



RAPPORTI ISTISAN 24|39

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

Difetti di qualità nei medicinali per uso umano

A.L. Rodomonte, P. Bertocchi,
E. Antoniella, M. Bartolomei, I. Sestili



FORMAZIONE
E INFORMAZIONE

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

**Difetti di qualità
nei medicinali per uso umano**

Andrea Luca Rodomonte, Paola Bertocchi,
Eleonora Antoniella, Monica Bartolomei, Isabella Sestili
Centro Nazionale per il Controllo e la valutazione dei Farmaci

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

Rapporti ISTISAN
24/39

Istituto Superiore di Sanità

Difetti di qualità nei medicinali per uso umano.

Andrea Luca Rodomonte, Paola Bertocchi, Eleonora Antoniella, Monica Bartolomei, Isabella Sestili
2024, 38 p. Rapporti ISTISAN 24/39

Il rapporto illustra cos'è un difetto di qualità di un medicinale e i difetti più comuni, sia evidenti (problemi di colore, forma, divisibilità, confezionamento) che non (difetti che causano mancanza di efficacia o reazioni avverse, per errore dosaggio del principio attivo o presenza di contaminanti). Vengono riportate foto di casi reali incontrati, inclusi i corpi estranei, tra cui insetti, aggregati cristallini, inquinamenti batterici. Viene sottolineato come, in alcuni casi, i problemi riscontrati non sono dovuti ad un difetto di qualità, ma ad un'errata osservanza da parte degli utilizzatori, delle indicazioni presenti nel foglio illustrativo (errata modalità di preparazione o di conservazione). Viene illustrato l'impianto normativo che regola la segnalazione di un difetto alle autorità e l'iter tecnico e analitico seguito dall'Agenzia Italiana del Farmaco e dall'Istituto Superiore di Sanità dopo aver raccolto una segnalazione di difetto. Infine, vengono descritte brevemente le attività di laboratorio eseguite per individuare la causa dei difetti e stabilirne la pericolosità.

Parole chiave: Medicinali; Difetti di Qualità; Corpi Estranei; Farmacovigilanza.

Istituto Superiore di Sanità

Quality defects in medicinal products for human use.

Andrea Luca Rodomonte, Paola Bertocchi, Eleonora Antoniella, Monica Bartolomei, Isabella Sestili
2024, 38 p. Rapporti ISTISAN 24/39 (in Italian)

The report explains what a quality defect in a medicinal product is and describes the most common defects, both evident (issues with colour, shape, divisibility, and packaging) and non-evident (defects causing lack of efficacy or adverse reactions due to incorrect dosage of the active ingredient or presence of contaminants). It includes photographs of real cases encountered, such as foreign matters, including insects, crystalline aggregates, and bacterial contaminations. It emphasizes that in some cases, the problems encountered are not due to a quality defect but to incorrect adherence to the instructions in the package leaflet (incorrect preparation or storage). The regulatory framework governing the reporting of a defect to the authorities and the technical and analytical process followed by the Agenzia Italiana del Farmaco (Italian Medicines Agency) and the Istituto Superiore di Sanità (the National Institute of Health in Italy) after receiving a defect report is illustrated. Finally, the laboratory activities carried out to identify the cause of the defects and determine their severity are briefly described.

Key words: Medicines; Quality Defects; Foreign matters; Pharmacovigilance.

Per informazioni su questo documento scrivere a: andrea.rodomonte@iss.it

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it

Citare questo documento come segue:

Rodomonte AL, Bertocchi P, Antoniella E, Bartolomei M, Sestili I. *Difetti di qualità nei medicinali per uso umano*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2024. (Rapporti ISTISAN 24/39).

Legale rappresentante dell'Istituto Superiore di Sanità: *Rocco Bellantone*

Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 114 (cartaceo) e n. 115 (online) del 16 maggio 2014

Direttore responsabile della serie: *Antonio Mistretta*

Redazione: *Sandra Salinetti*

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori, che dichiarano di non avere conflitti di interesse.

INDICE

Qualità di un medicinale	1
Attributi fondamentali di un medicinale: efficacia, sicurezza e qualità	1
Normativa che definisce la qualità di un medicinale	1
Codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano	1
Norme di buona fabbricazione	2
Controllo della qualità di un medicinale	3
Difetti di qualità	5
Definizione di difetto di qualità	5
Tipologie di difetti	5
Difetti di qualità riscontrati dall’Istituto Superiore di Sanità	6
Difetti apprezzabili con la sola analisi visuale	7
Friabilità delle compresse	7
Divisibilità delle compresse.....	7
Forma anomala delle compresse.....	8
Parti mancanti delle compresse	9
Colore anomalo delle compresse	9
Problemi nel confezionamento	11
Difetti non visibili ad occhio nudo	13
Difetti apparenti: problematiche non riconducibili a difetti di qualità	14
Corpi estranei: un caso particolare di difetto	17
Definizione e casistiche di corpi estranei.....	17
Presenza di corpi estranei non dovuta ad un difetto di qualità.....	22
Gestione dei difetti di qualità	25
Segnalazione dei difetti da parte delle strutture preposte.....	25
Ruolo e attività effettuate dall’AIFA	26
Classificazione dei difetti di qualità	26
Provvedimenti emanati in base alla classificazione dei difetti	27
Ruolo e attività dell’Istituto Superiore di Sanità.....	28
Analisi eseguite dai laboratori del CNCF in base alla tipologia di difetto	29
Conclusioni	31
Bibliografia	33
Appendice A	
Modulo AIFA per la segnalazione di un difetto	35

QUALITÀ DI UN MEDICINALE

Attributi fondamentali di un medicinale: efficacia, sicurezza e qualità

Le tre caratteristiche imprescindibili che un medicinale deve possedere sono:

1. efficacia,
2. sicurezza
3. qualità.

Tali elementi sono strettamente interconnessi e la mancanza di uno di essi non solo può compromettere l'intero processo terapeutico, ma addirittura causare rischi per la salute dei pazienti.

L'*efficacia* è la capacità del medicinale di produrre l'effetto desiderato. Viene dimostrata attraverso studi clinici e misurata in termini di miglioramento dei sintomi, riduzione della progressione della malattia o prevenzione di patologie future. L'efficacia non può essere garantita se il medicinale non è di qualità idonea: un farmaco di scarsa qualità potrebbe presentare, ad esempio, un dosaggio errato del principio attivo e questo ne comprometterebbe inevitabilmente l'efficacia terapeutica.

La *sicurezza* riguarda la capacità del medicinale di non causare effetti avversi significativi. Anche i farmaci efficaci possono avere effetti collaterali, ma la sicurezza implica che questi effetti siano minimi e ben noti e accettabili in relazione al beneficio terapeutico, in modo tale da garantire un rapporto rischio/beneficio ampiamente a favore di quest'ultimo. La sicurezza viene valutata attraverso studi preclinici e clinici che monitorano gli effetti collaterali e le reazioni avverse. Come indicato per l'efficacia, anche la sicurezza non può essere garantita senza una qualità adeguata. Ad esempio, se nel farmaco sono presenti contaminanti o impurezze, queste possono causare reazioni avverse impreviste, mettendo a rischio la salute del paziente.

