



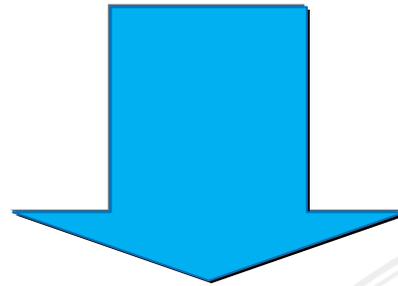
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO
FACOLTÀ DI FARMACIA

LE NORMATIVE NAZIONALI ED EUROPEE INERENTI I GAS MEDICINALI

ASPETTI LEGISLATIVI IN FUNZIONE DELLE
MODIFICHE APPORTATE DAL DLvo 24 aprile
2006 n° 219

Prof.ssa Paola Minghetti

GAS DA SOMMINISTRARE ALL'UOMO AD USO TERAPEUTICO



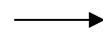
MEDICINALI

**Assoggettati a tutela pubblica per quanto
attiene la produzione, l'immissione in
commercio e la distribuzione**



MEDICINALI

✓Preparati in farmacia



Magistrali



Officinali

✓Prodotti industrialmente



Medicinali con AIC



Medicinali senza AIC

(art.5 DLvo 219/06)

(...) medicinali preparati industrialmente
su richiesta, scritta e non sollecitata, del medico (...)



GAS MEDICINALI

PRIMA

dell'entrata in vigore del DLvo 219/06...

L'unica normativa che dava una definizione di gas medicinale era la Farmacopea.

“I gas medicinali sono quei gas che presentano una monografia, nonché tutte le loro miscele”

Farmacopea Ufficiale Italiana XII ed.



GAS MEDICINALI

I gas medicinali classificati nella Farmacopea Ufficiale Italiana ed Europea sono:

- ✓ **OSSIGENO MEDICINALE**
- ✓ **AZOTO PROTOSSIDO MEDICINALE**
- ✓ **ANIDRIDE CARBONICA MEDICINALE**
- ✓ **AZOTO MEDICINALE**
- ✓ **ARIA MEDICINALE**
- ✓ **ARIA MEDICINALE SINTETICA**
- ✓ **MONOSSIDO D'AZOTO MEDICINALE**
- ✓ **MISCELE DEI GAS SOPRA ELENCATI**
- ✓ **ELIO MEDICINALE**
- ✓ **AZOTO A BASSO CONTENUTO DI OSSIGENO**



PRIMA

dell'entrata in vigore del DLvo 219/06...

GAS MEDICINALI

La produzione, la distribuzione e l'immissione in commercio erano disciplinate dal 178/91 e, norme particolari erano previste dal DLvo 538/92 (articoli 13 e 14).

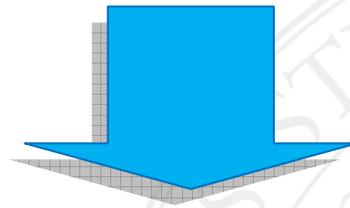


GAS MEDICINALI

DOPO

l'entrata in vigore del DLvo 219/06

DEFINIZIONE DI GAS MEDICINALE



“ogni medicinale costituito da una o più sostanze attive gassose miscelate o meno ad eccipienti gassosi”

Decreto Legislativo 219/06



GAS MEDICINALI

DLvo 29 maggio 1991, n.178

DLvo 30 dicembre 1992, n. 538

abrogati

AP necessaria

AIC non richiesta



DECRETO LEGISLATIVO 24 aprile 2006, n. 219

Tutti i gas medicinali devono quindi essere provvisti di un'autorizzazione all'immissione in commercio, nel rispetto delle norme del titolo III del DLvo 219/09, che regola l'immissione in commercio dei medicinali. Sono esclusi i medicinali preparati su richiesta scritta e non sollecitata del medico (art. 5, DLvo 219/06)



Termini per la presentazione delle domande di AIC e conseguenze della mancata presentazione

