuata dal titolare AIC, dai depositari e dai grossisti direttamente o per conto degli ospedali, farmacie territoriali o ASL.

2.5. Concessionario alla vendita

Il concessionario alla vendita è la persona giuridica (azienda) a cui il titolare di AIC si impegna contrattualmente a cedere il proprio farmaco per la vendita su un determinato ambito territoriale. La nomina di un concessionario alla vendita richiede una notifica all'AIFA presentata da parte dei Titolari di AIC attraverso il portale dedicato, nel caso in cui il titolare dell'AIC intenda riportare nell'etichetta esterna (art. 73 comma 2 Decreto Legislativo 219/2006 e s.m.i.) il nome, l'indirizzo postale, eventuali ulteriori contatti e logo del Concessionario di vendita.

Il Titolare di AIC è tenuto altresì a notificare le eventuali modifiche di ragione sociale o sede legale del Concessionario di vendita autorizzato.

Nella comunicazione di nomina della concessione di vendita, così come in quella eventuale di revoca, devono essere riportati i seguenti dati:

- i dati anagrafici del titolare dell'AIC (concedente) e del Concessionario di vendita (Concessionario);
- i codici SIS del titolare dell'AIC e del Concessionario;
- il medicinale oggetto del contratto, identificato dal nome e dal codice dell'AIC;

- se il nome del Concessionario sarà riportato anche nel foglio illustrativo o solo nell'etichetta esterna;
- l'esatta dicitura delle informazioni che saranno riportate in etichetta ed eventualmente nel foglio illustrativo precedute da "Concessionario di vendita: <nome, indirizzo postale, altri contatti, logo>" da specificare nella cover letter;
- data di inizio e fine della validità (se stabilita) del contratto di concessione tra le parti;
- contratto di concessione firmato dai rappresentanti legali di entrambe le parti – Titolare di AIC e Concessionario di vendita

A seguito di tale notifica l'AIFA rilascia al Titolare una **presa d'atto** relativa alla nomina del concessionario, inviata tramite PEC al domicilio digitale eletto dal Titolare dell'AIC e a quello del Concessionario di vendita.

2.6. Broker

Soggetti stabiliti sul territorio nazionale registrati presso il Ministero della salute che svolgono qualsiasi attività in relazione alla vendita o all'acquisto di medicinali, ad eccezione della distribuzione all'ingrosso, che non include la detenzione e che consiste nella negoziazione da posizione indipendente e per conto di un'altra persona fisica o giuridica

3. AUTORIZZAZIONE ALLA DISTRIBUZIONE E AL DEPOSITO

La distribuzione all'ingrosso di medicinali e delle materie prime farmacologicamente attive è subordinata al possesso di un'autorizzazione rilasciata dalla Regione o dalla Provincia autonoma ovvero dalle altre Autorità competenti, individuate dalla legislazione delle Regioni o delle Province autonome (D.Lgs. 219/06, art. 100, comma 1).

A seguito dell'entrata in vigore del D.Lgs. 17/2014, che prevede l'obbligo di registrazione delle sostanze attive non sterili e non di origine biologica, dal 2018 ai fini delle attività di produzione/importazione i gas medicinali sono stati classificati in:

- principi attivi;
- eccipienti;
- medicinali

Le autorizzazioni alla distribuzione di gas medicinali vigenti non riportano in maniera esplicita la classificazione sopra evidenziata. Le stesse sono pienamente valide, in quanto i requisiti alla base della loro concessione restano invariati.

Fermo restando quanto sopra, si consiglia di esplicitare nell'istanza di autorizzazione la classificazione dei prodotti oggetto di richiesta.

È necessario specificare nell'istanza se si intende richiedere l'autorizzazione alla distribuzione, quella al deposito (rif. art.108 Dlgs 219/06) o entrambe.

3.1. Esclusioni

L'autorizzazione alla distribuzione (e al deposito) non è richiesta se l'interessato è in possesso dell'autorizzazione alla produzione, a condizione che la distribuzione all'ingrosso sia limitata ai

medicinali, comprese le materie prime farmacologicamente attive, oggetto di tale autorizzazione (D.Lgs. 219/06, art. 100 comma 3).

L'autorizzazione alla distribuzione (e al deposito) non viene espressamente richiesta per i gas presenti in Farmacopea utilizzati come eccipienti (ad esempio azoto); viceversa l'autorizzazione è richiesta per i gas medicinali preparati secondo l'articolo 5 del D.Lgs. 219/06.

L'autorizzazione alla distribuzione non è richiesta per il trasporto tramite cisterne di gas medicinali o di principi attivi presso cliente o presso centri di seconda trasformazione. Le cisterne contenenti gas medicinale o principio attivo infatti sono magazzini viaggianti di prodotto sfuso che circolano in modalità di "tentata vendita", considerando che l'operazione di "confezionamento" avviene presso il luogo in cui si trova il serbatoio di destinazione.

3.2. Requisiti

Il soggetto che intende richiedere l'autorizzazione alla distribuzione deve, ai sensi del D.Lgs 219/06 art. 101:

- disporre di locali, di installazioni e di attrezzature idonei, sufficienti a garantire una buona conservazione e una buona distribuzione dei medicinali;
- disporre di adeguato personale nonché di una Persona Responsabile, in possesso di requisiti di studio (cfr. par. 4.1) specifici, che non abbia riportato condanne penali per reati contro il patrimonio o comunque connessi al commercio di medicinali non conforme alle disposizioni del D.Lgs 219/06, né condanne penali definitive di almeno due anni per delitti non colposi;
- la Persona Responsabile deve svolgere la propria attività a carattere continuativo nella sede indicata nell'autorizzazione con un orario compatibile con le necessità derivanti dalle dimensioni dell'attività di distribuzione espletata;
- la responsabilità di più magazzini appartenenti allo stesso titolare può essere affidata a una stessa persona, purché l'attività da questa svolta in ciascun magazzino sia compatibile con quanto detto in precedenza;
- per esercitare la distribuzione all'ingrosso mediante più magazzini, dislocati in differenti Regioni, l'interessato deve ottenere distinte autorizzazioni, inoltrando domanda a ciascuna autorità competente (D.Lgs 219/06 art. 102, comma 1).

3.3. Domanda per l'ottenimento dell'autorizzazione

Occorre presentare alle autorità competenti (ad esempio Regioni, Province autonome, ASL competenti, Comuni, solitamente attraverso i servizi del portale SUAP), da parte del Legale Rappresentante, una domanda di autorizzazione alla distribuzione e/o al deposito, la quale viene rilasciata previa ispezione del magazzino. In essa occorre specificare (D.Lgs 219/06 art.103, comma 2):

- a) la sede del magazzino;
- b) le generalità della Persona Responsabile;
- c) i medicinali o il tipo di medicinali che possono essere oggetto dell'attività di distribuzione all'ingrosso e/o al deposito, 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.