Garantire la *qualità* di un farmaco significa assicurare che questo contenga la giusta quantità di principio attivo, che sia privo di contaminanti e che mantenga la sua stabilità durante il periodo di validità.

L'efficacia e la sicurezza di un medicinale, dunque, dipendono in modo critico dalla sua qualità: solo un farmaco di alta qualità può garantire una terapia efficace e sicura.

Normativa che definisce la qualità di un medicinale

Codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano

La Direttiva 2001/83/CE (1) che stabilisce un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano, è stata recepita in Italia dal Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219 (2). Tale decreto regola la produzione, l'immissione in commercio, la distribuzione e la farmacovigilanza dei medicinali, allo scopo di garantire che i medicinali prodotti e distribuiti in Italia siano sicuri, efficaci e di alta qualità. Questo viene ottenuto attraverso una serie di requisiti normativi, che coprono l'intero ciclo di vita del medicinale, dalla produzione alla sorveglianza post-marketing.

Il decreto, tra le altre cose, stabilisce quanto segue:

- *Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC)*
Ogni medicinale deve ottenere un'autorizzazione previa valutazione rigorosa della qualità, sicurezza ed efficacia del prodotto.
- *Autorizzazione alla produzione*
Ogni stabilimento di produzione di medicinali o sostanze attive deve ottenere un'autorizzazione specifica dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Questa autorizzazione è concessa solo se lo stabilimento rispetta le norme di buona fabbricazione (*Good Manufacturing Practice, GMP*) (3).
- *Etichettatura e foglio illustrativo*
Vengono stabiliti requisiti specifici per l'etichettatura dei medicinali e per il contenuto del foglio illustrativo, al fine di garantire che i pazienti ricevano informazioni chiare e accurate sull'uso del medicinale.
- *Farmacovigilanza*
Il decreto include disposizioni per la farmacovigilanza, ossia il monitoraggio continuo della sicurezza dei medicinali dopo la loro immissione in commercio.

Norme di buona fabbricazione

Come indicato nel DL.vo 219/2006, tutti i medicinali commercializzati in Europa devono essere prodotti seguendo la GMP, un insieme di norme che dettagliano come devono avvenire la produzione e il successivo controllo di qualità da parte del fabbricante.

Tali norme, sancite dalla Commissione Europea e obbligatorie per tutti i produttori di medicinali per uso umano, garantiscono che il medicinale sia prodotto in modo sempre riproducibile e sia, per quanto possibile, privo di inquinanti chimici o fisici.

I punti principali della norma prevedono il rispetto dei seguenti aspetti:

- Ogni fase della produzione, dalla materia prima al prodotto finito, deve essere documentata e monitorata regolarmente e coperta da un sistema di assicurazione della qualità.
- Il personale coinvolto nella produzione deve essere adeguatamente qualificato e formato.
- Le strutture e le attrezzature utilizzate nella produzione devono essere progettate e mantenute in modo da minimizzare il rischio di errori e contaminazioni. Questo include la pulizia e la manutenzione regolare.
- Tutte le attività devono essere documentate in modo accurato, tramite registri di produzione, protocolli di controllo qualità e rapporti di ispezione interna.
- Ogni fase del processo produttivo deve essere convalidata e sotto rigido controllo.
- Ogni lotto di prodotto deve essere testato prima di essere rilasciato sul mercato.
- Devono essere presenti procedure per la gestione dei reclami dei clienti e il richiamo di prodotti difettosi dal mercato.

In Figura 1 vengono illustrati i punti cardine della norma GMP.



Figura 1. Good Manufacturing Practice (GMP): punti fondamentali della norma

Controllo della qualità di un medicinale

Prima del rilascio sul mercato, la qualità di un medicinale deve essere dimostrata dal fabbricante attraverso analisi di laboratorio. Tali analisi devono verificare che i principali parametri chimici e fisici del medicinale rientrino entro intervalli predeterminati indicati nel Dossier di Registrazione e precedentemente approvati dalle autorità competenti. Tali parametri vengono definiti «Specifiche» di qualità (4).

Se tutte le specifiche rientrano all'interno dei limiti previsti, si ha una buona garanzia della qualità del lotto rilasciato per la vendita.

Tra le specifiche di qualità di un medicinale ci sono ad esempio, le seguenti:

– *Identità*

Consiste nella conferma che il principio attivo sia effettivamente quello dichiarato. In alcuni casi, inoltre, vengono identificati eccipienti indicati dalla normativa come critici per caratteristiche o funzione o per verificare che siano presenti quelli dichiarati e che non vi siano sostituzioni accidentali o adulterazioni.

– *Aspetto*

Le specifiche riguardano l'aspetto visivo del medicinale, inclusi colore, forma e dimensioni.

– *Dosaggio*

La quantità di principio attivo all'interno del medicinale deve essere costante e conforme alle dosi terapeutiche previste. Questo parametro assicura che il farmaco abbia l'effetto desiderato, evitando sovradosaggi o sotto-dosaggi.

– *Purezza*

Viene misurata stabilendo un limite per tutte le impurezze che possono derivare dal processo produttivo o dalla degradazione nel tempo del principio attivo.

- *Uniformità del contenuto*
Questo parametro assicura che ogni unità di dosaggio contenga la quantità corretta di principio attivo, garantendo così una somministrazione uniforme e prevedibile.
- *Contaminazione microbiologica*
Le specifiche includono limiti per la presenza di microorganismi, assicurando che il prodotto sia privo di microorganismi patogeni che potrebbero causare infezioni.
- *Profilo di dissoluzione*
Questo parametro valuta l'entità della dissoluzione del principio attivo dalla matrice nel tempo.
- *Contenuto di umidità*
Il controllo dell'umidità è essenziale per prevenire la degradazione del principio attivo e garantire la stabilità del prodotto.
- *Solventi residui*
Come le impurezze la loro presenza, dovuta al processo produttivo, viene ammessa entro limiti specificati.
- *Test di sterilità*
Per i medicinali sterili, è necessario garantire l'assenza di microorganismi patogeni attraverso test specifici.
- *Test di integrità del contenitore*
Assicurano che il contenitore del medicinale sia integro e non permetta la contaminazione e/o degradazione del prodotto.

DIFETTI DI QUALITÀ

Definizione di difetto di qualità

Per ogni medicinale, dunque, esistono una serie di specifiche ben precise che devono essere rispettate e controllate prima del rilascio sul mercato.

Un difetto di qualità può essere definito come una qualunque difformità rispetto alle specifiche di qualità che sono state stabilite dal fabbricante, autorizzate dall'Autorità Regolatoria e riportate nel Dossier di Registrazione (5).