Al fine di consentire alle aziende produttrici di gas medicinali ed all'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) di provvedere con gradualità, rispettivamente, alla predisposizione del dossier di supporto della domanda di A.I.C. ed all'espletamento delle procedure previste per il rilascio dell'A.I.C., sono fissati i seguenti termini per la presentazione delle domande:

termine	per medicinali composti da
31 dicembre 2008	solo ossigeno
30 giugno 2009	solo azoto protossido
31 dicembre 2009	sola aria medica
31 dicembre 2010	altri gas non associati o da miscele di gas

Art. 3, comma 1, DM 29 febbraio 2008



Prosecuzione della commercializzazione

I gas medicinali già in commercio alla data del 19 marzo 2008 possono continuare ad essere commercializzati:

fino al	se sono composti da
31 dicembre 2009	solo ossigeno
30 giugno 2010	solo azoto protossido
31 dicembre 2010	sola aria medicale
31 dicembre 2011	altri gas non associati o da miscele di gas

Art. 2, DM 29 febbraio 2008



SITUAZIONE DOPO L'OTTENIMENTO DELL'AIC FILIERA DEL FARMACO

- **Produttore (per conto di uno o più titolari AIC)** di Ossigeno compresso in bombole/pacchi o criogenico in contenitori criogenici mobili o fissi, in possesso di una autorizzazione alla produzione rilasciata dall'AIFA
-
- **Titolare dell' AIC**, che immette sul mercato il farmaco direttamente o utilizzando strutture terze;
- **Concessionario di vendita autorizzato**, legato al titolare AIC da un contratto di concessione di vendita e nominato dall'Azienda farmaceutica attraverso una domanda presentata all'AIFA
-
- **Distributore all'ingrosso**, che distribuisce e vende sul mercato con regolare autorizzazione alla distribuzione gas medicinali
- **Depositario**, prestatore di servizio di magazzino, con regolare autorizzazione alla distribuzione di gas medicinali. Come tale non vende sul mercato



SITUAZIONE DOPO L'OTTENIMENTO DELL'AIC FILIERA DEL FARMACO

**È IL TITOLARE DELL'A.I.C.
A DEFINIRE I PROPRI CANALI DI VENDITA
E
A FORMALIZZARE I RELATIVI CONTRATTI COMMERCIALI
CON I VARI SOGGETTI DELLA FILIERA
NEL RISPETTO DELLE LEGGI CHE LI REGOLANO**



CAMBIAMENTI DA APPORTARE IN REGIME AIC

- FONTI DI APPROVIGIONAMENTO
- REFERENZE
- STAMPATI
- PERIODO TRANSITORIO PER MESSA A REGIME
- CODICE BRAILLE



CAMBIAMENTI DA APPORTARE IN REGIME AIC

FONTI DI APPROVVIGIONAMENTO DEL PRINCIPIO ATTIVO

Come nel periodo transitorio, è obbligatorio approvvigionarsi della materia prima solo presso le officine di produzione primaria inserite nel dossier



CAMBIAMENTI DA APPORTARE IN REGIME AIC REFERENZE

In regime di AIC e' possibile commercializzare solo le confezioni (bombole, contenitori criogenici fissi e mobili) a cui è associato un numero AIC.



- ✓ Solo contenitori criogenici mobili e fissi di taglie corrispondenti a quelle inserite nel dossier
- ✓ Solo bombole che rispettano la corrispondenza di taglia, materiale, presenza o meno di valvola riduttrice, pressione di carica delle referenze inserite nel dossier.



ATTENZIONE!

**Il DOSSIER richiedeva l'indicazione di requisiti ben precisi riguardanti:
LA CONFEZIONE-LA CAPACITA' GEOMETRICA-LA PRESSIONE-LA FORMA FARMACEUTICA**

Come ad esempio

- OSSIGENO nome ditta, XXX BAR, GAS MEDICINALE COMPRESSO – BOMBOLA **IN ACCIAIO**, n LITRI
- OSSIGENO nome ditta, **200 BAR**, GAS MEDICINALE COMPRESSO – BOMBOLA **IN ALLUMINIO**, n LITRI **CON VALVOLA RIDUTTRICE**
- OSSIGENO nome ditta, XXX BAR, GAS MEDICINALE COMPRESSO – **PACCO BOMBOLA DA XX BOMBOLE IN ACCIAIO**, m LITRI
- OSSIGENO nome ditta, GAS MEDICINALE CRIOGENICO – **CONTENITORE CRIOGENICO MOBILE**, p LITRI
- OSSIGENO nome ditta, GAS MEDICINALE CRIOGENICO – **CONTENITORE CRIOGENICO FISSO**, p LITRI

