

II

*(Comunicazioni)*COMUNICAZIONI PROVENIENTI DALLE ISTITUZIONI, DAGLI ORGANI E
DAGLI ORGANISMI DELL'UNIONE EUROPEA

COMMISSIONE EUROPEA

Linee guida

del 5 novembre 2013

sulle buone pratiche di distribuzione dei medicinali per uso umano

(Testo rilevante ai fini del SEE)

(2013/C 343/01)

INTRODUZIONE

Le presenti linee guida sono basate sull'articolo 84 e sull'articolo 85 *ter*, paragrafo 3, della direttiva 2001/83/CE ⁽¹⁾.

La Commissione ha pubblicato nel 1994 le linee guida dell'UE in materia di buona pratica di distribuzione dei medicinali per uso umano (BPD) ⁽²⁾. Linee guida riviste sono state pubblicate nel marzo del 2013 ⁽³⁾ per tenere conto dei recenti progressi nelle pratiche di stoccaggio e distribuzione appropriati dei medicinali in seno all'Unione europea, nonché delle nuove disposizioni introdotte dalla direttiva 2011/62/UE ⁽⁴⁾.

La presente versione corregge gli errori materiali individuati ai punti 5.5 e 6.3 delle linee guida riviste e fornisce altresì ulteriori spiegazioni in merito alla logica seguita per la revisione e alla data di applicazione.

Le presenti linee guida sostituiscono le linee guida sulle BPD pubblicate nel marzo 2013.

La distribuzione all'ingrosso dei medicinali è un'attività importante nella gestione integrata dell'approvvigionamento. Oggi la

rete distributiva dei medicinali è sempre più complessa e coinvolge molti operatori. Le presenti linee guida stabiliscono strumenti adeguati per assistere i distributori all'ingrosso nell'esercizio delle loro attività e impedire l'immissione nella catena di fornitura legale di medicinali falsificati. Il rispetto delle linee guida garantirà il controllo della catena di distribuzione e di conseguenza manterrà la qualità e l'integrità dei medicinali.

Secondo l'articolo 1, punto 17, della direttiva 2001/83/CE, la distribuzione all'ingrosso di medicinali riguarda «qualsiasi attività consistente nel procurarsi, detenere, fornire o esportare medicinali, salvo la fornitura di medicinali al pubblico; queste attività sono svolte con fabbricanti o loro depositari, con importatori, altri distributori all'ingrosso o con i farmacisti e le persone autorizzate, nello Stato membro interessato, a fornire medicinali al pubblico».

Qualsiasi persona che agisca in qualità di distributore all'ingrosso deve essere in possesso di un'autorizzazione di distribuzione all'ingrosso. L'articolo 80, lettera g), della direttiva 2001/83/CE stabilisce che i distributori devono rispettare i principi e le linee guida sulle BPD.

Il possesso dell'autorizzazione di fabbricazione comprende l'autorizzazione a distribuire i medicinali contemplati dall'autorizzazione. I fabbricanti che esercitano attività di distribuzione dei propri prodotti devono pertanto soddisfare le BPD.

La definizione di distribuzione all'ingrosso non dipende dal fatto che il distributore sia stabilito o operi in particolari aree doganali, quali zone franche e depositi franchi. Tutti gli obblighi connessi alle attività di distribuzione all'ingrosso (ad esempio, esportazione, detenzione o fornitura) si applicano anche a tali

⁽¹⁾ Direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano, GU L 311 del 28.11.2001, pag. 67.

⁽²⁾ Linee guida in materia di buona pratica di distribuzione dei medicinali per uso umano, GU C 63 dell'1.3.1994, pag. 4.

⁽³⁾ Linee guida del 7 marzo 2013 sulle buone pratiche di distribuzione dei medicinali per uso umano, GU C 68 dell'8.3.2013, pag. 1.

⁽⁴⁾ Direttiva 2011/62/UE del Parlamento europeo e del Consiglio che modifica la direttiva 2001/83/CE al fine di impedire l'ingresso di medicinali falsificati nella catena di fornitura legale, GU L 174 dell'1.7.2011, pag. 74.

distributori. Anche altri soggetti interessati alla distribuzione di medicinali devono rispettare le sezioni pertinenti delle linee guida.

Altri soggetti come i broker possono intervenire nella catena di distribuzione dei medicinali. Conformemente all'articolo 85 *ter* della direttiva 2001/83/CE, i broker di medicinali sono soggetti a talune prescrizioni applicabili ai distributori all'ingrosso, nonché alle disposizioni specifiche relative al brokeraggio di medicinali.

CAPITOLO 1 — GESTIONE DELLA QUALITÀ

1.1. Principi

I distributori all'ingrosso devono mantenere un sistema di qualità che precisi le responsabilità, i processi e le misure di gestione dei rischi in relazione alle loro attività ⁽¹⁾. Tutte le attività di distribuzione devono essere chiaramente definite e sistematicamente riviste. Tutte le fasi critiche dei processi di distribuzione e i cambiamenti significativi devono essere giustificati e, se del caso, convalidati. Il sistema di qualità è materia di cui è responsabile la direzione dell'organizzazione e richiede la leadership e la partecipazione attiva di quest'ultima, nonché l'impegno del personale.

1.2. Sistema di qualità

Il sistema di gestione della qualità deve comprendere la struttura organizzativa, le procedure, i processi e le risorse, nonché le attività necessarie per garantire la fiducia che il prodotto consegnato mantenga la sua qualità e integrità e rimanga all'interno della filiera farmaceutica legale durante il magazzino e/o il trasporto.

Il sistema di qualità deve essere completamente documentato e la sua efficacia deve essere monitorata. Tutte le attività relative al sistema di qualità devono essere definite e documentate. È necessario redigere un manuale di qualità o una documentazione equivalente.

La direzione deve designare un responsabile di cui siano chiaramente definite l'autorità e la responsabilità atte a garantire l'attuazione e la manutenzione di un sistema di qualità.

La direzione del distributore deve assicurare che tutte le parti del sistema di qualità siano adeguatamente provviste di personale competente, nonché di locali, apparecchiature e impianti idonei e sufficienti.

Le dimensioni, la struttura e la complessità delle attività del distributore devono essere prese in considerazione in sede di elaborazione o di modifica del sistema di qualità.

Deve essere predisposto un sistema di controllo delle modifiche. Tale sistema deve comprendere i principi di gestione dei rischi relativi alla qualità ed essere proporzionato ed efficace.

Il sistema di qualità deve garantire che:

- i) i medicinali siano acquistati, detenuti, forniti o esportati in modo conforme alle prescrizioni delle BPD;

- ii) le responsabilità di gestione siano chiaramente definite;
- iii) i prodotti siano consegnati ai destinatari previsti entro un congruo periodo di tempo;
- iv) le registrazioni siano effettuate contemporaneamente alle operazioni;
- v) le deviazioni da procedure stabilite siano documentate e verificate;
- vi) appropriate misure correttive e preventive (comunemente denominate CAPA) siano adottate per correggere e prevenire le deviazioni in linea con i principi della gestione dei rischi connessi alla qualità.

1.3. Gestione delle attività esternalizzate

Il sistema di qualità va esteso al controllo e alla verifica di eventuali attività esternalizzate relative all'acquisto, alla detenzione, alla fornitura o all'esportazione di medicinali. Questi processi devono includere la gestione dei rischi attinenti alla qualità e comprendere:

- i) la valutazione dell'adeguatezza e della competenza del contraente per svolgere l'attività e il controllo delle autorizzazioni, se del caso;
- ii) la definizione delle responsabilità e dei processi di comunicazione per le attività connesse alla qualità delle parti interessate;
- iii) il monitoraggio e la verifica delle prestazioni del contraente e la periodica individuazione e attuazione degli eventuali miglioramenti necessari.