Un difetto di un medicinale può compromettere, in misura più o meno grave, la salute dei pazienti.

Tipologie di difetti

Molteplici sono i difetti che possono essere riscontrati in un medicinale, perché per ognuna delle specifiche che devono essere rispettate possono manifestarsi molteplici difformità. In genere possono riguardare il farmaco vero e proprio, ma anche la confezione esterna (o confezionamento secondario), la confezione a diretto contatto con il medicinale (o confezionamento primario, come il blister che contiene le compresse), l'etichettatura e il foglio illustrativo.

Di seguito viene riportato un elenco dei difetti più comuni, con la relativa descrizione:

- *Aspetto fisico e organolettico anomalo*
Difformità di colore rispetto alle specifiche, sia come sfumatura che per presenza di macchie. È anche possibile la presenza di odore e di sapore anomali.
- *Compresse che presentano forma o dimensioni differenti dalle altre*
Difetto presente quando una o più compresse all'interno del blister hanno una forma anomala o sono più piccole o più grandi delle altre.
- *Compresse o capsule frantumate e/o mancanti.*
- *Compresse troppo dure o troppo fragili, o che non si riescono a dividere correttamente.*
- *Capsule con consistenza anomala.*
- *Compresse e granulati non completamente solubili in acqua, al contrario di come previsto.*
- *Problemi di solubilità di vario genere*
Ad esempio, le polveri per la ricostituzione degli antibiotici iniettabili.
- *Problemi con le fiale*
Riempimento non completo, chiusura non perfetta, danneggiamenti di vario tipo.
- *Fiale rotte e/o mancanti.*
- *Problemi con la confezione*
Indicazioni mancanti o poco leggibili relative al numero di lotto o alla data di scadenza.
- *Mancanza codice a barre.*

- *Mancanza numero di lotto sull'etichetta o sul confezionamento primario.*
- *Mancanza data di scadenza sull'etichetta o sul confezionamento primario.*
- *Mancanza del numero di AIC sull'etichetta o sul confezionamento primario.*
- *Mancanza di indicazione di quale sia il principio attivo sull'etichetta o sul confezionamento primario.*
- *Assenza del foglio illustrativo.*
- *Errori nel foglio illustrativo.*
- *Chiusura a prova di bimbo errata o non funzionante (chiusura non sicura).*
- *Chiusura difettosa della confezione.*
- *Frammischamento*
Presenza di compresse o fiale di altro medicinale all'interno della confezione.
- *Malfunzionamento dispositivo*
(penna, spray, diskus, anello intrauterino, ecc.).
- *Mancanza o eccessiva adesività di cerotti o forme farmaceutiche similari.*
- *Cattiva erogazione da parte di un contagocce.*
- *Problemi sulla quantità del prodotto all'interno della confezione.*
- *Problemi sul film di rivestimento delle compresse*
- *Medicinale alterato o manomesso.*
- *Presenza di corpi estranei.*

Difetti di qualità riscontrati dall'Istituto Superiore di Sanità

L'analisi dei Difetti di Qualità dei medicinali rientra nelle attività del Centro Nazionale per il Controllo e la Valutazione dei Farmaci (CNCF) dell'Istituto Superiore di Sanità.

Il Centro in generale si occupa di valutare la qualità dei farmaci commercializzati in Italia per garantire che siano conformi alle specifiche e possano quindi assicurare efficacia e sicurezza.

In particolare, il CNCF svolge attività di sorveglianza nell'ambito del Programma di Controllo Annuale (PCA) su mandato dell'AIFA e di altre istituzioni internazionali, analizzando a campione, annualmente, medicinali prelevati dal mercato.

Inoltre, il Centro, sempre su mandato AIFA, effettua attività di farmacovigilanza, eseguendo analisi di laboratorio sui medicinali che abbiano mostrato difetti di qualità o presenza di corpi estranei o che, dopo somministrazione ai pazienti, abbiano causato reazioni avverse o mostrato mancanza di efficacia

Il CNCF ha avuto modo, negli anni, di verificare la presenza di diverse difettosità nei medicinali, e qui di seguito ne vengono riportate alcune, a scopo illustrativo delle casistiche più comuni.

Difetti apprezzabili con la sola analisi visuale

Friabilità delle compresse

Un difetto non troppo comune è quello relativo alla presenza, all'interno del confezionamento primario, di alcune compresse eccessivamente friabili, che possono addirittura frantumarsi prima ancora di essere estratte dal blister. In Figura 2 si nota che tutte le compresse della confezione sono così friabili da risultare frantumate in più punti, nonostante non fossero state manipolate da nessuno.



Figura 2. Difetto di qualità relativo a compresse eccessivamente friabili

Divisibilità delle compresse

Uno dei difetti più comuni è quello che riguarda le compresse che non si riescono a dividere correttamente.

In Figura 3 è possibile vedere l'esempio di alcune compresse dichiarate divisibili, che non si riescono a spezzare correttamente lungo la linea di frattura prevista, ma si rompono in modo anomalo e non riproducibile.



Figura 3. Difetto di qualità relativo a compresse con divisibilità non idonea

Nella Figura 4 si può notare un difetto simile, non facilmente individuabile dai pazienti: alcune compresse all'interno del blister non presentano la linea di frattura a croce prevista per la suddivisione in quattro parti, ma un'unica linea, che consente la suddivisione solo in due parti; altre, addirittura, non presentano alcuna linea.



Figura 4. Difetto di qualità relativo a compresse con divisibilità non idonea

Forma anomala delle compresse

Difetto meno comune è invece la presenza di compresse che hanno forma differente dalle altre all'interno di un blister.

In Figura 5 è visibile una compressa con spessore e forma differente dalle altre. Tale difformità è dovuta ad un'anomalia nel processo di compressione, che ha portato alla formazione di una compressa di forma irregolare. In generale, però, un tipo di difetto del genere è per lo più riconducibile ad un frammischiamento, lungo la linea produttiva, con compresse di altri medicinali.



Figura 5. Difetto di qualità relativo alla presenza di una compressa di forma e dimensioni differenti dalle altre presenti nel blister

Parti mancanti delle compresse

Difetto meno comune è la presenza all'interno del confezionamento primario di compresse con scalfitture di varia forma e dimensione, come visibile nella Figura 6.



Figura 6. Difetto di qualità relativo a due diversi medicinali. Si evidenziano parti mancanti e scalfitture

Colore anomalo delle compresse

Il numero maggiore di segnalazioni è rappresentato dal rinvenimento di aspetto differente dall'atteso. Come si può osservare nella Figura 7 le compresse presenti nella confezione si presentano tutte con macchie disomogenee di colore differente da quello consueto. In questo caso è difficile risalire alla causa del difetto con la sola analisi visiva. Sono necessari approfondimenti per capire se si tratta di una contaminazione o di una degradazione di qualcuno dei componenti del medicinale. Dopo le analisi si è evidenziata un'idrolisi del principio attivo, con formazione di impurezze, probabilmente dovuta ad un'esposizione all'aria delle compresse per via di un confezionamento non idoneo.