Generalmente occorre produrre anche la seguente documentazione:

- accettazione dell'incarico da parte della Persona Responsabile;
- autocertificazione da parte della Persona Responsabile del possesso dei requisiti di legge (titolo di studio o pregressa esperienza come direttore tecnico di magazzino gas medicinali, cfr. par. 4.1);
- autocertificazione condanne penali e carichi penali pendenti da parte del Legale Rappresentante e Persona Responsabile;
- visura camerale aziendale;
- planimetria del magazzino con indicazione delle aree di stoccaggio
- relazione tecnica descrittiva del sito e delle attività svolte. Eventualmente la stessa può includere anche un dettaglio sull'organizzazione del magazzino/deposito (organigramma), l'elenco delle procedure incluso il piano di emergenza, l'elenco dei prodotti oggetto della richiesta ecc.

Entro novanta giorni dalla presentazione della domanda di autorizzazione, l'autorità competente comunica l'esito della stessa (D.Lgs. n. 219/06 art.103, comma 1). Se i dati forniti dall'interessato non sono sufficienti a dimostrare il rispetto delle condizioni previste per l'ottenimento dell'autorizzazione (cfr. par. 2.1), la stessa autorità può richiedere le necessarie integrazioni; in tale caso il termine di novanta giorni è sospeso fino alla presentazione dei dati complementari richiesti.

3.4. Obblighi e facoltà del titolare dell'autorizzazione

Il titolare dell'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso e/o deposito dei medicinali è tenuto a (D.Lgs n. 219/06 art.104):

- rendere i locali, le installazioni e le attrezzature accessibili in ogni momento ai soggetti incaricati di ispezionarli;
- approvvigionarsi di medicinali unicamente da persone o società che possiedono esse stesse l'autorizzazione ovvero sono esonerate dall'obbligo di possederla; tale obbligo riguarda anche le forniture provenienti da altri paesi della Comunità Europea, compatibilmente con le legislazioni ivi vigenti;
- fornire medicinali unicamente a persone, società o enti che possiedono essi stessi l'autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso di medicinali, ovvero sono autorizzati o abilitati ad altro titolo ad approvvigionarsi di medicinali (cfr. par. 3);
- possedere un piano d'emergenza che assicura l'effettiva applicazione di qualsiasi azione di ritiro dal mercato disposta dalle autorità competenti o avviata in cooperazione con il produttore o il titolare dell'AIC del medicinale in questione;
- conservare una documentazione, sotto forma di fatture (avendo cura di verificare le indicazioni vigenti sulle modalità di fatturazione), oppure sotto forma computerizzata o sotto qualsiasi altra forma idonea, che riporta, 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;
- tenere la documentazione a disposizione delle autorità competenti, ai fini di ispezione, per un periodo di almeno cinque anni;

- 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 adottate dal Ministero della Salute, assicurandone l'osservanza anche da parte di terzi;
- rispondere ai principi e alle linee guida in materia di buona pratica di distribuzione dei medicinali di cui al Decreto del Ministro della Sanità in data 6 luglio 1999;
- istituire un Sistema di Qualità che precisi le responsabilità, i processi e le misure di gestione del rischio in relazione alle proprie attività;
- In caso di ricezione di medicinali di sospetta falsificazione, informare le Autorità Competenti, e il titolare dell'AIC;
- assolvere a quanto previsto al par. 3 del presente documento.

4. APPROVVIGIONAMENTO E DISTRIBUZIONE

4.1. Approvvigionamento

Le ordinazioni devono essere indirizzate unicamente a persone o società che possiedano esse stesse l'autorizzazione alla distribuzione di gas medicinali o alla produzione (D.Lgs. n. 219/06 art.104, comma 1).

Prima dell'acquisto dei medicinali, i fornitori devono essere sottoposti a qualifica e ad approvazione relativa alla loro idoneità, competenza ed affidabilità. L'adeguatezza del fornitore deve essere monitorata nel tempo mediante verifiche periodiche (GDP 2013, cap. 5.2).

4.2. Distribuzione

Le forniture devono essere effettuate unicamente a persone, società e/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.Lgs. n. 219/06 art.104, comma 1 - DM 6 luglio 1999, cap. 4.1 - GDP 2013, cap. 5.3).

I clienti devono essere adeguatamente identificati e qualificati, ad esempio includendoli in un registro che identifichi la localizzazione e la tipologia di ogni cliente idoneo.

Per ogni cliente non ancora qualificato, deve essere presente una procedura di accettazione degli ordini (1) che preveda la verifica:

- che il cliente sia abilitato a rifornirsi direttamente all'ingrosso; tale condizione deve ritenersi verificata solo dopo ricevimento di idonea documentazione da parte del cliente (anche in forma di autocertificazione) che riporti gli estremi dell'autorizzazione;
- che il cliente sia in un ambito territoriale per il quale il magazzino è provvisto di autorizzazione regionale alla distribuzione (qualora non vi sia autorizzazione alla produzione).

4.2.1. Consegne a utenti finali per ossigenoterapia domiciliare

Le bombole e gli altri contenitori di ossigeno, ed eventualmente di altri gas medicinali, possono essere forniti direttamente al domicilio dei pazienti, alle condizioni stabilite dalle disposizioni Regionali (D.Lgs. n. 219/06 art. 100, comma 6).

Le farmacie e le ASL possono commissionare ad aziende distributrici all'ingrosso di gas medicinali la consegna della bombola o della unità base a domicilio del paziente.

In tal caso deve essere documentato che la vendita è effettuata alla farmacia o alla ASL e che il servizio di consegna è effettuato per conto delle stesse.

La documentazione che attesta la consegna al paziente deve essere verificata dalla farmacia o dalla ASL, che mantiene la responsabilità di sovrintendere tutte le operazioni.

4.2.2. Tempi di fornitura

- La fornitura alle farmacie, anche ospedaliere, o agli altri soggetti autorizzati a fornire medicinali al pubblico, dei medicinali di cui il distributore è provvisto deve avvenire con la massima sollecitudine e, comunque, entro le **dodici ore** lavorative successive alla richiesta, nell'ambito territoriale oggetto di autorizzazione (D.Lgs. n. 219/06 art. 105, comma 3).
- Il titolare dell'AIC è obbligato a fornire entro le **quarantotto ore**, su richiesta delle farmacie, anche ospedaliere, un medicinale che non è reperibile nella rete di distribuzione regionale (D.Lgs. n. 219/06 art. 105, comma 4).
- Per ogni operazione, il distributore all'ingrosso deve consegnare al destinatario un documento da cui risultano, oltre al proprio nome e indirizzo e al codice identificativo univoco assegnato dal Ministero della Salute:
 - a) la data;
 - b) la denominazione, la forma farmaceutica e il numero dell'AIC del medicinale;
 - c) il quantitativo fornito al destinatario;
 - d) il numero di lotto;
 - e) il nome e l'indirizzo del destinatario e del fornitore (D.Lgs. n. 219/06 art. 105, comma 5).