1.4. Verifica e monitoraggio

La direzione deve disporre di un processo formale per la verifica periodica del sistema di qualità. La verifica deve prevedere:

- i) la misurazione del raggiungimento degli obiettivi del sistema di qualità;
- ii) la valutazione degli indicatori di performance che possono essere utilizzati per valutare l'efficacia dei processi all'interno del sistema di qualità, come reclami, deviazioni, CAPA, modifiche dei processi; *feedback* sulle attività esternalizzate; processi di autovalutazione comprese le valutazioni e gli audit dei rischi e le valutazioni esterne quali ispezioni, risultanze e audit dei clienti;
- iii) i regolamenti, gli orientamenti e le questioni emergenti, relativi alla qualità che possano influenzare il sistema di gestione della qualità;
- iv) le innovazioni che potrebbero migliorare il sistema di qualità;
- v) le variazioni del contesto in cui operano le imprese e degli obiettivi.

⁽¹⁾ Articolo 80, lettera h), della direttiva 2001/83/CE.

I risultati di ogni riesame del sistema di qualità devono essere documentati in maniera tempestiva e comunicati in modo efficace a livello interno.

1.5. Gestione dei rischi attinenti alla qualità

La gestione dei rischi attinenti alla qualità è un processo sistematico per la valutazione, il controllo, la comunicazione e la verifica dei rischi per la qualità dei medicinali. Essa può essere applicata sia proattivamente che a posteriori.

Tale gestione dei rischi deve garantire che la valutazione dei rischi attinenti alla qualità sia basata su conoscenze scientifiche e sull'esperienza relativa al processo e sia in ultima analisi collegata alla protezione del paziente. Il livello di impegno, la formalità e la documentazione del processo devono essere commisurati al livello di rischio. Esempi dei processi e delle applicazioni di sistemi di gestione dei rischi per la qualità sono disponibili nella linea guida Q9 della Conferenza internazionale sull'armonizzazione (CIA).

CAPITOLO 2 — PERSONALE

2.1. Principi

La corretta distribuzione dei medicinali dipende dalle persone. Di conseguenza è necessario disporre di personale competente in numero sufficiente per svolgere tutti i compiti per i quali il distributore all'ingrosso è responsabile. Il personale deve comprendere chiaramente le proprie responsabilità individuali e tali responsabilità devono essere documentate in un registro.

2.2. Responsabile

Il distributore all'ingrosso deve designare una persona in qualità di responsabile. Il responsabile deve disporre delle qualifiche e soddisfare tutte le condizioni previste dalla legislazione dello Stato membro interessato ⁽¹⁾. La laurea in farmacia è auspicabile. Il responsabile deve essere in possesso delle competenze e dell'esperienza necessarie, nonché delle conoscenze e di una formazione in materia di BPD.

Il responsabile deve adempiere alle proprie responsabilità personalmente e deve essere costantemente reperibile. Il responsabile può delegare le proprie funzioni ma non le sue responsabilità.

La descrizione scritta delle mansioni del responsabile deve definire il suo potere di prendere decisioni in merito alle proprie responsabilità. Il distributore all'ingrosso deve fornire al responsabile la specifica autorità, le risorse e la responsabilità necessarie per adempiere ai suoi compiti.

Il responsabile deve esercitare le proprie funzioni in modo da garantire che il distributore all'ingrosso possa dimostrare la sua ottemperanza alle BPD e l'adempimento degli obblighi di servizio pubblico.

Le responsabilità del responsabile includono:

- i) assicurare che sia attuato e mantenuto un sistema di gestione della qualità;

⁽¹⁾ Articolo 79, lettera b), della direttiva 2001/83/CE.

- ii) gestire in modo mirato le attività autorizzate e curare la precisione e la qualità dei registri;
- iii) garantire l'attuazione e la continuità di programmi di formazione iniziale e continua;
- iv) coordinare ed eseguire tempestivamente eventuali operazioni di richiamo dei medicinali;
- v) garantire che i reclami pertinenti dei clienti siano trattati in modo efficace;
- vi) garantire che i fornitori e i clienti siano autorizzati;
- vii) approvare eventuali attività subappaltate che possano incidere sulle BPD;
- viii) assicurare l'attuazione periodica di autoispezioni in base a un programma prestabilito e l'adozione delle necessarie misure correttive;
- ix) conservare traccia di tutte le funzioni delegate;
- x) decidere in merito alla destinazione finale di prodotti restituiti, respinti, richiamati o falsificati;
- xi) autorizzare il reinserimento dei medicinali restituiti negli stock destinati alla vendita;
- xii) garantire il rispetto di eventuali requisiti supplementari imposti su determinati prodotti dalla legislazione nazionale ⁽²⁾.

2.3. Altro personale

Personale competente in numero sufficiente deve essere coinvolto in tutte le fasi dell'attività di distribuzione all'ingrosso dei medicinali. Il numero di addetti necessari dipenderà dal volume e dall'ampiezza delle attività.

La struttura organizzativa del distributore all'ingrosso deve essere definita in un organigramma. Il ruolo, le responsabilità e le correlazioni di tutto il personale devono essere chiaramente indicati.

Il ruolo e le responsabilità dei dipendenti che lavorano in posizioni chiave devono essere stabiliti in descrizioni scritte delle mansioni, unitamente alle eventuali disposizioni in materia di supplenza.

2.4. Formazione

Tutto il personale coinvolto nelle attività di distribuzione all'ingrosso deve essere formato sulle prescrizioni delle BPD. Deve avere le competenze e l'esperienza necessarie prima di iniziare a svolgere le proprie mansioni.

⁽²⁾ Articolo 83 della direttiva 2001/83/CE.

Il personale deve ricevere una formazione iniziale e continua pertinente per il suo ruolo, sulla base di procedure scritte e in conformità a un programma scritto di formazione. Il responsabile deve inoltre mantenere la competenza del personale in materia di BPD mediante formazioni periodiche.

Inoltre, la formazione deve coprire anche aspetti relativi all'identificazione dei prodotti e alle disposizioni per evitare l'immissione nella filiera farmaceutica legale di medicinali falsificati.

Il personale che entra in contatto con prodotti che richiedono condizioni di manipolazione più rigorose deve ricevere una formazione specifica. Esempi di tali prodotti comprendono i prodotti pericolosi, i materiali radioattivi, i prodotti che comportano rischi particolari di abuso (comprese le sostanze narcotiche e psicotrope), e prodotti termosensibili.

Deve essere mantenuto un registro di tutte le formazioni e occorre valutare e documentare periodicamente l'efficacia delle formazioni.

2.5. Igiene

Devono essere stabilite e rispettate procedure appropriate di igiene del personale pertinenti per le attività da eseguire. Tali procedure devono tenere conto della salute, dell'igiene e dell'abbigliamento.

CAPITOLO 3 — LOCALI E ATTREZZATURE

3.1. Principi

I distributori all'ingrosso devono disporre di locali, impianti e apparecchiature idonei e sufficienti allo scopo di garantire una buona conservazione e distribuzione dei medicinali⁽¹⁾. In particolare, i locali devono essere puliti, asciutti e mantenuti entro limiti di temperatura accettabili.