XXX = 150 o 200 bar; n = capacità geometrica nominale della bombola

m = capacità geometrica nominale totale del pacco bombola

p = capacità geometrica nominale del contenitore criogenico

Ad ogni confezione corrisponde un numero di AIC



CAMBIAMENTI DA APPORTARE IN REGIME AIC STAMPATI

Dopo il periodo transitorio (1 maggio 2010)
NESSUNA CONFEZIONE
(bombola, pacco bombola, freebox, contenitore criogenico fisso)
POTRÀ ESSERE COMMERCIALIZZATA
IN ASSENZA DI:
ETICHETTA, FOGLIETTO ILLUSTRATIVO, LOTTO, SCADENZA



Etichetta:

- Sarà applicata sul corpo di ogni bombola, pacco bombola, contenitore criogenico mobile e fisso

- Contiene informazioni specifiche per i diversi tipi di confezione:
 - Nome del farmaco
 - Tipo di confezione
 - Avvertenze
 - N° di AIC (diverso per ogni referenza)
 - Tipo di utilizzo:

- **Uso ospedaliero** (per bombole da 40 L , 50 L, pacchi bombole, contenitori criogenici fissi):
“USO RISERVATO AGLI OSPEDALI, ALLE CLINICHE E ALLE CASE DI CURA.
VIETATA LA VENDITA AL PUBBLICO”

- **Uso domiciliare** (per tutte le altre bombole e i freebox):
“Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica”



RCP:

- Consegnato al medico solo al momento della proposta di vendita e a ogni revisione del documento

FOGLIETTO ILLUSTRATIVO:

- Di due tipi:
 - Osp - Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero
 - RR medicinale soggetto a prescrizione medica
- Da allegare ad ogni confezione:
 - Osp: alle bombole da 40 L, 50 L, pacchi bombole, contenitori criogenici fissi
 - RR: a tutte le altre bombole e i freebox
- Verrà inserito in una custodia:
 - fissata alla confezione:
 - Alla base valvola delle bombole senza tulipano o con valvola riduttrice
 - Al tulipano dove presente
 - Alla cella Burton / Diva dei serbatoi (contenitori criogenici fissi)
 - incollata alla confezione:
 - Al coperchio in plastica dei freebox



CAMBIAMENTI DA APPORTARE IN REGIME AIC: PERIODO TRANSITORIO PER MESSA A REGIME

Per permettere la conformità di tutte le confezioni alle normative AIC, Assogastecnici e AIFA hanno concordato:

-4 MESI: periodo transitorio per il progressivo raggiungimento della conformità per quanto riguarda stampati (etichette, foglietto illustrativo, RCP), bolle e fatture;

Ciò significa che dal 1/5/10 tutte le confezioni PRODOTTE dovranno essere conformi

-6 MESI: Periodo di smaltimento scorte in cui tutte le confezioni non conformi dovranno essere consumate

Ciò significa che dal 1/7/10 tutte le confezioni dovranno essere conformi

Queste tempistiche dovranno essere confermate in Gazzetta Ufficiale all'atto di pubblicazione del decreto di AIC.



CAMBIAMENTI DA APPORTARE IN REGIME AIC

CODICE BRAILLE (ART. 75 D.LGS 219/06)

Art. 75 DLvo 219/06:

Disposizioni particolari a favore di non vedenti o ipovedenti

Prevede:

- Che SU TUTTE LE CONFEZIONI, escluse quelle ad uso ospedaliero, DOVRÀ ESSERE APPOSTO IL CODICE BRAILLE, indicante il nome del prodotto e la forma farmaceutica.
- Che sia messo a disposizione il foglietto illustrativo in formati adeguati per i non vedenti o ipovedenti, su richiesta delle associazioni dei pazienti