Figura 7. Difetto di qualità relativo a compresse dove sono presenti macchie colorate disomogenee

È anche possibile rinvenire alcune compresse che presentano colori o sfumature diverse da quelle presenti nella stessa confezione perché differentemente esposte agli agenti degradanti.

In Figura 8 ad esempio sono riportate due compresse con sfumature irregolari di colore giallo. Questo difetto può essere dovuto ad un problema di filmatura durante la produzione (si può vedere infatti che la superficie presenta anche varie linee di frattura) ma non si possono escludere contaminazioni o degradazione di alcuni componenti. L'analisi effettuata dal CNCF ha evidenziato che la colorazione è dovuta ad una parziale fuoriuscita, in fase di filmatura, del principio attivo, di colore giallo intenso.



Figura 8. Difetto di qualità relativo alla presenza di alcune compresse all'interno della confezione, con sfumature gialle e linee di frattura sulla superficie esterna

È necessario sottolineare l'importanza del processo di filmatura durante la produzione di compresse, per diversi motivi. In primo luogo, la filmatura protegge il medicinale dall'ossidazione dovuta al contatto con l'ossigeno presente nell'aria e dall'idratazione dovuta all'umidità atmosferica, che a sua volta può indurre idrolisi e quindi degradazione del principio attivo; può inoltre impedire la degradazione foto-indotta, evitando l'interazione del medicinale con la luce. Nel caso di compresse gastroresistenti la filmatura è fondamentale per impedire che la compressa si dissolva immediatamente, appena venuta a contatto con gli acidi gastrici, permettendo quindi al principio attivo di non degradarsi, di raggiungere indenne l'intestino e in definitiva di arrivare al sito d'azione; in altri casi il principio attivo potrebbe danneggiare la mucosa gastrica, con cui verrebbe a contatto se non fosse presente un idoneo rivestimento della compressa. Esistono inoltre filmature in grado di modificare la velocità di rilascio del principio attivo, ovvero modulare l'azione del farmaco in modo da prolungare nel tempo i suoi effetti: rendono più semplici le modalità e i tempi di assunzione del medicinale permettendo di ridurre il numero di somministrazioni giornaliere e consentendo di evitare fenomeni di sotto o sovradosaggio, riducendo la comparsa degli effetti collaterali; questo si traduce in una migliore accettabilità della terapia da parte del paziente.

Una forma tecnologicamente avanzata di filmatura è quella relativa al rilascio del principio attivo controllato dall'osmosi: un nucleo osmoticamente attivo contenente il farmaco è rivestito da un film costituito da una membrana semipermeabile, che permette cioè all'acqua di entrare, ma non di uscire dal nucleo. In questo modo l'acqua penetra attraverso la membrana, scioglie il nucleo e la soluzione ottenuta esce con una velocità costante attraverso un unico foro presente sulla membrana esterna.

Per tutti i motivi sopra esposti si può capire quanto sia importante che la filmatura della superficie di una compressa rimanga perfettamente integra e che anche un piccolo difetto può avere conseguenze negative sull'efficacia del medicinale.

Nella Figura 9 è presente una compressa effervescente dal colore scuro e disomogeneo, totalmente diverso dal colore bianco consueto (presente invece nell'alloggio gemello sulla destra in Figura). Le analisi hanno evidenziato una natura del problema analoga a quella dell'esempio riportata in Figura 7.

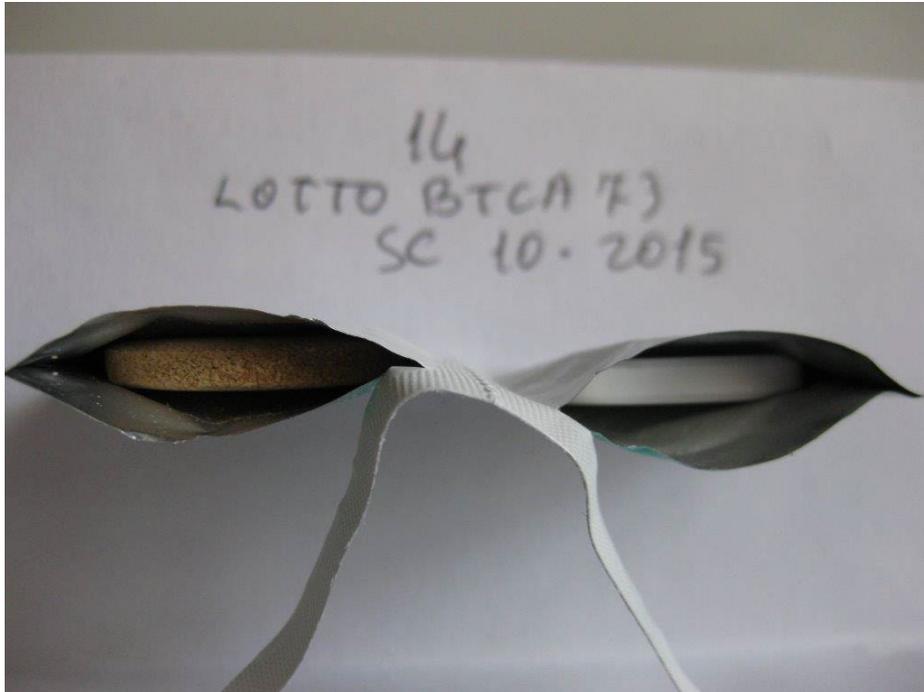


Figura 9. Difetto di qualità relativo alla presenza di una compressa effervescente dal colore anomalo. La compressa, visibile a sinistra, è presente all'interno di una confezione dove le altre compresse sono tutte del previsto colore bianco, visibile nella compressa a destra

Problemi nel confezionamento

Le problematiche che possono presentarsi a carico del confezionamento sono molteplici.

Come esempio in Figura 10 è riportata una bustina di granulato non sigillata correttamente. Si può osservare chiaramente una pervietà sulla sommità della bustina. Durante le fasi di produzione il collante non è stato erogato in modo idoneo dalla macchina, alterando la corretta termosaldatura.

Nella Figura 11 due alloggiamenti delle compresse si sono aperti insieme, esponendo la seconda compressa all'ambiente, compromettendone la giusta conservazione e quindi la qualità del medicinale.

Nella Figura 12 viene riportato un esempio in cui le compresse contenute all'interno di un blister sono completamente bruniti e deteriorate.