3.2. Locali

I locali devono essere progettati o adattati al fine di garantire il mantenimento delle condizioni di stoccaggio necessarie. Essi devono essere sicuri, strutturalmente sani e di capacità sufficiente per consentire lo stoccaggio e la manipolazione sicuri dei medicinali. Vanno previste aree di stoccaggio con illuminazione sufficiente a consentire la corretta esecuzione di tutte le operazioni in condizioni di sicurezza.

Se i locali non sono direttamente gestiti dal distributore all'ingrosso, deve esistere un contratto. I locali oggetto di contratto devono essere coperti da una distinta autorizzazione di distribuzione all'ingrosso.

I medicinali devono essere conservati in zone separate, chiaramente contrassegnate e accessibili unicamente al personale autorizzato. Qualsiasi sistema che sostituisca la separazione fisica,

quali la separazione elettronica basata su un sistema informatizzato, deve fornire una sicurezza equivalente ed essere convalidato.

I prodotti in attesa di una decisione sulla loro destinazione o i prodotti che sono stati rimossi dagli stock destinati alla vendita devono essere separati fisicamente o mediante un sistema elettronico equivalente. Sono compresi, ad esempio, i prodotti sospettati di essere falsificati e quelli restituiti. Anche i medicinali ricevuti da un paese terzo ma non destinati al mercato dell'Unione devono essere fisicamente separati. I medicinali falsificati, i prodotti scaduti, i prodotti richiamati o respinti dalla catena di fornitura devono essere immediatamente separati fisicamente e immagazzinati in un luogo apposito, lontano da tutti gli altri medicinali. In queste zone deve essere applicato un grado adeguato di sicurezza per garantire che tali articoli rimangano separati dagli stock destinati alla vendita. Tali zone devono essere chiaramente identificate.

Particolare attenzione deve essere dedicata all'immagazzinamento dei prodotti cui si applicano istruzioni specifiche di manipolazione conformemente alla normativa nazionale. Potrebbero essere necessarie condizioni particolari di stoccaggio (e autorizzazioni speciali) per tali prodotti (ad esempio, sostanze narcotiche e psicotrope).

I materiali radioattivi e gli altri prodotti pericolosi, nonché i prodotti che presentano particolari rischi di incendio o di esplosione (ad esempio i gas medicinali, i combustibili, i liquidi e i solidi infiammabili), devono essere immagazzinati in una o più zone dedicate conformemente alla legislazione nazionale e nel rispetto delle appropriate misure di sicurezza.

Le zone di ricevimento e di spedizione devono proteggere i prodotti dalle condizioni meteorologiche. È opportuno che vi sia un'adeguata separazione tra la zona di ricevimento, la zona di spedizione e la zona di stoccaggio. Devono esistere procedure per controllare le merci in entrata/uscita. Le zone di ricevimento in cui le consegne sono esaminate devono essere designati e adeguatamente attrezzati.

Occorre impedire l'accesso di persone non autorizzate a tutte le aree dei locali autorizzati. Le misure di prevenzione includono normalmente un sistema d'allarme anti-intrusione monitorato e un appropriato controllo degli accessi. I visitatori devono essere accompagnati.

I locali e gli impianti di stoccaggio devono essere puliti e privi di rifiuti e polvere. Devono essere in vigore programmi di pulizia, con istruzioni e registri. Devono essere scelti apparecchiature e prodotti di pulizia adeguati che vanno utilizzati in modo da non costituire una fonte di contaminazione.

I locali devono essere progettati e attrezzati in modo da offrire protezione contro l'ingresso di insetti, roditori o altri animali. Deve essere applicato un programma di lotta preventiva contro gli organismi nocivi.

⁽¹⁾ Articolo 79, lettera a), della direttiva 2001/83/CE.

I locali di riposo e di ristoro e i servizi sanitari per i dipendenti devono essere adeguatamente separati dalle aree di stoccaggio. È vietata la presenza di alimenti, bevande e prodotti da fumo o medicinali per uso personale nelle aree di stoccaggio.

3.2.1. *Controllo della temperatura e dell'ambiente*

Adeguate apparecchiature e procedure devono essere applicate per controllare l'ambiente in cui sono conservati i medicinali. I fattori ambientali da prendere in considerazione includono temperatura, luce, umidità e pulizia dei locali.

Una mappatura iniziale della temperatura in condizioni rappresentative deve essere effettuata nell'area di stoccaggio prima dell'uso. I dispositivi di controllo della temperatura vanno ubicati in base ai risultati della mappatura in modo da garantire che gli strumenti di monitoraggio siano posizionati nelle aree in cui si registrano le oscillazioni maggiori. La mappatura deve essere ripetuta in base ai risultati di una valutazione dei rischi oppure ogniqualvolta vengano apportate modifiche significative alla struttura o ai dispositivi di controllo della temperatura. Per piccoli locali di pochi metri quadrati che sono a temperatura ambiente occorre effettuare una valutazione dei rischi potenziali (ad esempio, apparecchi di riscaldamento), posizionando di conseguenza i dispositivi di controllo della temperatura.

3.3. **Apparecchiatura**

Tutte le apparecchiature che incidono sullo stoccaggio e sulla distribuzione dei medicinali devono essere progettate, posizionate e mantenute ad un livello appropriato alla destinazione d'uso. Un programma di manutenzione deve essere in vigore per le apparecchiature essenziali per la funzionalità dell'impianto.

Le apparecchiature utilizzate per controllare o sorvegliare l'ambiente in cui sono stoccati i medicinali devono essere calibrate a intervalli definiti sulla base di una valutazione dei rischi e dell'affidabilità.

La taratura delle apparecchiature deve essere riconducibile ad una norma nazionale o internazionale di misura. Adeguati sistemi di allarme devono essere in grado di generare allarmi in caso di scostamenti dalle condizioni di conservazione predefinite. I livelli d'allarme devono essere fissati in modo adeguato e gli allarmi devono essere regolarmente verificati per garantire un appropriato livello di funzionalità.

Le attività di riparazione, manutenzione e taratura delle apparecchiature devono essere effettuate in modo da non compromettere l'integrità dei medicinali.

Le attività di riparazione, manutenzione e taratura delle apparecchiature chiave devono essere registrate e i relativi risultati devono essere conservati. Le apparecchiature chiave includono, ad esempio, depositi frigoriferi, allarmi anti-intrusione monitorati e sistemi di controllo degli accessi, frigoriferi, termoigrometri o

altri dispositivi di registrazione della temperatura e dell'umidità, unità di trattamento dell'aria e altri impianti utilizzati nel contesto delle fasi successive della catena di approvvigionamento.

3.3.1. *Sistemi informatizzati*

Prima di mettere in servizio un sistema informatizzato occorre dimostrare, mediante convalida o studi di verifica, che esso sia in grado di conseguire i risultati auspicati con la dovuta precisione, coerenza e riproducibilità.

Una descrizione dettagliata scritta del sistema deve essere disponibile (compresi gli schemi se del caso) e regolarmente aggiornata. Il documento deve descrivere principi, obiettivi, misure di sicurezza, campo di applicazione e caratteristiche principali del sistema informatizzato e le sue modalità d'uso e d'interazione con altri sistemi.

Solo alle persone autorizzate è consentito introdurre o modificare dati nel sistema informatizzato.

Occorre una protezione fisica o elettronica dei dati; i dati inoltre devono essere protetti da modifiche accidentali o non autorizzate. I dati archiviati devono essere controllati periodicamente per verificarne l'accessibilità. La protezione dei dati va effettuata a intervalli regolari. I dati devono essere conservati in un luogo separato e sicuro per il periodo indicato nella legislazione nazionale e in ogni caso non inferiore a cinque anni.

