



Ministero della Sanità

DIPARTIMENTO PER LA VALUTAZIONE DEI MEDICINALI
E LA FARMACOVIGILANZA

13/01/2000

CIRCOLARE 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 modalità 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 D.M. 6/7/99, è 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 né mettere in frigorifero
- sotto zero- conservare nel freezer
-

In etichetta non viene riportata alcuna indicazione sulla temperatura di conservazione quando gli studi di stabilità accelerata hanno dimostrato che il prodotto è stabile per sei mesi a 40°C + o - 2°C e a 75% + o - 5% umidità 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, poiché si configura come una situazione estrema nelle temperature di conservazione, va comunque evitato come condizione normale, privilegiando temperature più basse.

Si ritiene, ferma restando la discrezionalità affidata al responsabile del sistema di qualità, 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 più quelli da conservare sottozero, necessitano di attrezzature specifiche ed idonee.

Infine, ai fini del sistema di qualità rappresentato nel D.M. 6/7/1999, è 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
Dott. Nello Martini



Ministero della Sanità

Dipartimento per la Valutazione dei Medicinali e la Farmacovigilanza

Decreto 6 luglio 1999

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

IL MINISTRO DELLA SANITA'

VISTO il decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 538 emanato in attuazione della direttiva 92/25/CEE relativa alla distribuzione all'ingrosso dei medicinali per uso umano;

VISTO in particolare l'articolo 12, comma 1, del citato decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 538 che prevede che 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;

VISTE le linee guida in materia di buona pratica di distribuzione dei medicinali 94/C63/03 emanate dalla commissione delle Comunità europee;

VISTA la linea-guida CPMP/QWP ("Committee for proprietary medicinal product/Quality working party")/609/96, relativa alla

dichiarazione da riportare in etichetta sulle condizioni di conservazione legate agli studi di stabilità dei prodotti medicinali;

VISTO il parere espresso dalla Commissione unica del farmaco in data 13 gennaio 1999;

VISTO il parere espresso dal Consiglio superiore di sanità in data 1 marzo 1999;

DECRETA

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.

IL MINISTRO: BINDI

Roma, 6 luglio 1999

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'articolo 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

1

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'articolo 6, comma 1, lettera e) del Decreto Legislativo 538/92. 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 della 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 della autorizzazione all'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 mercato, 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 alla 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'articolo 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 i 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.