CAMBIAMENTI DA APPORTARE IN REGIME AIC BOLLINO OTTICO

- L'obbligo di apposizione del bollino ottico non si estende ai contenitori di gas medicinali

- NOTA Min. Sal. 18.5.2009



DLvo 538/92

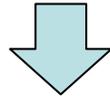


DLvo 219/06

Gas medicinali senza AIC



ruolo del farmacista



garantire

IDENTITA' E QUALITA'
(SICUREZZA E EFFICACIA)

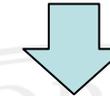


Richiesta **CERTIFICATO DI ANALISI**

Gas medicinali con AIC

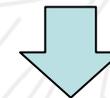


ruolo del farmacista



garantire

~~IDENTITA' E QUALITA'
(SICUREZZA EFFICACIA)~~



Presenza di RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO



DLvo 538/92



DLvo 219/06

**Il farmacista viene assolto da ogni
responsabilità ?**

No

**Sarà chiamato a svolgere comunque un ruolo
importante**



GESTIONE DELLE BOMBOLE

senza AIC

Il farmacista era responsabile:

- ✓ identità, qualità del gas;
- ✓ aspetti formali delle bombole (rispondenza a norme di etichetta, colorazione, collaudo);
- ✓ stoccaggio in ambiente idoneo;
- ✓ trasporto e della consegna ai reparti dell'ospedale;
- ✓ scelta di eventuali dispositivi medici.



GESTIONE DELLE BOMBOLE

con AIC

Il farmacista è responsabile:

- ✓ della corretta conservazione del gas medicinale;
- ✓ dello stoccaggio in ambiente idoneo;
- ✓ del trasporto e della consegna ai reparti dell'ospedale;
- ✓ della scelta di eventuali DM;

L'Industria è responsabile degli aspetti formali e sostanziali del medicinale



GESTIONE DEI SERBATOI CRIOGENICI

senza AIC

Il farmacista ospedaliero era responsabile dell'**identità** e della **qualità** del medicinale ricevuto (doveva richiedere il certificato del controllo qualità IN CUI VENGA RIPORTATO ALMENO LA conformità alle specifiche di Farmacopea).



GESTIONE DEI SERBATOI CRIOGENICI

CON AIC

Il farmacista ospedaliero è responsabile:

- ✓ della qualità del gas medicinale una volta **SCONFEZIONATO** dal suo confezionamento primario (il serbatoio) e quindi dalla valvola di uscita del serbatoio fino alla connessione con il letto del paziente;
- ✓ della corretta conservazione del gas medicinale sicuramente dalla valvola di uscita del serbatoio fino al collegamento con il letto del paziente.



GESTIONE DELL'IMPIANTO CENTRALIZZATO DI DISTRIBUZIONE

prima/dopo AIC

L'impianto centralizzato di distribuzione è costituito sia dalla rete di distribuzione che, dal serbatoio o dal pacco bombole, si collega con il letto del paziente sia dai riduttori di pressione, dalle valvole riduttrici, dai flussometri, dagli umidificatori ecc.

Tali dispositivi sono dei **DISPOSITIVI MEDICI** e come tale devono rispondere al DLvo 46/97 e sono soggetti a vigilanza da parte del farmacista ospedaliero.

Il farmacista ospedaliero è responsabile (responsabilità condivisa con altre figure) dell'identità e della qualità del medicinale che viene distribuito al letto del paziente.



GESTIONE DEI MISCELATORI E DEI COMPRESSORI

prima e dopo di AIC

Il farmacista ospedaliero è responsabile:

- ✓ dell'identità e della qualità del medicinale preparato (rispondenza FU);
- ✓ dell'impianto di produzione (responsabilità condivisa).



Oxygen Monographs (Eu. Ph. 7.2)

OXYGEN

01/2010:0417

Oxygenium

O₂

M_r 32.00

DEFINITION

Content: minimum 99.5 per cent V/V of O₂.

This monograph applies to oxygen for medicinal use.

OXYGEN (93 PER CENT)

04/2011:2455

Oxygenium 93 per centum

O₂

Mr 32.00

DEFINITION

Content: 90.0 per cent V/V to 96.0 per cent V/V of O₂, the remainder mainly consisting of argon and nitrogen.