Occorre definire le procedure da seguire in caso di guasto o errore del sistema, che comprendono i sistemi per il ripristino dei dati.

3.3.2. *Qualifica e convalida*

I distributori all'ingrosso devono identificare le procedure di qualifica delle apparecchiature chiave e/o di convalida dei processi fondamentali necessari per garantire l'installazione e il funzionamento corretti. Il campo di applicazione e la portata di tali attività di qualifica e/o convalida (processi di stoccaggio, «pick and pack») vanno determinati in base a una valutazione dei rischi documentata.

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

Vanno redatte relazioni di convalida e qualifica nelle quali sono riportate la sintesi dei risultati ottenuti e le osservazioni di eventuali deviazioni riscontrate. Le deviazioni dalle procedure stabilite devono essere documentate e vanno prese misure per correggerle e impedirne il ripetersi (azioni correttive e preventive). All'occorrenza vanno applicati i principi CAPA. Occorre

produrre prove di convalida e approvazione di un processo o di un'apparecchiatura che vanno sottoposte all'approvazione del personale idoneo.

CAPITOLO 4 — DOCUMENTAZIONE

4.1. Principi

Una buona documentazione costituisce un elemento essenziale del sistema di qualità. La documentazione scritta deve prevenire gli errori della comunicazione verbale e consentire la tracciabilità delle operazioni pertinenti durante la distribuzione dei medicinali.

4.2. Informazioni generali

La documentazione comprende tutte le procedure e le istruzioni scritte, i contratti, le registrazioni e i dati su carta o in formato elettronico. La documentazione deve essere facilmente disponibile/reperibile.

Per quanto riguarda il trattamento dei dati personali dei dipendenti, dei ricorrenti o di qualsiasi altra persona fisica, la direttiva 95/46/CE⁽¹⁾ sulla tutela delle persone fisiche si applica al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati.

La documentazione deve essere sufficientemente completa rispetto alla portata delle attività del distributore all'ingrosso e in una lingua comprensibile al personale. Essa deve essere redatta in modo chiaro e non ambiguo ed essere priva di errori.

La procedura deve essere approvata, firmata e datata dal responsabile. Inoltre, all'occorrenza, la documentazione deve essere approvata, firmata e datata dalle persone autorizzate. Essa non deve essere manoscritta; anche se, qualora sia necessario, occorre prevedere uno spazio libero sufficiente a tal fine.

Qualsiasi modifica della documentazione deve essere firmata e datata; la modifica deve consentire la lettura delle informazioni originali. Se del caso, il motivo della modifica deve essere registrato.

I documenti devono essere conservati per il periodo indicato nella legislazione nazionale, e in ogni caso per almeno cinque anni. I dati personali devono essere cancellati o resi anonimi non appena la loro conservazione non è più necessaria per lo scopo delle attività di distribuzione.

Ogni dipendente deve avere un facile accesso a tutta la documentazione necessaria per l'esecuzione delle sue mansioni.

Particolare attenzione deve essere prestata all'uso di procedure valide e approvate. Il contenuto dei documenti deve essere chiaro e non ambiguo; il titolo, la natura e il fine devono essere formulati con chiarezza. I documenti devono essere regolarmente riesaminati e aggiornati. Il controllo della versione deve essere applicato alle procedure. In seguito alla revisione di un

documento deve esistere un sistema per impedire un uso involontario della versione precedente. Le procedure superate o obsolete devono essere rimosse dalle stazioni di lavoro e archiviate.

Ogni operazione relativa a medicinali in entrata, in uscita od oggetto di brokeraggio deve essere documentata sotto forma di fatture degli acquisti/delle vendite, bolle di consegna, in formato elettronico o altra forma.

Questi documenti devono includere almeno le informazioni seguenti: data; denominazione del medicinale; quantitativo ricevuto, fornito od oggetto di brokeraggio; nome e indirizzo del fornitore, del cliente, del broker o del destinatario, a seconda dei casi; numero del lotto almeno per i medicinali che presentano caratteristiche di sicurezza⁽²⁾.

Le documentazione deve essere prodotta contemporaneamente ad ogni operazione.

CAPITOLO 5 — OPERAZIONI

5.1. Principi

Tutte le azioni intraprese dai distributori all'ingrosso devono garantire che l'identità del medicinale venga conservata e che la distribuzione all'ingrosso dei medicinali sia effettuata in base alle informazioni sull'imballaggio esterno. Il distributore all'ingrosso deve avvalersi di tutti i mezzi disponibili per ridurre al minimo il rischio d'ingresso di medicinali falsificati nella filiera farmaceutica legale.

Tutti i medicinali distribuiti nell'UE da un distributore all'ingrosso devono essere oggetto di un'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata dall'UE o da uno Stato membro⁽³⁾.

Qualsiasi distributore, che non sia il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, che importi un medicinale da un altro Stato membro notifica al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e all'autorità competente nello Stato membro in cui il medicinale sarà importato la propria intenzione di importare detto prodotto⁽⁴⁾. Tutte le operazioni chiave elencate qui di seguito devono essere descritte in dettaglio nel sistema di qualità in una documentazione adeguata.

5.2. Qualificazione dei fornitori

Il distributore all'ingrosso deve procurarsi gli approvvigionamenti di medicinali unicamente da persone in possesso di un'autorizzazione di distribuzione all'ingrosso o di un'autorizzazione di fabbricazione relativa al prodotto in questione⁽⁵⁾.

Il distributore all'ingrosso che riceve medicinali da paesi terzi ai fini dell'importazione, vale a dire al fine di immettere tali prodotti sul mercato dell'UE, deve essere titolare di un'autorizzazione di fabbricazione⁽⁶⁾.

⁽²⁾ Articolo 80, lettera e), e articolo 82 della direttiva 2001/83/CE.

⁽³⁾ Articolo 76, paragrafi 1 e 2, della direttiva 2001/83/CE.

⁽⁴⁾ Articolo 76, paragrafo 3, della direttiva 2001/83/CE.

⁽⁵⁾ Articolo 80, lettera b), della direttiva 2001/83/CE.

⁽⁶⁾ Articolo 40, terzo paragrafo, della direttiva 2001/83/CE.

⁽¹⁾ GU L 281 del 23.11.1995, pag. 31.

Se i medicinali sono ottenuti da un altro distributore all'ingrosso, il distributore all'ingrosso che riceve i medicinali deve verificare che il fornitore rispetti i principi e le linee guida in materia di buone pratiche di distribuzione e che sia titolare di un'autorizzazione utilizzando, ad esempio, la base dati dell'Unione. Qualora l'approvvigionamento del medicinale avvenga tramite brokeraggio, il distributore all'ingrosso del medicinale deve verificare che il broker sia registrato e soddisfi i requisiti di cui al capitolo 10 ⁽¹⁾.

Occorre eseguire l'appropriata qualificazione e approvazione dei fornitori prima di ogni acquisto di medicinali. Tale operazione deve essere controllata in base a una procedura e i risultati devono essere documentati e periodicamente verificati.

All'atto della conclusione di un contratto con nuovi fornitori il distributore all'ingrosso deve effettuare un'adeguata verifica per valutare l'idoneità, la competenza e l'affidabilità dell'altra parte. Particolare attenzione va dedicata a:

- i) la reputazione e l'affidabilità del fornitore;
- ii) le offerte di medicinali con maggiori probabilità di essere falsificati;
- iii) le offerte di grandi quantitativi di medicinali che di norma sono disponibili solo in quantitativi limitati; e
- iv) i prezzi che divergono dalla norma.