Le disposizioni predette, ad eccezione del rispetto del tempo di consegna di **dodici ore** stabilito per i grossisti circa la fornitura alle farmacie, anche ospedaliere, o agli altri soggetti autorizzati a fornire medicinali al pubblico, disciplinano, per quanto applicabili, anche l'attività di coloro che detengono per la successiva distribuzione (depositari) gas medicinali sulla base di contratti di deposito stipulati con i titolari dell'AIC dei medicinali o con loro rappresentanti (D.Lgs. n. 219/06 art. 108). I tempi di consegna da parte del depositario dei medicinali vengono definiti dal depositario dei medicinali nel contratto con il titolare AIC; specifici accordi tra titolare AIC e cliente possono inoltre stabilire tempistiche differenti per la fornitura routinaria.

I medicinali devono essere consegnati di norma durante l'orario di apertura delle strutture abilitate alla fornitura. Eventuali consegne a struttura chiusa possono avvenire a condizione che i prodotti vengano lasciati in un luogo idoneo con accesso esclusivo al personale della struttura, indicato per iscritto dal mittente al vettore, previ accordi scritti tra il mittente ed il titolare della struttura, i quali accordi devono tener conto delle modalità di corretta conservazione dei medicinali ai fini della validità di assunzione d'incarico.

4.2.3. Forniture di emergenza

Il sistema di ricevimento dell'ordine deve prevedere anche durante festività e in orario non lavorativo di fronteggiare richieste di emergenza, ad esempio mediante sistemi di trasferimento di chiamata telefonica, numeri verdi e piani di reperibilità.

Il meccanismo di reperibilità del responsabile di accettazione dell'ordine e dei trasportatori deve essere tale da garantire una tempistica che consenta poi di effettuare la consegna entro la tempistica stabilita in precedenza.

4.2.4. Tracciabilità del Farmaco

Al fine del monitoraggio delle confezioni di farmaco immesse nel canale di distribuzione il Decreto del Ministero della salute del 15 luglio 2004 ha istituito la Banca dati centrale, definendo le regole per la sua alimentazione ed il campo di applicazione, che è rappresentato da tutti i

prodotti medicinali ad uso umano immessi in commercio in Italia, disciplinati dal Decreto legislativo 219/2006 e s.m.i.

Sono quindi compresi anche l'ossigeno e gli altri gas medicinali dotati di AIC, per i quali è stabilito che:

- nel caso di Gas medicinali in contenitori mobili, le quantità devono essere espresse in numero di contenitori mobili
- nel caso di Gas medicinali in contenitori fissi, le quantità consegnate presso i contenitori fissi dovranno essere espresse in Litri, coerentemente all'unità di misura adottata nel provvedimento di autorizzazione all'immissione in commercio.

Per quanto riguarda i medicinali a carico del SSN oltre alle movimentazioni, i produttori, i distributori e i grossisti sono tenuti a trasmettere alla Banca Dati Centrale anche i corrispondenti valori economici (al lordo dell'IVA).

Tutti gli attori che partecipano al sistema di Tracciabilità del farmaco, distinti per sede territoriale (sito logistico), possono alimentare la banca dati dopo aver richiesto ed ottenuto un codice univoco identificativo.

Tale codice è attribuito a tutti i siti logistici autorizzati:

- alla produzione di medicinali;
- alla distribuzione all'ingrosso di medicinali a uso umano o a uso veterinario (inclusa la vendita diretta)
- al deposito dei medicinali per conto dei Titolari AIC
- allo smaltimento di medicinali (non applicabile al Settore Gas Medicinali che non è vincolato all'obbligo di applicazione del bollino ottico sulle confezioni)
- alla vendita al pubblico di medicinali (art. 5 del D.L. 223/2006, convertito, con modificazioni, dalla legge 248/2006 - esercizi commerciali/parafarmacie).

Il Ministero della salute aggiorna periodicamente i dati anagrafici delle farmacie e delle strutture sanitarie pubbliche e private e li rende disponibili e consultabili sul sito proprio internet. In caso di variazione, i dati anagrafici devono essere tempestivamente aggiornati.

I titolari di AIC possono avere accesso alle quantità movimentate e ai relativi valori economici registrati dai distributori e/o produttori nel sistema di Tracciabilità del farmaco.

Tramite accordi tra le parti, la trasmissione dei dati dei distributori, depositari e/o produttori può essere effettuata dal Titolare di AIC.

Sono disponibili sul sito del Ministero della Salute le Linee Guida per l'implementazione del Sistema di tracciabilità.

5. IL PERSONALE

Il personale deve essere competente ed in numero tale da garantire il corretto svolgimento delle mansioni assegnate (GDP 2013, cap. 2.1). Il numero di personale necessario dipenderà dal volume e dall'ampiezza delle attività (GDP 2013, cap. 2.3).

I compiti del personale sono specificati in appositi mansionari e i livelli di responsabilità sono definiti in un organigramma (D.Lgs. n. 219/06 art. 64, comma 2).

5.1. Persona Responsabile

5.1.1. Requisiti

Il decreto-legge del 9 febbraio 2012 n. 5, convertito con modificazioni dalla legge 4 aprile 2012, n. 35, ha disposto (con l'art 38 comma 1) la modifica dell'art 101, comma 2, del D.Lgs n. 219/06 con l'introduzione dei commi 2 bis e 2 ter, nei quali sono specificati i requisiti per lo svolgimento dell'attività di Persona Responsabile:

a) deve aver conseguito una laurea specialistica, appartenente a una delle seguenti classi:

- I. classe LM-8 Classe dei corsi di laurea magistrale in biotecnologie industriali;
- II. classe LM-9 Classe dei corsi di laurea magistrale in biotecnologie mediche, veterinarie e farmaceutiche;
- III. classe LM-21 Classe dei corsi di laurea magistrale in ingegneria chimica;

b) deve aver conseguito una laurea appartenente a una delle classi di seguito specificate, a condizione che siano stati superati gli esami di chimica farmaceutica e di legislazione farmaceutica:

- I. classe L-2 Classe dei corsi di laurea in biotecnologie;
- II. classe L-9 Classe dei corsi di laurea in ingegneria industriale;
- III. classe L-27 Classe dei corsi di laurea in scienze e tecnologie chimiche;
- IV. classe L-29 Classe dei corsi di laurea in scienze e tecnologie farmaceutiche;

La stessa legge 35 del 4 aprile 2012 precisa che il ruolo di Persona Responsabile può essere ricoperto anche da chi:

c) abbia svolto, per almeno cinque anni, anche non continuativi, successivamente all'entrata in vigore del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 538, funzioni di direttore tecnico di magazzino di distribuzione all'ingrosso o di deposito di gas medicinali.

5.1.2. Responsabilità

La Persona Responsabile garantisce il rispetto dei requisiti su cui si basa l'autorizzazione alla distribuzione. Ha autorità e responsabilità estese anche al trasporto fino al punto di distribuzione immediatamente successivo per assicurare che sia costituito e mantenuto attivo un sistema di qualità aziendale (DM Luglio 1999, cap. 1). Tale responsabilità vale anche nel caso in cui la Società autorizzata alla distribuzione si avvalga di soggetti terzi per il servizio di consegna.