This monograph applies to oxygen (93 per cent) for medicinal use. It does not apply to gas produced using individual concentrators for domiciliary use.



Oxygen - Production

OXYGEN

Oxygen is produced by a purification process followed by cryodistillation of the ambient air.

OXYGEN (93 PER CENT)

Oxygen (93 per cent) is produced in single-stage concentrators by adsorption purification of ambient air using zeolites. During production, the oxygen content is continuously monitored by means of a paramagnetic analyser (2.5.27). Following the design and installation of the concentrator, and after any modification or significant intervention, the gas produced complies with the following requirements.



OXYGEN

TEST OXYGEN (93 PER CENT)

Carbon dioxide: maximum 300 ppm V/V, determined using an infrared analyser.

Carbon monoxide: maximum 5 ppm V/V, determined using an infrared analyser.

Water: maximum 67 ppm V/V, determined using an electrolytic hygrometer.

Assay. Determine the concentration of oxygen using a paramagnetic analyser.

Carbon dioxide: maximum 300 ppm V/V, determined using an infrared analyser.

Carbon monoxide: maximum 5 ppm V/V, determined using an infrared analyser.

Nitrogen monoxide and nitrogen dioxide: maximum 2 ppm V/V in total, determined using a chemiluminescence analyser.

Sulfur dioxide: maximum 1 ppm V/V, determined using an ultraviolet fluorescence analyser.

Oil: maximum 0.1 mg/m³, determined using an oil detector tube.

Water: maximum 67 ppm V/V, determined using an electrolytic hygrometer.

Assay. Determine the concentration of oxygen using a paramagnetic analyser.



Oxygen - Storage

OXYGEN

As a compressed gas or liquid in appropriate containers, complying with the legal regulations.

Oils and grease are not to be used unless they are oxygen-compatible.

OXYGEN (93 PER CENT)

Oxygen 93 per cent obtained from an oxygen concentrator is normally used on the site where it is produced. It is fed directly into a medicinal gas pipeline or administration system. Where authorised by the competent authority, it may be stored in suitable containers complying with the legal regulations.

Oils and grease are not to be used unless they are oxygen-compatible.



Oxygen - Impurities

OXYGEN

Specified impurities: A, B, C.

A. CO₂: carbon dioxide,

B. CO: carbon monoxide,

C. H₂O: water.

OXYGEN (93 PER CENT)

A. CO₂: carbon dioxide,

B. CO: carbon monoxide,

C. SO₂: sulfur dioxide,

D. NO and NO₂: nitrogen monoxide and nitrogen dioxide,

E. oil,

F. H₂O: water.



DISTRIBUZIONE A DOMICILIO



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO
FACOLTÀ DI FARMACIA



TULS (1934)

Art. 122

“La vendita al pubblico di medicinali [...] non è permessa che ai farmacisti e deve essere effettuata nella Farmacia sotto responsabilità del Titolare della medesima.”

“Sono considerati medicinali [...] anche i medicamenti composti e le specialità medicinali messi in commercio già preparati e condizionati secondo la formula stabilita dal produttore.”



DLvo n. 219/2006

Art. 100 Autorizzazione alla distribuzione all'ingrosso dei medicinali.

Le bombole e gli altri contenitori di ossigeno, ed eventualmente di altri gas medicinali da individuarsi con decreto del Ministro della salute, possono essere forniti direttamente al domicilio dei pazienti, alle condizioni stabilite dalle disposizioni regionali. (c. 6)

DLvo n. 538/1992

Art. 14 Commercio dei gas medicinali

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

abrogato



GESTIONE DELL'OSSIGENOTERAPIA DOMICILIARE

(bombole di O₂ gassoso)
(recipienti criogenici di O₂ liquido)

Il farmacista dell'ASL deve individuare procedure corrette per la gestione dell'ossigeno.



GESTIONE DELL'OSSIGENOTERAPIA DOMICILIARE

(concentratori di O₂)

*La ditta appaltatrice è responsabile del
concentratore classificato come dispositivo
medico*