5.3. Qualificazione dei clienti

I distributori all'ingrosso devono garantire di fornire i medicinali unicamente a persone in possesso di un'autorizzazione per la distribuzione all'ingrosso o autorizzate a fornire medicinali al pubblico.

I controlli e le verifiche periodiche comprendono: la richiesta di copie delle autorizzazioni del cliente in base alla legislazione nazionale, la verifica sul sito web di un'autorità, la richiesta di presentazione delle prove di qualificazione o di legittimazione a norma della legislazione nazionale.

È necessario che i distributori all'ingrosso controllino le loro operazioni ed esaminino eventuali irregolarità nei modelli di vendita di sostanze narcotiche o psicotrope o di altre sostanze pericolose. I modelli di vendita inusuali che possano costituire una diversione o un abuso dei medicinali devono essere esaminate e, se del caso, notificate alle autorità competenti. Occorre adottare misure intese a garantire l'adempimento dei loro obblighi di servizio pubblico.

⁽¹⁾ Articolo 80, quarto paragrafo, della direttiva 2001/83/CE.

5.4. Ricevimento dei medicinali

L'obiettivo della funzione di ricevimento è verificare che la merce in arrivo sia quella corretta, che i medicinali provengano da fornitori autorizzati e non siano stati visibilmente danneggiati durante il trasporto.

I medicinali che richiedono particolari condizioni di conservazione o misure di sicurezza devono essere trattati prioritariamente e, una volta eseguiti i controlli appropriati, devono essere immediatamente trasferiti agli appropriati impianti di stoccaggio.

I lotti di medicinali destinati a paesi dell'UE e del SEE non vanno trasferiti agli stock di vendita prima che si sia accertato, conformemente a procedure scritte, che sono autorizzati per la vendita. Per i lotti provenienti da un altro Stato membro, prima di procedere al trasferimento allo stock destinato alla vendita, personale debitamente qualificato deve procedere a un attento esame della relazione di controllo di cui all'articolo 51, paragrafo 1, della direttiva 2001/83/CE o di altre prove dell'autorizzazione all'immissione in commercio in base a un sistema equivalente.

5.5. Stoccaggio

I medicinali e, se necessario, i prodotti a scopo terapeutico, devono essere stoccati separatamente da altri prodotti che possono alterarli e vanno protetti dagli effetti nocivi di luce, temperatura, umidità e altri fattori esterni. Particolare attenzione deve essere prestata ai prodotti che richiedono specifiche condizioni di conservazione.

I contenitori in ingresso dei medicinali devono essere puliti, se necessario, prima dello stoccaggio.

Le operazioni di stoccaggio devono garantire il mantenimento di adeguate condizioni di magazzinaggio e consentire l'opportuna sicurezza degli stock.

La rotazione degli stock va eseguita in base al principio FEFO («first expiry, first out» — primo in scadenza, primo a uscire). Le eccezioni devono essere documentate.

I medicinali devono essere manipolati e immagazzinati in modo da evitare fuoriuscite, rotture, contaminazioni e confusione tra prodotti. I medicinali non devono essere depositati direttamente sul pavimento a meno che l'imballaggio non sia concepito in modo tale da consentire tale magazzinaggio (ad esempio, le bombole di gas medicinale).

I medicinali prossimi alla scadenza devono essere ritirati immediatamente dallo stock destinato alla vendita fisicamente oppure mediante equivalente separazione elettronica.

Gli inventari degli stock devono essere effettuati periodicamente tenendo conto delle normative nazionali. Occorre esaminare e documentare eventuali irregolarità.

5.6. Distruzione di merci obsolete

I medicinali destinati alla distruzione devono essere adeguatamente identificati, stoccati separatamente e trattati conformemente a una procedura scritta.

La distruzione di medicinali va eseguita a norma delle prescrizioni nazionali o internazionali sulla manipolazione, sul trasporto e sullo smaltimento di tali prodotti.

Occorre mantenere un registro di tutti i medicinali distrutti per un periodo determinato.

5.7. Prelievo

Devono essere applicati controlli per garantire il prelievo del prodotto giusto. Al momento del prelievo, il prodotto prelevato deve avere un'adeguata durata residua di conservazione.

5.8. Approvvigionamento

Per tutte le forniture deve essere accluso un documento (ad esempio, bolla di consegna) che rechi la data; la denominazione e la forma farmaceutica del medicinale e il numero di lotto almeno per i prodotti che presentano caratteristiche di sicurezza; quantitativo fornito; nome e indirizzo del fornitore, nome e indirizzo di consegna del destinatario ⁽¹⁾ (effettivo locale di stoccaggio fisico, se diverso) e condizioni di conservazione e di trasporto applicabili. Va conservata una documentazione in modo che sia nota l'effettiva ubicazione del prodotto.

5.9. Esportazioni verso paesi terzi

L'esportazione di medicinali rientra nella definizione di «distribuzione all'ingrosso» ⁽²⁾. Una persona che esporta medicinali deve essere titolare di un'autorizzazione di distribuzione all'ingrosso o di un'autorizzazione di fabbricazione. Ciò si applica anche se il distributore all'ingrosso che esporta esercita in una zona franca.

Le misure sulla distribuzione all'ingrosso sono applicabili integralmente in caso di esportazione di medicinali. Tuttavia, se i medicinali sono esportati, essi non devono essere oggetto di un'autorizzazione all'immissione in commercio dell'Unione o di uno Stato membro ⁽³⁾. I distributori all'ingrosso devono prendere le misure necessarie per evitare che tali medicinali siano immessi nel mercato dell'Unione. Qualora i distributori all'ingrosso forniscano medicinali a persone in paesi terzi, essi garantiscono che le forniture siano eseguite solo a persone autorizzate o legittimate a ricevere i medicinali per la distribuzione all'ingrosso o la fornitura al pubblico ai sensi delle disposizioni giuridiche e amministrative del paese interessato.

CAPITOLO 6 — RECLAMI, RESTITUZIONI, SOSPETTI CIRCA MEDICINALI FALSIFICATI E RICHIAMI DI MEDICINALI

6.1. Principi

Ogni reclamo, restituzione, sospetto relativo a medicinali falsificati e ogni richiamo di medicinali deve essere registrato e

attentamente trattato secondo procedure scritte. La documentazione deve essere messa a disposizione delle autorità competenti. I medicinali restituiti devono essere valutati prima di essere approvati per la rivendita. Occorre un'impostazione coerente di tutte le parti della catena di fornitura per lottare efficacemente contro i medicinali falsificati.

6.2. Reclami

I reclami devono essere registrati con tutti i dati originali. È opportuno distinguere tra reclami riguardanti la qualità del medicinale e quelli riguardanti la distribuzione. In caso di reclamo a causa della qualità di un medicinale e di un potenziale difetto del prodotto, il fabbricante e/o titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio devono essere informati senza indugio. Qualsiasi reclamo riguardante la distribuzione di un prodotto deve essere studiato a fondo per stabilire l'origine o il motivo del reclamo.

Occorre nominare una persona per trattare i reclami e deve essere messo a disposizione personale di supporto in numero sufficiente deve essere messo a disposizione.

Se necessario, devono essere adottati gli opportuni provvedimenti di follow-up (comprese CAPA) dopo l'esame e la valutazione del reclamo, notificando se del caso le autorità nazionali competenti.