Figura 10. Difetto di qualità relativo ad una bustina di polvere solubile non sigillata correttamente

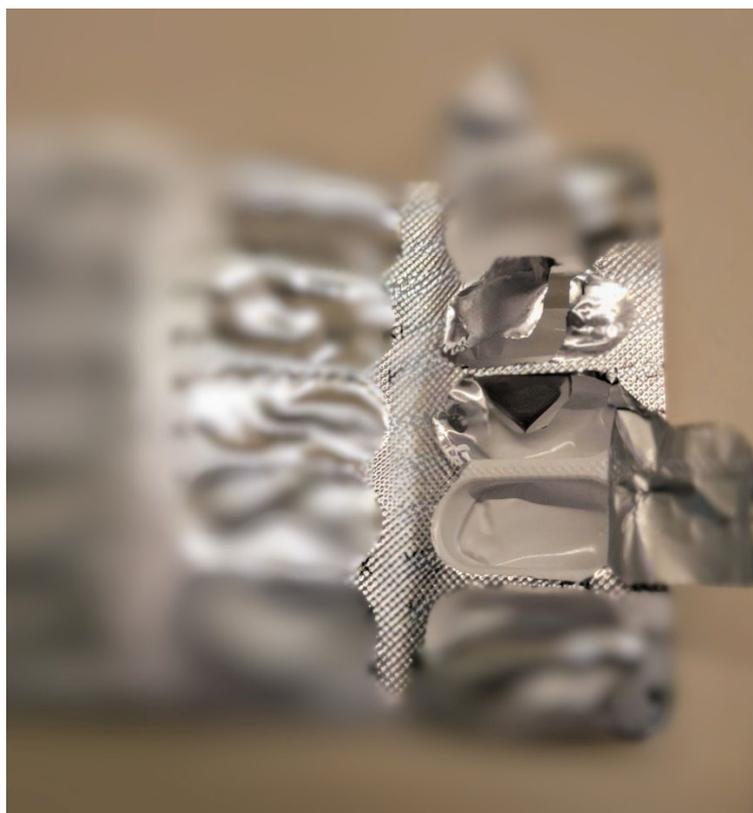


Figura 11. Difetto di qualità relativo ad un blister in cui due compresse vengono estruse contemporaneamente anziché singolarmente come di consueto: lo strato di alluminio termosaldato non è sagomato e saldato bene.



Figura 12. Blister contenente compresse dal colore anomalo e deteriorate. Sulla destra l'aspetto come appare normalmente

Difetti non visibili ad occhio nudo

Non tutti i difetti di un medicinale sono evidenti all'osservazione come quelli riportati nei casi illustrati.

Se un paziente ravvisa una reazione avversa che non è elencata nell'apposito paragrafo del foglio illustrativo, è possibile che questa non sia dovuta al principio attivo, ma sia piuttosto causata da un possibile difetto di qualità: ad esempio se nel medicinale c'è una quantità di sostanza attiva maggiore di quella prevista dalle specifiche (si parla in tal caso di sovradosaggio).

Se al contrario un paziente ravvisa una scarsa efficacia del medicinale, questa potrebbe essere dovuta al fatto che la sostanza attiva è stata erroneamente sotto dosata o si è parzialmente degradata. Altre reazioni avverse potrebbero essere causate dalla contaminazione dovuta alla presenza di sostanze chimiche non previste (es. altre sostanze lavorate sugli impianti dove viene prodotto il farmaco).

In altri casi possono manifestarsi infezioni, causate dalla presenza di contaminazione microbica. In tutti questi casi non è immediatamente possibile accertare la natura del difetto e pertanto è necessario il contributo dell'Istituto Superiore di Sanità, che attraverso una serie di accertamenti analitici tenterà di stabilire l'origine del problema.

Un esempio interessante (6) è stato quello di un antibiotico che aveva dato uno shock anafilattico ad un paziente non allergico al principio attivo. Dopo gli accertamenti analitici con spettrometria di massa eseguiti dal CNCF, è stata riscontrata la presenza della molecola istamina che, anche in piccolissime quantità, può indurre la cosiddetta "sindrome sgombroide", una intossicazione che, nei casi più gravi, può indurre difficoltà respiratorie, problemi cardiaci, abbassamento della pressione arteriosa e perdita di coscienza. Il nome della sindrome deriva dal fatto che l'istamina si genera normalmente all'interno dei prodotti ittici non freschi. In questo caso la presenza di istamina nell'antibiotico era dovuta all'utilizzo, in fase di produzione, di alcuni peptoni di origine ittica, la cui filiera non era stata adeguatamente controllata.

Difetti apparenti: problematiche non riconducibili a difetti di qualità

Spesso alcune problematiche vengono erroneamente ascritte ad un difetto di qualità.

Caso frequente è quello legato a problemi nell'aspetto o nella somministrabilità di un medicinale, che non sono legati ad una non conformità alle specifiche di fabbricazione, ma piuttosto ad una erronea conservazione da parte dell'utente.

Di seguito ne vengono riportati alcuni esempi comuni.

In Figura 13 si può vedere una siringa di un prodotto pronto all'uso che, se non conservata a temperature tra i 4 e gli 8°C, va incontro ad evidente degradazione. L'utente, non avendo letto le indicazioni relative alle modalità di conservazione, l'aveva conservata erroneamente fuori dal frigorifero, ed ha effettuato una segnalazione di difetto, dichiarando che era presente un "Addensamento del contenuto, con consistenza simile al silicone".



Figura 13. Falso difetto: una siringa pre-riempita pronta all'uso dove il medicinale si è addensato in modo anomalo a causa di un'erronea conservazione da parte del paziente e non a causa di un difetto di qualità del medicinale

Questo problema si manifesta soprattutto dopo la ricostituzione di polveri che vanno solubilizzate o sospese in un solvente per ottenere il farmaco iniettabile: nel foglio illustrativo sono sempre riportate indicazioni chiare su come e per quanto tempo conservare non solo il prodotto di partenza, ma anche il prodotto dopo la sua ricostituzione, ma non sempre tali informazioni vengono lette con attenzione.

La mancata aderenza da parte dell'utilizzatore alle indicazioni riportate nel foglio illustrativo non è infrequente: spesso, infatti, le indicazioni riportano che la sospensione, una volta ricostituita, debba essere "iniettata immediatamente", ma capita che l'utilizzatore attenda del

tempo prima di effettuare l'iniezione. Il conseguente deterioramento della sospensione è dovuto ad un utilizzo non corretto e non ad un difetto di qualità del medicinale.

Nei casi in cui le modalità di preparazione o le tempistiche della somministrazione siano critiche, nel foglio illustrativo sono sempre presenti frasi del tipo:

- “È importante che la preparazione dell'iniezione sia effettuata seguendo rigorosamente le istruzioni”;
- “La sospensione una volta ricostituita deve essere iniettata immediatamente”.