La Persona Responsabile deve adempiere ai propri doveri in prima persona garantendo la costante reperibilità. È tuttavia previsto che possa delegare le proprie funzioni, ma non le proprie responsabilità (GDP 2013, cap. 2.2).

La responsabilità di più magazzini dello stesso titolare può essere affidata a una medesima persona a condizione che la stessa possa garantire lo svolgimento dei compiti a lui affidati (D.Lgs. n. 219/06 art. 101).

Il Responsabile deve conoscere ed essere in possesso di copia aggiornata di tutte le disposizioni applicabili alla distribuzione dei gas medicinali, quali:

- le linee direttrici sulla distribuzione di gas medicinali;

- la normativa riguardante:
 - il trasporto dei gas;
 - la colorazione ed etichettatura delle bombole;
 - la normativa sulla sicurezza.

La Persona Responsabile inoltre deve (GDP 2013, cap. 2.2):

- assicurare che il sistema di gestione della qualità sia attuato e mantenuto;
- gestire in modo mirato le attività autorizzate e la precisione e la qualità dei registri;
- garantire l'attuazione e la continuazione di programmi di formazione iniziale e continua;
- coordinare ed eseguire tempestivamente eventuali operazioni di richiamo dei medicinali;
- garantire che i reclami di clienti siano trattati in modo efficace;
- garantire che i fornitori e i clienti siano approvati;
- approvare eventuali attività subappaltate che possano incidere sulle GDP;
- assicurare l'attuazione periodica di ispezioni in base a un programma prestabilito e l'adozione di eventuali misure correttive;
- conservare traccia di tutte le funzioni delegate;
- decidere in merito alla destinazione finale di prodotti restituiti, respinti, richiamati o falsificati;
- autorizzare il reinserimento negli stock di vendita di medicinali restituiti.

5.2. Personale operativo

Il personale operativo impiegato deve avere capacità ed esperienza adeguata a garantire che i gas medicinali siano immagazzinati e maneggiati appropriatamente, deve essere al corrente dei principi di buona pratica di distribuzione dei gas medicinali e dei requisiti specifici del sistema di qualità per le mansioni svolte.

Il personale operativo deve essere al corrente delle istruzioni di gestione e di sicurezza specifiche relative alle mansioni affidate.

5.3. Formazione

L'attività di formazione e informazione a cura della Persona Responsabile deve essere documentata e devono essere disponibili le evidenze di tale attività formativa.

È essenziale che prima che inizi a svolgere le proprie mansioni, il personale sia sottoposto ad un attento e adeguato programma di formazione pertinente al proprio ruolo. La formazione viene rinnovata periodicamente secondo programmi predefiniti e registrati in opportuna documentazione (GDP 2013, cap. 2.3).

I documenti di registrazione devono contenere almeno:

- data;
- luogo di svolgimento del corso;
- durata del corso;
- nominativo del docente;
- nominativi dei partecipanti alla seduta di addestramento con la relativa firma di presenza
- materia trattata per ciascuna seduta di addestramento

L'addestramento deve riguardare sia gli aspetti generali, sia le mansioni specifiche affidate ad ogni dipendente.

Per l'addestramento del personale adibito alle spedizioni sono disponibili le "Linee guida dell'Associazione per la formazione e l'addestramento del personale coinvolto nel trasporto di merci pericolose su strada".

6. LOCALI E APPARECCHIATURE

È opportuno rilevare che per i gas medicinali, in relazione anche alle caratteristiche intrinseche del recipiente, non sono necessari locali chiusi di immagazzinamento, ma sono sufficienti, per i depositi di bombole, idonee aree coperte opportunamente identificate.

In ogni caso, i distributori all'ingrosso devono avere a disposizione locali, impianti ed attrezzature idonei e tali da garantire una buona conservazione e distribuzione dei medicinali (GDP 2013, cap. 3.1).

6.1. Locali

I locali adibiti al deposito di gas medicinali devono essere progettati e costruiti in modo da assicurare le condizioni idonee per la corretta conservazione dei prodotti.

Devono avere una capacità sufficiente per poter immagazzinare i prodotti in modo ordinato ed idoneo dal punto di vista della sicurezza; devono quindi essere abbondantemente aerati contro il rischio di formazione di atmosfere pericolose.

Attraverso l'utilizzo di chiara e idonea segnaletica (cartelli, strisce di vernice sul pavimento o altro) devono essere facilmente distinguibili le diverse aree di destinazione dei prodotti (es.: zona di ricevimento, zona di spedizione, area recipienti pieni, area recipienti vuoti, area non conformi).

Nelle aree adibite al deposito di medicinali deve essere consentito l'accesso al solo personale autorizzato, ciò avviene tramite l'utilizzo di opportune misure preventive. Queste prevedono sistemi di allarme antintrusione e un sistema di controllo degli accessi (GDP 2013, cap. 3.2).

6.2. Apparecchiature

Tutte le apparecchiature che incidono sullo stoccaggio e sulla distribuzione dei medicinali devono essere concepite, posizionate e mantenute ad un livello appropriato alla destinazione d'uso.

Queste apparecchiature devono essere sottoposte a continui programmi di calibrazione (definiti in funzione della valutazione del rischio) i cui risultati devono essere registrati in opportuna documentazione e conservati (DM Luglio 1999, cap. 3.1 e GDP 2013, cap. 3.3).

Le apparecchiature e i processi devono essere qualificati e/o convalidati prima di iniziarne l'uso e dopo eventuali modifiche rilevanti, ad esempio riparazione o manutenzione.

I sistemi informatizzati sono compresi tra le apparecchiature di cui sopra. Particolare attenzione bisogna rivolgere alla verifica dell'ottenimento di risultati precisi, coerenti e riproducibili.

Solo il personale autorizzato può introdurre dati all'interno del sistema.

Al fine di proteggere i dati da modifiche accidentali o non autorizzate, bisogna eseguire, ad intervalli regolari, un back-up fisico o elettronico degli stessi. I dati di back-up devono essere opportunamente conservati per un periodo non inferiore a 5 anni (GDP 2013, cap. 3.3).

7. GESTIONE DEL PRODOTTO

7.1. Ricevimento e controllo

La zona di ricevimento del prodotto deve proteggere la merce in arrivo dalle intemperie durante lo scarico, deve essere identificabile e funzionalmente individuata rispetto ai locali di immagazzinamento (GDP 2013, cap. 3.2).

All'arrivo dei gas medicinali i recipienti devono essere controllati dal personale preposto e, se ritenuti idonei, immagazzinati nelle apposite aree.

Per i gas medicinali, considerata la peculiarità della confezione in metallo, si ritiene accettabile che la zona di ricevimento possa non essere coperta a patto che venga successivamente garantito, con opportune soluzioni, il mantenimento delle condizioni di igiene, pulizia ed integrità della confezione.