6.3. Medicinali restituiti

I prodotti restituiti devono essere trattati in base ad un processo scritto, basato sul rischio, tenendo in considerazione il prodotto in esame, le eventuali disposizioni specifiche relative allo stoccaggio e il tempo trascorso dalla spedizione originale del medicinale. Le restituzioni vanno effettuate conformemente alla normativa nazionale e agli accordi contrattuali tra le parti.

I medicinali che hanno lasciato la sede del distributore possono essere reinseriti nello stock destinato alla vendita solo se tutte le seguenti condizioni sono confermate:

- i) i medicinali sono nel loro imballaggio secondario, chiuso e integro e si trovano in buono stato; non sono scaduti e non sono stati richiamati;
- ii) i medicinali restituiti da un cliente non titolare di un'autorizzazione di distribuzione all'ingrosso o da farmacie autorizzate a fornire medicinali al pubblico possono essere reinseriti nello stock destinato alla vendita solo se vengono restituiti entro un termine accettabile, ad esempio dieci giorni;
- iii) è stato dimostrato dall'acquirente che i medicinali sono stati trasportati, immagazzinati e manipolati nel rispetto delle relative disposizioni specifiche relative allo stoccaggio;
- iv) sono stati esaminati e valutati da una persona abilitata, sufficientemente formata e competente;

⁽¹⁾ Articolo 82 della direttiva 2001/83/CE.

⁽²⁾ Articolo 1, paragrafo 17, della direttiva 2001/83/CE.

⁽³⁾ Articolo 85 *bis* della direttiva 2001/83/CE.

- v) il distributore dispone di prove ragionevoli che il prodotto è stato fornito a quel cliente in particolare (tramite copie della bolla di consegna o i numeri delle fatture, ecc.), che è noto il numero di lotto per i prodotti che presentano caratteristiche di sicurezza e che non vi è motivo di ritenere che il prodotto sia stato falsificato.

Inoltre, per i medicinali che richiedono condizioni termiche specifiche di stoccaggio, quali una temperatura bassa, possono essere reinseriti nello stock destinato alla vendita solo se esistono prove documentate che il prodotto è stato immagazzinato nelle condizioni di stoccaggio autorizzate durante l'intero periodo. Se si è verificato qualsiasi scostamento, occorre effettuare una valutazione del rischio per dimostrare l'integrità del prodotto. Le prove devono riguardare:

- i) la consegna al cliente;
- ii) l'esame del prodotto;
- iii) l'apertura dell'imballaggio per il trasporto;
- iv) il reimpaccaggio del prodotto;
- v) la raccolta e la restituzione al distributore;
- vi) la restituzione all'impianto frigorifero del sito di distribuzione.

I prodotti reinseriti nello stock destinato alla vendita devono essere posizionati in modo da consentire l'efficace funzionamento del sistema FEFO («first expiry, first out» — primo in scadenza, primo a uscire).

I prodotti rubati che sono stati recuperati non possono essere reinseriti nello stock destinato alla vendita e venduti ai clienti.

6.4. Medicinali falsificati

I distributori all'ingrosso devono informare immediatamente le autorità competenti e il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio in ordine a medicinali che identifichino come falsificati o sospettino che siano stati falsificati⁽¹⁾. Occorre definire una procedura a tal fine. Essa deve prevedere la registrazione di tutti i dettagli originali e un'indagine.

Qualsiasi medicinale falsificato trovato nella catena di approvvigionamento deve essere immediatamente separato fisicamente e immagazzinato in un luogo apposito lontano da tutti gli altri medicinali. Tutte le attività riguardanti tali prodotti devono essere documentate e le registrazioni devono essere conservate.

6.5. Richiami di medicinali

L'efficacia delle modalità di richiamo del prodotto devono essere valutate periodicamente (almeno una volta all'anno).

Le operazioni di richiamo devono poter essere avviate prontamente e in qualsiasi momento.

⁽¹⁾ Articolo 80, lettera i), della direttiva 2001/83/CE.

Il distributore deve seguire le istruzioni di un messaggio di richiamo, che deve essere approvato, se del caso, dalle autorità competenti.

Qualsiasi operazione di richiamo deve essere registrata nel momento in cui è effettuata. La documentazione deve essere messa a disposizione delle autorità competenti.

La documentazione relativa alla distribuzione deve essere facilmente accessibile ai responsabili per il richiamo e deve contenere informazioni sufficienti sui distributori e sui clienti riforniti direttamente (indirizzo, numeri di telefono e/o fax in orario di lavoro e fuori orario di lavoro, i numeri dei lotti almeno per i medicinali che presentano caratteristiche di sicurezza a norma di legge e quantità fornite), in particolare nel caso di prodotti esportati e di campioni di medicinali.

Occorre registrare lo stato di avanzamento del processo di richiamo e redigere una relazione finale.

CAPITOLO 7 — ATTIVITÀ ESTERNALIZZATE

7.1. Principi

Qualsiasi attività contemplata dalla guida sulle buone pratiche di distribuzione che venga esternalizzata deve essere correttamente definita, concordata e controllata in modo tale da evitare malintesi che potrebbero compromettere l'integrità del prodotto. Vi deve essere un contratto scritto tra il committente e il contraente che stabilisce chiaramente gli obblighi delle parti.

7.2. Committente

Il committente è responsabile delle attività appaltate ad operatori esterni.

Il committente è responsabile della valutazione della competenza del contraente ad eseguire correttamente le prestazioni richieste e di garantire mediante il contratto e mediante audit che siano rispettati i principi e le linee guida delle BPD. Un audit del contraente deve essere eseguito prima dell'inizio delle attività esternalizzate e ogniqualvolta vi sia stato un cambiamento di tali attività. La frequenza degli audit deve essere definita in base al rischio e alla natura delle attività esternalizzate. Gli audit devono essere consentiti in qualsiasi momento.

Il committente deve fornire al contraente tutte le informazioni necessarie per l'esecuzione delle prestazioni appaltate secondo i requisiti specifici del prodotto ed eventuali altri requisiti pertinenti.

7.3. Contraente

Il contraente deve disporre di locali e apparecchiature, procedure, conoscenze, esperienza e personale competente adeguati per l'esecuzione delle prestazioni richieste dal committente.

Il contraente non può subappaltare a un terzo delle prestazioni oggetto del contratto senza la previa valutazione e approvazione del committente e un audit del subappaltatore da parte del contraente o del committente. Gli accordi tra il contraente ed

eventuali subappaltatori devono garantire che le informazioni relative alla distribuzione all'ingrosso siano rese disponibili con le stesse modalità concordate tra committente e contraente.

Il contraente deve astenersi da qualsiasi attività che possa influire negativamente sulla qualità dei prodotti manipolati per il committente.

Il contraente deve trasmettere ogni informazione che possa influenzare la qualità dei prodotti al committente conformemente alle disposizioni del contratto.

CAPITOLO 8 — AUTOISPEZIONI

8.1. Principi

Le autoispezioni devono essere condotte al fine di verificare l'attuazione e il rispetto dei principi delle BPD e proporre le misure correttive necessarie.

8.2. Autoispezioni

Occorre attuare un programma di autoispezione che copra tutti gli aspetti delle BPD e la conformità a regolamenti, linee guida e procedure entro un periodo di tempo definito. Le autoispezioni possono essere suddivise in più autoispezioni individuali di portata limitata.

Le autoispezioni devono essere condotte in modo imparziale e dettagliato da personale competente della società designato a tal fine. Gli audit eseguiti da esperti esterni indipendenti possono essere utili, ma non sostituiscono le autoispezioni.