Si veda a questo proposito la Figura 14, dove si può osservare una fiala di antibiotico ricostituito che mostra aspetto anomalo ed è stata oggetto di segnalazione di Difetto. Il segnalante aveva indicato che “il ricostituito si presenta come una soluzione lattiginosa non omogenea di difficile somministrabilità”. In realtà anche in questo caso, il risultato ottenuto è stato conseguenza di una mancata aderenza alle indicazioni riportate nel foglio illustrativo, perché è stato fatto intercorrere troppo tempo prima di procedere al prelievo per effettuare l'iniezione.



Figura 14. Falso difetto generato dal fatto che la fiala, dopo ricostituzione, non è stata iniettata immediatamente, come indicato nel foglio illustrativo, ma è stata lasciata da parte per essere utilizzata in seguito

In altri casi sono state effettuate segnalazioni di difettosità da parte dei pazienti in relazione a colorazioni delle soluzioni iniettabili ritenute erroneamente anomale, ma in realtà conformi alle specifiche della ditta. A volte la colorazione che assumerà la soluzione dopo ricostituzione non viene correttamente riportata nel foglio illustrativo, quindi il paziente, che normalmente si aspetta di ottenere una soluzione incolore, è portato a pensare ad un difetto di fabbricazione qualora la soluzione sia di altri colori.

Ad esempio, nella Figura 15 c'è una fiala di antibiotico ricostituito di colore giallo, che è stata oggetto di segnalazione di difetto, perché il segnalante riteneva anomalo quel colore. In realtà il colore è quello correttamente riportato nel dossier tecnico di autorizzazione, ma non era specificato anche nel foglio illustrativo. In tali casi l'AIFA può richiedere alla ditta di inserire l'indicazione all'interno del foglio.

Altro caso interessante è quello riportato in Figura 16, nella quale si può vedere una bottiglia di soluzione fisiologica di colorazione rosa. Dopo accertamenti è stato dimostrato che la bottiglia era stata aperta ed erroneamente inquinata, con dell'alcol denaturato dall'utente.

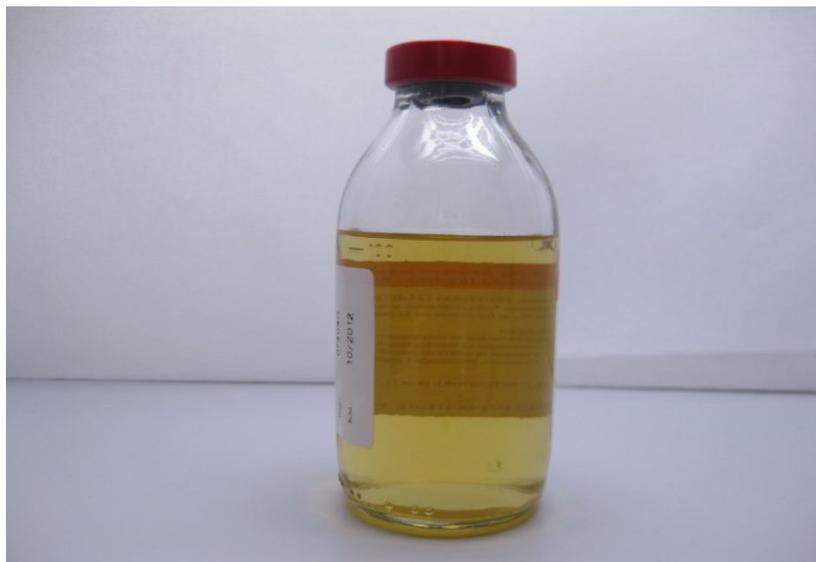


Figura 15. Falso difetto: il segnalante ha indicato una colorazione anomala. In realtà la colorazione è corretta, ma non essendo indicata nel foglio illustrativo appariva strana rispetto al solvente incolore utilizzato per solubilizzare la polvere

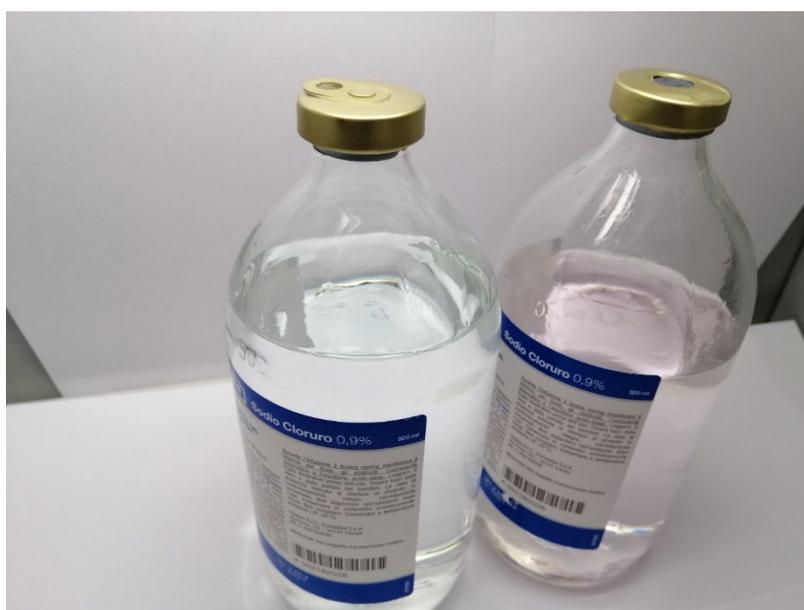


Figura 16. Difetto di qualità apparente. A destra è visibile la bottiglia di acqua fisiologica oggetto di segnalazione, con colorazione rosa, in confronto con una bottiglia dello stesso lotto, di colorazione consueta, trasparente. Si può vedere inoltre che il sigillo della bottiglia presente in alto è stato rimosso. La bottiglia è risultata inquinata con alcol denaturato, per un'erronea manipolazione da parte dell'utente

CORPI ESTRANEI: UN CASO PARTICOLARE DI DIFETTO

Definizione e casistiche di corpi estranei

I corpi estranei all'interno di un medicinale possono essere considerati come un particolare caso di difetto. In pratica si tratta un qualsivoglia oggetto o corpuscolo la cui presenza all'interno del medicinale non è prevista nel Dossier di Registrazione e non è indicata nel foglio illustrativo.

Alcuni esempi tipici di corpi estranei che si rinvencono all'interno dei medicinali sono:

- *frammenti metallici*
come parti di macchinari usati durante la produzione o parti di ghiere dei flaconcini;
- *frammenti di materiali plastici*
in genere si tratta di parti di attrezzature usate durante la fabbricazione, come filtri e teli di centrifughe, in tessuti polimerici, guarnizioni in gomma di macchinari, o tappi dei contenitori;
- *contaminazioni da microorganismi di vario genere*
che normalmente creano dei film in sospensione o degli agglomerati di vario tipo;
- *insetti o parti di essi;*
- *precipitati solidi in soluzione*
come, ad esempio, aggregati cristallini o flocculati (ovvero particelle che non precipitano ma restano “sospese” in soluzione) dovuti al principio attivo stesso o ad altri componenti che per qualche motivo sono diventati parzialmente insolubili.