È necessario verificare la corrispondenza fra i prodotti ricevuti, la presenza e la correttezza dei relativi numeri di lotto con riferimento ai documenti di trasporto.

I contenitori non conformi (es. danneggiati, privi di sigillo di garanzia, con importanti segni di ruggine, etichettatura mancante, non rispondenti a quanto ordinato etc.) devono essere separati dalle scorte di prodotto vendibile e segregati in un'apposita area, al fine di prevenirne un indebito utilizzo.

Le azioni attuate a seguito delle evidenze di cui sopra devono essere opportunamente registrate, gestite e conservate in accordo alle procedure di sistema in essere.

7.1.1. Recipienti di gas medicinale compresso o compresso liquefatto

Sui recipienti di gas medicinale compresso pieni devono essere effettuati almeno i seguenti controlli:

- ispezione visiva esterna per controllare che il recipiente e i suoi accessori siano in buone condizioni;
- controllo della pulizia del recipiente;
- controllo della presenza ed integrità del sigillo di garanzia;
- controllo dell'appropriata colorazione codificata, della presenza del dischetto di acciaio e dell'etichettatura corretta;
- controllo della presenza del numero di lotto;
- controllo presenza stampati;
- controllo della scadenza di collaudo del recipiente
- controllo della scadenza del farmaco

7.1.2. Recipienti criogenici mobili

All'arrivo dei recipienti criogenici mobili pieni si deve controllare almeno che:

- il recipiente non presenti danneggiamenti;
- il recipiente sia pulito;
- il numero di lotto sia presente;
- le etichette e gli stampati siano integri e chiaramente leggibili;
- le valvole e i sistemi di sicurezza non perdano e siano in buono stato;
- gli accessori (livello, manometro) siano in buono stato
- controllo della scadenza di collaudo del recipiente
- controllo della scadenza del farmaco

7.1.3. Recipienti vuoti

All'arrivo dei recipienti di gas medicinale compresso e dei recipienti criogenici mobili vuoti si deve almeno controllare che:

- il recipiente non presenti danneggiamenti;
- il recipiente sia in buono stato;
- gli eventuali accessori (es. livello e manometro per i recipienti criogenici) siano in buono stato.

7.2. Distruzione di prodotti obsoleti

Nell'ambito dei gas medicinali, per prodotti obsoleti si intendono: prodotti scaduti, respinti/reclamati, non conformi e comunque non commercializzabili.

Nel settore gas medicinali per "distruzione" si intende lo svuotamento del recipiente, in condizioni controllate ed in accordo alle procedure aziendali, il quale verrà riutilizzato in un successivo ciclo di riempimento dopo i necessari controlli.

I medicinali destinati alla distruzione devono essere adeguatamente identificati, stoccati separatamente.

Dal momento che i gas medicinali non sono assoggettati all'obbligo del bollino ottico e che il recipiente è riutilizzabile, la gestione del magazzino costituisce traccia sufficiente dello smaltimento.

8. STOCCAGGIO

Durante le fasi di stoccaggio, i medicinali devono essere manipolati in modo tale da evitare perdite, rotture, contaminazioni e confusione tra i prodotti.

Per i medicinali scaduti o prossimi alla scadenza (collaudo confezione o scadenza prodotto), deve essere disposto il ritiro dallo stock di vendita (fisicamente o mediante segregazione elettronica) (GDP 2013, cap. 5.5.)

8.1. Immagazzinamento e condizioni di stoccaggio

I gas medicinali non hanno bisogno di particolari condizioni di immagazzinamento a parte la cura e pulizia dei locali come già spiegato in precedenza.

È comunque obbligo conservare i recipienti al riparo per proteggerli dalle acque meteoriche e dall'esposizione diretta ai raggi solari.

I depositi devono essere in regola con le autorizzazioni di legge per i depositi di gas in bombola e/o in serbatoi in pressione.

8.2. Condizioni particolari di temperatura

In generale, non sono previsti requisiti di controllo o monitoraggio della temperatura e umidità per lo stoccaggio dei gas medicinali, salvo casi specifici previsti dal Titolare AIC per particolari tipologie di miscele contenenti gas liquefatti ed inerenti all'esposizione alle basse temperature¹

¹ si consulti al riguardo il doc EIGA "TB 44 / 22 - Environmental Control and Monitoring for Medicinal Gas Cylinders"

8.3. Condizioni igieniche

Le caratteristiche degli imballaggi dei gas medicinali (contenitori metallici ad alta, media e bassa pressione) salvaguardano la qualità dei prodotti dall'aggressione dei fattori ambientali.

È tuttavia necessario che, nei locali di immagazzinamento, vengano mantenute condizioni di igiene e pulizia adeguate al decoro dell'ambiente e alla dignità degli operatori.

In particolare, i locali:

- devono essere asciutti e sufficientemente aerati e ben illuminati;
- i pavimenti e le pareti devono essere realizzati con materiali, idonei e facilmente lavabili, e concepiti in modo da evitare l'accumulo di sporcizia;
- gli spogliatoi e i servizi igienici devono essere situati in locali diversi (non vi deve essere comunicazione diretta tra servizi e zone di immagazzinamento) da quelli in cui si svolgono le operazioni di immagazzinamento o almeno in locali non in collegamento diretto con i depositi;
- *i locali devono fornire protezione contro l'ingresso di insetti, roditori e altri animali. A tal proposito è necessario effettuare una valutazione per definire un idoneo sistema di pest-control;*
- *è vietata la presenza di alimenti, bevande e tabacco o medicinali per uso personale nelle aree di stoccaggio;*
- *Devono essere in vigore programmi di pulizia, istruzioni e registri (DM Luglio 1999, cap. 3.6 e GDP 2013, cap. 3.2).*

8.4. Primo in scadenza/primo uscito (First Expiring / First Out – FEFO)

Si consiglia che i locali adibiti all'immagazzinamento dei gas medicinali siano disposti in modo da permettere al personale di fornire ai clienti sempre il prodotto meno recente in ordine di scadenza, in modo da assicurare un corretto flusso dei prodotti e un continuo rinnovamento delle scorte in magazzino. Il medesimo risultato può essere raggiunto anche mediante l'utilizzo di appositi controlli informatici.

Le confezioni scadute: (collaudo del recipiente, scadenza valvola ove prevista o scadenza prodotto) devono essere separate dalle scorte di merce vendibile e segregate in un'apposita area adeguatamente identificata al fine di prevenirne un indebito utilizzo. In tal caso si dovrà tenere una registrazione dello smaltimento.

È fondamentale che il personale si adoperi per far funzionare il principio FEFO in modo adeguato (GDP 2013, cap. 5.5).della selezione (rif. GDP 2013, cap. 5.7).