Tutte le autoispezioni devono essere registrate. Le relazioni devono contenere tutte le osservazioni fatte nel corso dell'ispezione. Una copia della relazione deve essere presentata alla direzione e agli altri soggetti pertinenti. Nel caso di irregolarità e/o carenze, occorre determinarne la causa, documentare le azioni correttive e preventive (CAPA) e garantirne il *follow-up*.

CAPITOLO 9 — TRASPORTO

9.1. Principi

È responsabilità del distributore all'ingrosso che fornisce i prodotti proteggere i medicinali contro la rottura, la sofisticazione e il furto e garantire che le condizioni di temperatura siano mantenute entro limiti accettabili durante il trasporto.

Indipendentemente dal mezzo di trasporto, deve essere possibile dimostrare che i medicinali non sono stati esposti a condizioni che potrebbero compromettere la loro qualità e integrità. Per la pianificazione del trasporto va applicato un approccio basato sui rischi.

9.2. Trasporto

Le condizioni di stoccaggio richieste per i medicinali devono essere mantenute durante il trasporto entro i limiti definiti dal fabbricante o sull'imballaggio esterno.

Nel caso di deviazioni, quali oscillazioni termiche o danni al prodotto, durante il trasporto, occorre informarne il distributore e il destinatario dei medicinali interessati. Una procedura deve inoltre essere applicata per consentire di indagare e trattare le oscillazioni termiche.

Spetta al distributore all'ingrosso garantire che i veicoli e le apparecchiature utilizzati per distribuire, immagazzinare o manipolare i medicinali siano adatti al loro uso e adeguatamente attrezzati per evitare l'esposizione dei prodotti a condizioni che potrebbero incidere sulla loro qualità e integrità d'imballaggio.

Devono essere applicate procedure scritte per il funzionamento e la manutenzione di tutti i veicoli e le apparecchiature coinvolti nel processo di distribuzione, comprese le operazioni di pulizia e le prescrizioni di sicurezza.

La valutazione del rischio delle rotte di consegna deve essere utilizzata per determinare se sono necessari controlli della temperatura. Le apparecchiature utilizzate per il controllo della temperatura durante il trasporto all'interno di veicoli e/o di contenitori devono essere sottoposte a manutenzione e tarate ad intervalli regolari e almeno una volta all'anno.

Per la manipolazione dei medicinali devono essere utilizzati, se possibile, veicoli e apparecchiature dedicati. Se vengono utilizzati veicoli e apparecchiature non dedicati, devono esistere procedure per garantire che la qualità del medicinale non sarà compromessa.

Le consegne devono essere effettuate all'indirizzo indicato nella bolla di consegna e affidate alla custodia del destinatario o depositate nei suoi locali. I medicinali non vanno consegnati a locali alternativi.

Per le consegne di emergenza al di fuori del normale orario di lavoro occorre designare le persone incaricate e mettere a disposizione procedure scritte.

Se il trasporto è effettuato da un terzo, il contratto deve comprendere le prescrizioni del capitolo 7. I trasportatori devono essere informati dal distributore all'ingrosso delle pertinenti condizioni di trasporto applicabili alla spedizione. Se il trasporto comprende lo scarico e il ricarico o il magazzinaggio di transito in un hub del trasporto, una particolare attenzione deve essere dedicata al monitoraggio della temperatura, alla pulizia e alla sicurezza di tutti gli impianti intermedi di stoccaggio.

Devono essere adottate disposizioni per ridurre al minimo la durata del deposito temporaneo in attesa della successiva fase di trasporto.

9.3. Contenitori, imballaggi ed etichettatura

I medicinali devono essere trasportati in contenitori che non abbiano effetti negativi sulla qualità dei prodotti e che offrano un'adeguata protezione dalle influenze esterne, inclusa la contaminazione.

La selezione di un contenitore e dell'imballaggio deve tenere conto dei requisiti di stoccaggio e di trasporto dei medicinali; dello spazio necessario per il quantitativo di medicinali; delle temperature esterne estreme previste; del tempo massimo stimato per il trasporto, compreso il magazzinaggio di transito in dogana; dello status di qualifica dell'imballaggio e della convalida dei contenitori per il trasporto.

I contenitori devono essere muniti di etichette che forniscano informazioni sufficienti sulle condizioni di manipolazione e magazzinaggio e sulle precauzioni necessarie per garantire che i prodotti siano manipolati correttamente e custoditi in modo sicuro in ogni momento. I contenitori devono consentire l'identificazione del loro contenuto e dell'origine della merce.

9.4. Prodotti che richiedono condizioni particolari

Per quanto riguarda le consegne di medicinali che richiedono condizioni particolari come le sostanze narcotiche o psicotrope, il distributore all'ingrosso deve mantenere una catena di approvvigionamento sicura per questi prodotti, conformemente alle prescrizioni stabilite da parte degli Stati membri interessati. Occorre prevedere sistemi di controllo supplementari per la consegna di tali prodotti. In caso di furto, il caso deve essere trattato nell'ambito di un protocollo prestabilito.

I medicinali contenenti materiali altamente attivi e radioattivi devono essere trasportati in contenitori e veicoli dedicati e sicuri. Le misure di sicurezza applicate devono essere conformi agli accordi internazionali e alla normativa nazionale.

Per i prodotti termosensibili vanno utilizzate apparecchiature omologate (ad esempio, imballaggi termici, contenitori o veicoli a temperatura controllata) per garantire che le corrette condizioni di trasporto siano mantenute nel tragitto tra fabbricante, distributore all'ingrosso e cliente.

Se sono utilizzati veicoli a temperatura controllata, le apparecchiature di monitoraggio della temperatura utilizzate durante il trasporto devono essere sottoposte a manutenzione e taratura regolari. Occorre effettuare una mappatura della temperatura in condizioni rappresentative, tenendo conto delle variazioni stagionali.

Su richiesta, ai clienti vanno fornite le informazioni necessarie per dimostrare che i prodotti sono stati mantenuti nelle condizioni termiche prescritte per lo stoccaggio.

Se vengono utilizzati dispositivi refrigeranti (*cool pack*) in contenitori termoisolanti, essi devono essere collocati in modo che il prodotto non venga in contatto diretto con il *cool pack*. Il personale deve essere formato sulle procedure per l'assemblaggio dei contenitori termoisolanti (configurazioni stagionale) e sul riutilizzo dei *cool pack*.

Occorre predisporre un sistema per controllare il riutilizzo dei *cool pack* per garantire che non siano utilizzati per errore

dispositivi refrigeranti non completamente raffreddati. È necessaria un'adeguata separazione fisica tra dispositivi congelati e raffreddati.

I processi per la consegna di prodotti sensibili e per il controllo delle variazioni termiche stagionali devono essere descritti in una procedura scritta.

CAPITOLO 10 — DISPOSIZIONI SPECIFICHE PER I BROKER ⁽¹⁾

10.1. Principi

Un «broker» è una persona coinvolta in qualsiasi attività in relazione con la vendita o l'acquisto di medicinali, a eccezione della distribuzione all'ingrosso, che non includa la gestione materiale e che consista nella negoziazione da posizione indipendente e per conto di un'altra persona fisica o giuridica ⁽²⁾.

I broker sono sottoposti a un obbligo di registrazione e devono avere un indirizzo permanente e recapiti nello Stato membro in cui sono registrati ⁽³⁾. Essi devono notificare tempestivamente all'autorità competente eventuali variazioni degli stessi.