In Figura 17 si può osservare chiaramente la presenza di un insetto all'interno di una bottiglia di soluzione fisiologica.

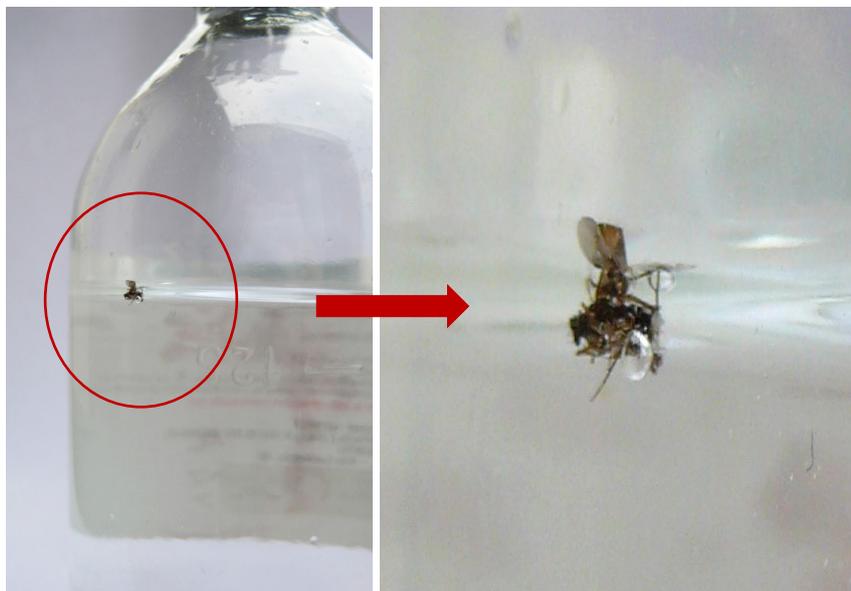


Figura 17. Esempio di corpo estraneo: insetto all'interno di una bottiglia di soluzione fisiologica

In Figura 18 si osserva la presenza di un aggregato cristallino all'interno di una fiala di un antiinfiammatorio iniettabile. Dopo accertamenti piuttosto complessi è stato evidenziato che esiste una forma cristallina idrata di quell'antiinfiammatorio, che è meno solubile e che si può formare in condizioni particolari, sia durante il processo produttivo che in seguito, e che quindi può precipitare all'interno della fiala.



Figura 18. Esempio di corpo estraneo: presenza di un aggregato cristallino all'interno della fiala di un antiinfiammatorio iniettabile

In Figura 19 si può osservare la presenza di particelle nere all'interno di una polvere di un antibiotico in una sospensione orale, prima della sua ricostituzione con solvente. Le analisi hanno evidenziato che si trattava di particelle di carbone, probabilmente provenienti dai filtri decoloranti utilizzati in produzione.

Similmente in Figura 20 si osserva come corpo estraneo la presenza di particelle di varia forma e dimensione all'interno di una bustina di granulato per sospensione orale, che dopo indagini si è rivelato essere materiale plastico, probabilmente proveniente da guarnizioni delle apparecchiature utilizzate.

In Figura 21 si osserva un'altra soluzione di un antidolorifico iniettabile dove sono state rinvenute delle fibre di colore rossiccio. Nonostante sia stata effettuata un'ampia attività analitica non si è riusciti a capire la natura delle particelle. Anche la ditta, dopo ripetute indagini non è risalita alle cause. È stato predisposto il ritiro cautelativo del lotto.

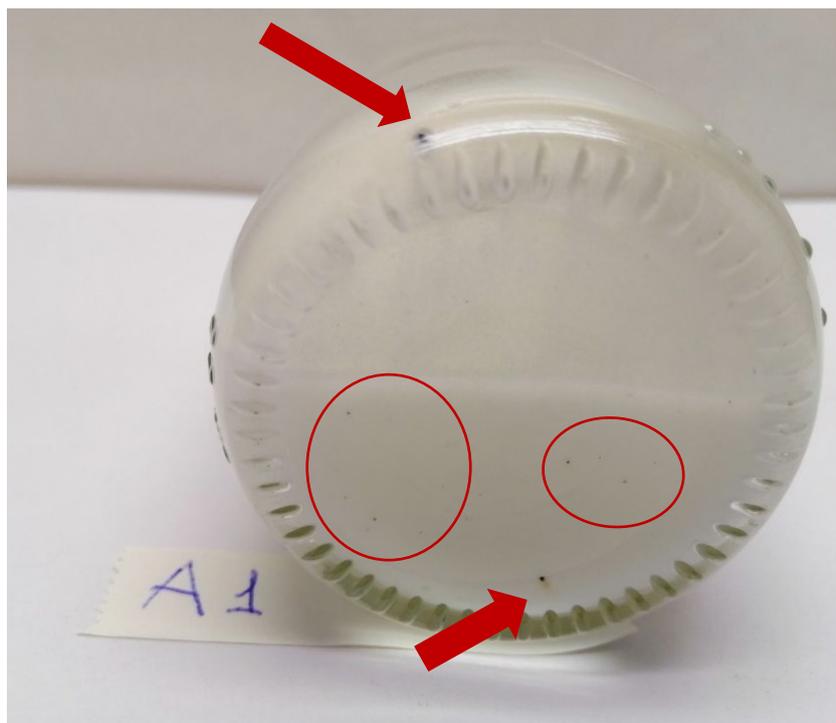


Figura 19. Esempio di corpi estranei. Particelle nere all'interno della polvere contenuta in un flacone di antibiotico, prima della sua ricostituzione con solvente

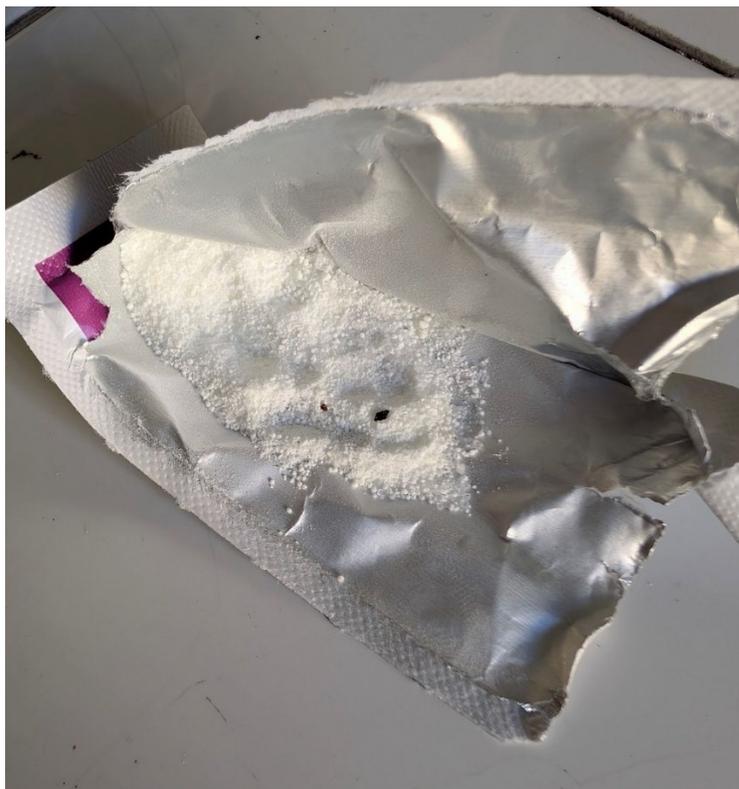


Figura 20. Esempio di corpi estranei. Particelle nere all'interno della polvere contenuta in una bustina di granulato per sospensione orale