8.5. MODALITA' DI STOCCAGGIO DELLE PRODUZIONI CONTO TERZI

I medicinali oggetto di produzioni conto terzi, che devono essere disciplinate da specifico contratto, vengono stoccati nelle aree GMP del produttore o alternativamente in apposite aree di deposito identificate presso il produttore. In quest'ultimo caso è necessario che produttore e Titolare di AIC sottoscrivano un contratto di deposito, (oppure integrino il contratto di produzione conto terzi contemplando anche l'attività di deposito). Qualora la produzione riguardi esclusivamente il medicinale oggetto di deposito, le aree GMP e di deposito possono coincidere.

Tabella 1 - requisiti stoccaggio conto terzi

SOGGETTO	CONTRATTI	AREE DI STOCCAGGIO
Produttore conto terzi	Contratto di produzione con Titolare/i AIC	Aree GMP
Depositario	Contratto di deposito	Aree di Deposito conto terzi dedicate ai prodotti depositati
Produttore conto terzi e depositario	Contratto di Produzione e Deposito (anche integrati)	Aree GMP e di Deposito conto terzi distinte
Produttore conto terzi e depositario di unico soggetto Titolare AIC e Depositante	Contratto di Produzione e Deposito (anche integrati)	Aree GMP e di Deposito conto terzi coincidenti
Distributore	Se del caso	Aree GDP

9. GESTIONE DELLA QUALITÀ

L'Articolo 104, comma 1, lettera h-bis), del D.Lgs. n. 219/2006 stabilisce che per definire le responsabilità, i processi e le misure di gestione dei rischi è necessario che i distributori all'ingrosso mantengano un sistema di gestione della qualità all'interno del quale vengano descritte le attività di distribuzione.

Tale sistema riguarda:

- *la struttura organizzativa;*
- *le procedure;*
- *i processi;*
- *le risorse;*
- *qualsiasi attività che influisca sulla qualità.*

Qualsiasi attività relativa al sistema di gestione della qualità deve essere documentata e valutata dal punto di vista dell'efficacia.

Scopo del sistema di qualità è che:

- *i medicinali siano acquistati, detenuti, forniti o esportati in modo conforme alle prescrizioni delle GDP;*
- *le responsabilità di gestione siano chiaramente definite;*
- *i prodotti siano consegnati ai destinatari previsti entro un adeguato periodo di tempo;*
- *le registrazioni siano effettuate contemporaneamente alle operazioni;*
- *le deroghe a procedure stabilite siano documentate e verificate;*
- *appropriate misure correttive e preventive (comunemente denominate CAPA) siano adottate per correggere e prevenire le devianze in linea con i principi della gestione dei rischi connessi alla qualità (GDP del 2013, cap. 1.2).*

9.1. Gestione del rischio

Lo scopo principale della gestione del rischio è la tutela del paziente tramite la valutazione, il controllo, la comunicazione e il riesame dei rischi connessi con la qualità del medicinale. La gestione del rischio può essere applicata proattivamente o in maniera retrospettiva (GDP, cap. 1.5).

Per i principi di gestione del rischio si rimanda alla linea guida ICH Q9 “Quality Risk Management”. L’approccio della gestione e valutazione del rischio può essere applicato, per esempio per la valutazione dei medicinali restituiti.

10. DOCUMENTAZIONE

La completezza della documentazione è requisito essenziale per il soddisfacimento delle prescrizioni previste ed è fondamentale per un idoneo sistema di qualità aziendale.

La documentazione deve consentire il rispetto della tracciabilità del medicinale ricevuto e distribuito.

La documentazione comprende tutte le procedure e le istruzioni scritte, i contratti, le registrazioni e i dati su carta o in formato elettronico e deve essere prodotta contemporaneamente ad ogni operazione. Deve essere redatta in modo chiaro e non ambiguo, qualsiasi modifica deve essere firmata e datata (GDP 2013, cap. 4.2).

10.1. Disponibilità dei documenti

Tutti i documenti devono essere disponibili su richiesta delle autorità competenti e conservati per un periodo predefinito di almeno 5 anni (DM Luglio 1999, cap. 1).

10.2. Procedure

Devono esistere ed essere applicate, ove pertinenti, procedure scritte per tutte le operazioni che possano influenzare la qualità dei prodotti o l’attività di distribuzione, quali ad esempio:

- ricevimento del prodotto;
- controllo delle forniture;
- immagazzinamento e rotazione delle scorte
- pulizia e manutenzione dei locali;
- sicurezza delle scorte nel magazzino (intesa come security);
- modalità di trasporto fino al punto immediatamente successivo;
- registrazioni;
- gestione dei prodotti restituiti e dei prodotti non conformi;
- piano di emergenza per richiamo prodotto.

Ogni procedura deve essere approvata, firmata e datata dalla Persona Responsabile (DM Luglio 1999, cap. 2.3) e 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 (DM Luglio 1999, cap. 2.4).

La documentazione deve essere chiara e prontamente disponibile al personale addetto.

10.3. Archiviazione

Deve essere conservata una documentazione di tutte le operazioni di entrata e di uscita dei prodotti nonché di altri fatti significativi.

Eventuali dati anomali riportati su questi documenti devono essere oggetto di indagine e risolti conservando le evidenze di tali azioni.

La documentazione può essere tenuta anche in formato elettronico o sotto qualsiasi altra forma idonea.

Nel caso di archiviazione elettronica dei dati di registrazione deve esserci un sistema che tuteli dall’eventuale perdita o cancellazione.

Le registrazioni devono essere compilate in modo completo e corretto e devono essere conservate per almeno 5 anni.

10.4. Tracciabilità del prodotto

Devono essere operativi ed aggiornati archivi che conservino una documentazione, sotto forma di fatture (1), o documento di trasporto oppure sotto forma computerizzata o sotto qualsiasi altra forma idonea, che riportino, per ogni operazione di uscita, almeno le informazioni seguenti:

- data;
- denominazione dei gas commercializzati;
- quantitativo fornito;
- numero di lotto di produzione;
- numero di AIC;
- nome ed indirizzo del mittente ;
- nome ed indirizzo del destinatario;
- codice identificativo univoco assegnato dal Ministero della Salute del mittente

Dette indicazioni devono essere riportate anche nel documento di accompagnamento della merce fornita. Tale documentazione deve essere disponibile per almeno 5 anni e conservata in locali che ne garantiscano l'integrità (DM Luglio 1999, cap. 2.4-2.5)

Deve essere chiaramente definito e descritto il criterio di tracciabilità dei lotti.

Ogni contenitore oggetto di movimentazione in entrata e in uscita deve riportare in termini chiari e univoci il numero di lotto di produzione.

Il numero di lotto riportato sul singolo contenitore deve consentire:

- la rintracciabilità attraverso l'intera catena produttiva e distributiva;
- l'eventuale ritiro del lotto distribuito secondo il piano di emergenza adottato, ritiro che può essere disposto dalle Autorità competenti o avviato su iniziativa del fabbricante.