Per definizione, i broker non acquistano, non forniscono e non detengono medicinali. Pertanto non sono applicabili le prescrizioni sui locali, sulle installazioni e sulle attrezzature di cui alla direttiva 2001/83/CE. Tuttavia, tutte le altre norme della direttiva 2001/83/CE applicabili ai distributori all'ingrosso si applicano anche ai broker.

10.2. Sistema di qualità

Il sistema di qualità di un broker deve essere definito per iscritto, approvato, e regolarmente aggiornato. Esso deve stabilire le responsabilità, i processi e la gestione dei rischi in relazione alle attività del broker.

Il sistema di qualità deve includere un piano d'emergenza che assicuri l'applicazione effettiva di qualsiasi azione di ritiro dal commercio disposta dalle competenti autorità o oppure avviata in cooperazione con il fabbricante o il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per il medicinale in oggetto ⁽⁴⁾. Le autorità competenti devono essere informate immediatamente dell'immissione sul mercato di medicinali sospettati di essere falsificati ⁽⁵⁾.

10.3. Personale

Qualsiasi membro del personale coinvolto nell'attività di brokering deve essere formato sulla legislazione UE e nazionale vigente e sulle questioni riguardanti i medicinali falsificati.

10.4. Documentazione

Si applicano le disposizioni generali sulla documentazione di cui al capitolo 4.

⁽¹⁾ Articolo 85 *ter*, paragrafo 3, della direttiva 2001/83/CE.

⁽²⁾ Articolo 1, punto 17 *bis*, della direttiva 2001/83/CE.

⁽³⁾ Articolo 85 *ter*, della direttiva 2001/83/CE.

⁽⁴⁾ Articolo 80, lettera d), della direttiva 2001/83/CE.

⁽⁵⁾ Articolo 85 *ter*, paragrafo 1, terzo comma, della direttiva 2001/83/CE.

Inoltre, devono essere applicate almeno le seguenti procedure e istruzioni, insieme alle corrispondenti registrazioni di esecuzione:

- i) procedura per il trattamento dei reclami;
- ii) procedura per l'informazione delle autorità competenti e dei titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio in ordine ai medicinali sospettati di essere falsificati;
- iii) procedura di supporto per i richiami;
- iv) procedura per garantire che i medicinali oggetto di brokeraggio siano coperti da un'autorizzazione all'immissione in commercio;
- v) procedura di verifica che i distributori all'ingrosso che forniscono i medicinali siano in possesso di un'autorizzazione di distribuzione, che i produttori e gli importatori che li riforniscono siano in possesso di un'autorizzazione di fabbricazione e che i loro clienti siano autorizzati a fornire medicinali nello Stato membro interessato;

vi) per ogni operazione di brokeraggio di medicinali va mantenuta una documentazione sotto forma di fatture di acquisto/vendita oppure sotto forma informatica o sotto qualsiasi altra forma, contenente almeno le seguenti informazioni: data; denominazione del medicinale; quantitativo oggetto di brokeraggio; nome e indirizzo del fornitore e del cliente; e numero del lotto almeno per i medicinali che presentano caratteristiche di sicurezza.

La documentazione deve essere messa a disposizione delle autorità competenti per fini d'ispezione e conservata per il periodo indicato nella legislazione nazionale, e in ogni caso per almeno cinque anni.

CAPITOLO 11 — DISPOSIZIONI FINALI

Le presenti linee guida sostituiscono le linee guida in materia di buona pratica di distribuzione dei medicinali per uso umano pubblicate in data 1^o marzo 1994 ⁽¹⁾ e le linee guida sulle buone pratiche di distribuzione dei medicinali per uso umano del 7 marzo 2013 ⁽²⁾.

Le presenti linee guida si applicano dal primo giorno successivo alla pubblicazione nella *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea*.

⁽¹⁾ GU C 63 dell'1.3.1994, pag. 4.

⁽²⁾ GU C 68 dell'8.3.2013, pag. 1.

ALLEGATO

Glossario

Termini	Definizione
Buone pratiche di distribuzione (BPD)	Le BPD sono quella parte dell'assicurazione della qualità che garantisce che la qualità dei medicinali sia mantenuta durante tutte le fasi della catena di approvvigionamento, dal sito del fabbricante alla farmacia o persona autorizzata o legittimata a fornire medicinali al pubblico.
Procedura di esportazione	Procedura di esportazione: consentire alle merci comunitarie di uscire dal territorio doganale dell'Unione. Ai fini delle presenti linee guida, la fornitura di medicinali da uno Stato membro dell'UE a uno Stato appartenente allo Spazio economico europeo non è considerata come esportazione.
Medicinali falsificati ⁽¹⁾	<p>Qualsiasi medicinale che comporti una falsa rappresentazione circa:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) la sua identità, compresi l'imballaggio e l'etichettatura, la denominazione o la composizione, in relazione a uno qualsiasi dei suoi componenti, compresi gli eccipienti e il relativo dosaggio; b) la sua origine, compresi il fabbricante, il paese di fabbricazione, il paese di origine e il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio; c) la sua storia, compresi i registri e i documenti relativi ai canali di distribuzione utilizzati.
Zone franche e depositi franchi ⁽²⁾	<p>Le zone franche o i depositi franchi sono parti del territorio doganale della Comunità o aree situate in tale territorio, separate dal resto di esso, in cui:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) le merci non comunitarie sono considerate, per l'applicazione dei dazi all'importazione e delle misure di politica commerciale all'importazione, come merci non situate nel territorio doganale della Comunità, purché non siano immesse in libera pratica o assoggettate ad un altro regime doganale, né utilizzate o consumate in condizioni diverse da quelle previste dalla regolamentazione doganale; b) le merci comunitarie, per le quali una normativa comunitaria specifica lo preveda, beneficiano, a motivo del loro collocamento in tale zona franca o in tale deposito franco, di misure connesse, in linea di massima, alla loro esportazione.
Detenzione	Stoccaggio di medicinali.
Trasporto	Trasporto di medicinali tra due punti senza stoccaggio per periodi di tempo ingiustificati.
Approvvigionamento	Ottendere, acquistare o comperare medicinali da fabbricanti, importatori o altri distributori all'ingrosso.
Qualifica	Azione che dimostra che qualsiasi apparecchiatura funziona correttamente e porta effettivamente ai risultati previsti. Il termine «convalida» è talvolta esteso anche al concetto di qualifica. (Definito in EudraLex, volume 4, glossario delle linee guida GMP).

Termini	Definizione
Fornitura	Tutte le attività di fornitura, vendita e donazione di medicinali a grossisti, farmacisti o alle persone autorizzate o legittimate a fornire medicinali al pubblico.
Gestione dei rischi attinenti alla qualità	Processo sistematico per la valutazione, il controllo, la comunicazione e il riesame dei rischi attinenti alla qualità del medicinale nell'arco di tutta la vita del prodotto.
Sistema di qualità	La somma di tutti gli aspetti di un sistema che attua una politica delle qualità e garantisce la realizzazione degli obiettivi di qualità. (Conferenza internazionale sull'armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione dei prodotti farmaceutici ad uso umano, Q9).
Convalida	Azione che dimostra che qualsiasi procedura, processo, attrezzatura, materiale, attività o sistema porta effettivamente ai risultati previsti (cfr. qualifica). (Definito in EudraLex, volume 4, glossario delle linee guida GMP).

(¹) Articolo 1, punto 33, della direttiva 2001/83/CE.

(²) Articoli da 166 a 181 del regolamento (CEE) n. 2913/92 del Consiglio, del 12 ottobre 1992, che istituisce un codice doganale comunitario (GU L 302 del 19.10.1992, pag. 1).