11. RECLAMI, RESTITUZIONI, SOSPETTI DI MEDICINALI FALSIFICATI E RICHIAMI DI MEDICINALI

Tutte le operazioni di restituzione, respingimento , ritiro dal mercato e di ricevimento dei medicinali contraffatti devono essere registrate al momento in cui si verificano e deve essere analogamente documentata ogni azione decisa al riguardo (DM Luglio 1999, cap. 5.8-5.11).

Occorre distinguere tra i reclami correlati alla qualità del prodotto e quelli riguardanti le attività di distribuzione:

- *i reclami riguardanti la qualità devono essere notificati al fabbricante/titolare AIC;*
- *per i reclami che riguardano la distribuzione, occorre indagare origine e motivo di tale reclamo (GDP 2013, cap. 6.2).*

Qualsiasi reso di natura commerciale dovrà comunque essere accompagnato da un documento di trasporto in cui figurino:

1. motivazione del reso;
2. quantità del prodotto reso;
3. descrizione del prodotto reso;
4. numero di lotto;
5. riferimento al documento d'acquisto o alla fattura d'acquisto;
6. altri riferimenti fiscali obbligatori quali mittente, destinatario, luogo di destinazione, data e numero del DDT, etc.

11.1. Medicinali restituiti

Il trattamento dei medicinali restituiti deve avvenire in funzione del rischio, delle caratteristiche del prodotto, delle disposizioni di stoccaggio e dei tempi trascorsi dalla spedizione del medicinale stesso.

Qualora questi prodotti vengano reinseriti nello stock destinato alla vendita occorre sempre garantire il rispetto del sistema FEFO ("first expired, first out").

I prodotti rubati e poi recuperati non possono essere reinseriti nello stock destinato alla vendita (GDP 2013 cap. 6.3).

L'azienda deve possedere delle procedure interne scritte inerenti alla gestione dei prodotti non difettosi restituiti.

I prodotti non difettosi restituiti devono essere chiaramente identificati e immagazzinati in apposite aree per evitare l'immissione nel ciclo di distribuzione prima che venga presa una decisione circa il loro trattamento.

I prodotti potranno essere reintegrati nei vendibili solo dopo essere stati esaminati dalla Persona Responsabile, che abbia controllato ad esempio:

- sigillo di garanzia;
- stato di pulizia;
- scadenza di collaudo del recipiente;
- scadenza del prodotto;
- corretta etichettatura di sicurezza/trasporto;
- numero di lotto;
- idoneità degli stampati.

È inoltre opportuno richiedere una dichiarazione dal cliente attestante che la merce è stata conservata e maneggiata in maniera appropriata nel rispetto delle norme di buona conservazione dei prodotti.

Il permesso di reintegro in magazzino deve essere in ogni caso sottoscritto dalla Persona Responsabile.

Tutta la documentazione relativa alla tracciabilità dei prodotti restituiti e reimmessi in commercio dovrà essere conservata per un periodo predefinito, almeno 5 anni.

Nel caso di gas medicinali in bulk presso il cliente per il quale si renda necessario il reso (con passaggio di proprietà in favore del produttore/titolare AIC), per subentro di fornitore o per altre ragioni (ad es. sostituzione del serbatoio), la quantità residua presente nel contenitore deve essere opportunamente trattata, tramite vent o declassamento a prodotto per uso industriale.

11.2. Medicinali falsificati

Il distributore all'ingrosso ha il compito di garantire il mantenimento dell'identità del medicinale durante la fase di distribuzione, fase che esegue conformemente a quanto riportato sull'etichetta del medicinale stesso. Tra le responsabilità del distributore all'ingrosso rientra anche la supervisione sul rischio di ingresso di medicinali falsificati nella filiera farmaceutica legale (GDP 2013, cap. 5.1).

Qualsiasi attività relativa al trattamento di medicinali falsificati deve essere documentata e le registrazioni conservate. I medicinali falsificati, una volta individuati, devono essere isolati ed immagazzinati in luoghi appositi (GDP 2013, cap. 6.4).

Nel caso in cui vengano identificati in commercio medicinali falsificati, devono essere immediatamente informati sia le Autorità competenti che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (art. 104, comma 1, lettera h-ter) del D.Lgs. n. 219/2006) .

Riguardo la normativa inerente alla contraffazione, i gas medicinali sono inseriti nella lista bianca dei farmaci su ricetta medica esentati dalle caratteristiche di sicurezza ("safety features") imposte dalle nuove misure di sicurezza europee (rif. Reg. Delegato (UE) 2016/161).

11.3. Piano di emergenza

L'azienda deve possedere un piano di emergenza efficiente e scritto per il richiamo e il ritiro dei prodotti dal mercato sia urgente che non urgente.

Tale piano deve garantire, attraverso il sistema di distribuzione, il contatto immediato con tutti i destinatari a cui è stato distribuito il medicinale da richiamare, cioè fino a chi detiene il medicinale per la successiva vendita, dispensazione o somministrazione (es. farmacia, struttura ospedaliera, medico specialista, etc.).

L'efficacia delle modalità di richiamo deve essere periodicamente verificata, almeno una volta l'anno, inoltre il richiamo deve poter essere avviato in tempi brevi.

L'azienda deve identificare la persona che si occupi della gestione e del coordinamento relativi al ritiro del prodotto dal mercato.

Tale persona può coincidere con la Persona Responsabile (DM Luglio 1999, cap. 5.3 e *GDP 2013, cap.6.5*).

11.4. Richiami di medicinali

Deve essere conservata tutta la documentazione inerente alle operazioni di richiamo dal mercato in modo che tutte le operazioni effettuate siano a disposizione delle autorità competenti (DM Luglio 1999, cap. 5.5-5.6).

Tale documentazione deve contenere informazioni dettagliate su distributori e sui clienti che ricevono forniture dirette e deve essere facilmente accessibile ai responsabili per il richiamo.

*Deve inoltre essere registrato lo stato di avanzamento del richiamo, al termine del quale deve essere redatta una relazione finale (*GDP 2013, cap.6.5*).*

11.5. Informazioni sul richiamo

Il sistema di registrazione delle spedizioni deve garantire la tracciabilità del prodotto e le modalità che l'azienda intende seguire qualora debba procedere al richiamo del prodotto.

Tale azione deve essere prevista sia per il territorio nazionale che per quello della comunità europea nonché per stati terzi.

Il richiamo del prodotto potrà interessare l'intera produzione del gas medicinale o un singolo o più lotti.

L'azienda dovrà designare la Persona Responsabile e le modalità per informare la clientela in relazione alle motivazioni che determinano il richiamo del prodotto compresa l'eventuale azione sull'utente finale (paziente).

La procedura di richiamo del prodotto dovrà prevedere l'immediato accantonamento in area appositamente identificata evitando qualsiasi possibilità di utilizzo.

12. ATTIVITÀ ESTERNALIZZATE

Le attività esternalizzate devono essere regolamentate da un accordo scritto tra il committente e il contraente, all'interno del quale siano chiariti gli obblighi delle parti.

Il committente ha la responsabilità di verificare l'adeguatezza del contraente nell'eseguire le attività commissionate nel rispetto delle GDP. Tale verifica deve essere svolta prima dell'inizio delle attività esternalizzate, nei casi i cui vengano applicate modifiche alle attività e con cadenza periodica (valutata in base al rischio e al tipo di attività).

Obblighi del contraente sono quelli di:

- *disporre di locali, attrezzature, personale e procedure adeguate alle prestazioni richieste dal committente;*
- *comunicare al committente qualsiasi informazione che influisca sulla qualità dei prodotti;*
- *informare il committente dell'eventuale decisione di subappaltare le proprie attività ad un terzo e attenderne l'approvazione (GDP 2013, cap. 7).*

13. AUTOISPEZIONI

Le Autoispezioni hanno lo scopo di verificare il rispetto delle GDP e l'eventuale introduzione di misure correttive.

L'azienda deve prevedere e individuare le modalità per procedere alle autoispezioni stabilendo la frequenza minima (esempio annuale) nonché le modalità di qualifica delle persone autorizzate ed incaricate.

Le Autoispezioni possono essere effettuate anche da parte della Persona Responsabile o persona da questi delegata.

Tale attività potrà essere inserita nell'attività di audit interno del sistema qualità aziendale e parimenti documentata.

La documentazione relativa alle Autoispezioni comprensiva delle anomalie riscontrate e delle azioni correttive intraprese dovrà essere conservata (DM Luglio 1999, cap. 6 e GDP, del 2013, cap. 8.1).

14. TRASPORTO

Il trasporto dei medicinali è sotto la responsabilità del distributore all'ingrosso, il quale deve assicurare la protezione dei prodotti da rotture, sofisticazioni e furti.

Tra le responsabilità del distributore all'ingrosso, relativamente al trasporto, c'è anche il mantenimento delle condizioni di stoccaggio, il monitoraggio della manutenzione di tutti i veicoli, delle apparecchiature e delle operazioni di pulizia e sicurezza (GDP 2013, cap. 9.1-9.2).

I gas medicinali devono essere trasportati in modo tale che (DM Luglio 1999, cap. 4.4).

- non venga smarrito il documento di accompagnamento della merce;
- non contaminino o siano contaminati da altri prodotti o materiali;
- siano previste misure adeguate in caso di spargimento di prodotti o rottura dei contenitori;
- sia presente una adeguata ventilazione;
- non siano sottoposti ad intemperie e raggi diretti del sole.

Il trasporto di bombole e/o contenitori criogenici può avvenire tanto con mezzi propri che di terzi; in ogni caso l'azienda deve assicurare la disponibilità di un numero di trasportatori e mezzi congruo con il numero di contratti di fornitura e con la dimensione dei clienti, anche in relazione alla dichiarazione espressa nella domanda inoltrata alla regione.

Al fine di garantire in modo continuativo l'erogazione del servizio, i mezzi di trasporto adibiti al servizio devono essere in regola con le vigenti norme per la circolazione dei veicoli e per il trasporto di merci pericolose e ne deve essere assicurata la corretta manutenzione.

Devono essere a tal fine presenti registri, piani e metodi di controllo che assicurino per ogni automezzo il rispetto delle scadenze di validità di revisioni, assicurazioni, tasse, dotazioni di sicurezza, scadenze delle manutenzioni in funzione dei chilometraggi percorsi.

Gli automezzi devono essere tali da garantire la corretta protezione da urti delle bombole e dei recipienti criogenici durante il trasporto e devono presentarsi puliti.

Inoltre, deve essere rispettata la normativa sul trasporto di merci pericolose ADR. Ogni automezzo in uscita dal deposito deve essere dotato di documento di trasporto conforme alla normativa ADR nell'edizione in vigore.

Si ricorda che i recipienti per i gas compressi o liquefatti dopo la scadenza del collaudo possono essere trasportati solo verso il centro di collaudo, compreso ogni trasporto intermedio.

14.1. Trasporto promiscuo di gas medicinali

Il trasporto viene effettuato in conformità alla Normativa vigente (ADR).

In riferimento al trasporto di bombole e contenitori, essendo i recipienti in pressione, non si identificano rischi di contaminazione crociata.

Si faccia riferimento al documento AGT "Allestimento e gestione dei veicoli per la fornitura di ossigeno medicinale nell'ambito dell'assistenza domiciliare". Permane in ogni caso essenziale l'osservanza della normativa ADR.

14.2. Requisiti particolari dei mezzi di trasporto

Se non diversamente indicati negli stampati, non sono definite particolari condizioni di temperatura per il trasporto dei gas medicinali. Una diretta esposizione ai raggi del sole deve essere evitata per ridurre il rischio di sovrappressioni nelle bombole, ma soprattutto per evitare l'evaporazione di prodotto all'interno di dewar unità base di ossigenoterapia. In ogni caso, il tempo di stazionamento dei prodotti a bordo dei mezzi di trasporto deve essere ridotto al minimo necessario.

15. DISPOSIZIONI SPECIFICHE PER I BROKER

L'art. 1, lettera r-bis) del D.Lgs. n. 219/2006) definisce brokeraggio di medicinali: "qualsiasi attività in relazione alla vendita o all'acquisto di medicinali, ad eccezione della distribuzione all'ingrosso, che non include la detenzione e che consiste nella negoziazione da posizione indipendente e per conto di un'altra persona fisica o giuridica;".

I broker di medicinali dispongono di un indirizzo permanente e di recapiti nell'Unione europea, onde garantire l'accurata identificazione, localizzazione, comunicazione e supervisione delle loro attività da parte del Ministero della salute e delle autorità competenti degli altri Stati membri (Art. 112-ter., comma 2 del D.Lgs. n. 219/2006). I soggetti stabiliti sul territorio nazionale possono svolgere attività di brokeraggio di medicinali soltanto se registrati presso il Ministero della salute. Tali soggetti forniscono il loro nome, la loro ragione sociale e il loro indirizzo permanente ai fini della registrazione e notificano tempestivamente al Ministero della salute eventuali variazioni degli stessi (Art. 112-ter., comma 4 del D.Lgs. n. 219/2006).

I broker di medicinali garantiscono che i medicinali oggetto di brokeraggio siano coperti da una AIC rilasciata ai sensi del regolamento (CE) n. 726/2004 oppure dall'AIFA ((Art. 112-ter., comma 1 del D.Lgs. n. 219/2006).

i broker sono soggetti alle norme del D.Lgs. n. 219/2006 (art 104, comma 1, lettere d)-h-ter)) che viene applicato ai distributori all'ingrosso, ad esclusione delle norme relative a locali, apparecchiature e installazioni (in quanto non svolgono attività di acquisto, distribuzione e detenzione di medicinali);

- *al fine di svolgere le proprie attività i broker hanno il compito di stabilire un sistema di qualità grazie al quale vengono definite le responsabilità, i processi e la gestione dei rischi (questo sistema di qualità deve essere registrato, approvato e periodicamente aggiornato) (GDP 2013, cap. 10.1)*