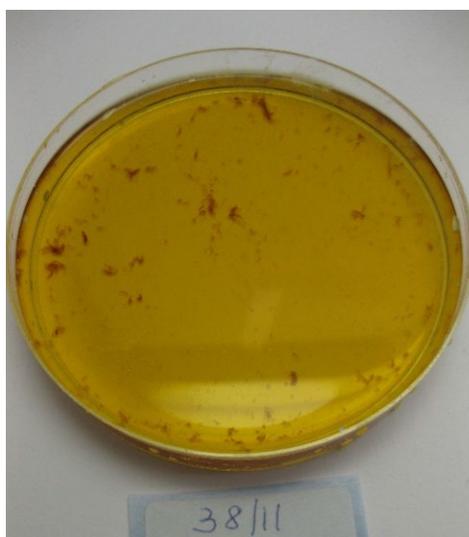


Figura 21. Esempio di corpi estranei: fibre di colore rosso bruno presenti all'interno di una soluzione iniettabile di un antidolorifico

In Figura 22 viene illustrata una fiala contenente una soluzione di colore giallo non conforme che, una volta lasciata riposare, mostra una polvere rossa che si deposita sul fondo.

Dopo le analisi del laboratorio e ricerche bibliografiche, si è ipotizzato che il materiale di colore rosso sia in realtà parte dell'inchiostro rosso utilizzato per stampare le scritte sulle fiale, che in fase di chiusura delle stesse potrebbe essere penetrato al loro interno.

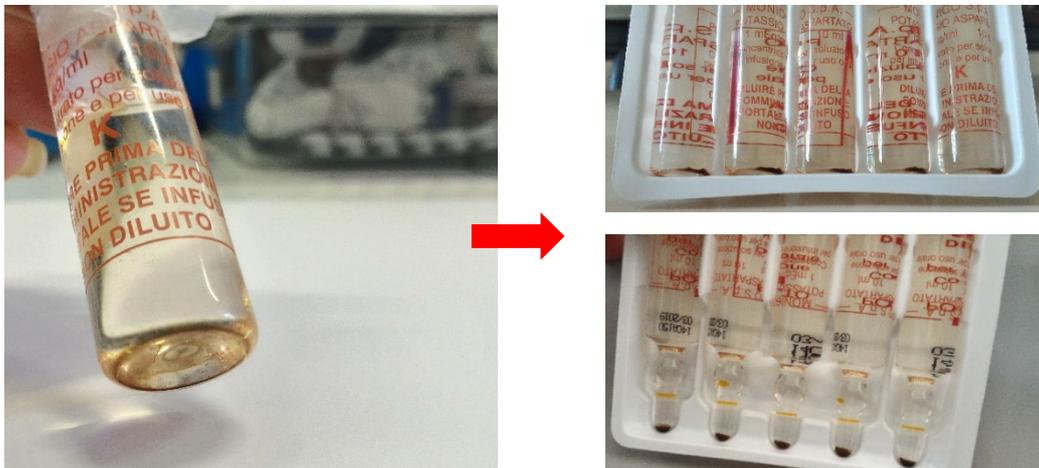


Figura 22. Esempio di corpo estraneo: la soluzione presenta fibre di colore rosso bruno presenti all'interno di una soluzione iniettabile di un antidolorifico

In Figura 23 sono presenti esempi di corpi estranei dovuti a parti di macchinari danneggiati, che durante il processo di infialamento hanno contaminato il campione. Tale tipologia di corpi estranei è particolarmente grave, ma facilmente rilevabile e fortunatamente non più molto comune, da quando le aziende hanno introdotto metodiche di sperlatura automatizzate.

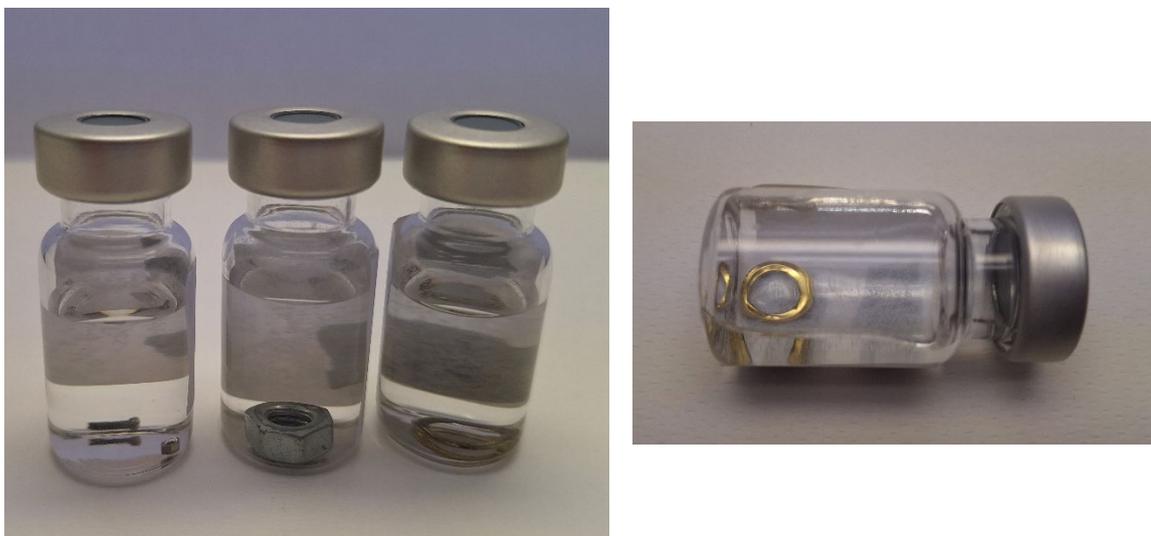


Figura 23. Esempio di corpi estranei: soluzioni iniettabili con parti di macchinari cadute all'interno delle fiale durante il processo di infialamento della soluzione medicinale

La sperlatura è un processo di ispezione visiva utilizzato nell'industria farmaceutica per controllare fiale, flaconi o altri contenitori di medicinali. Durante questo processo, gli operatori verificano la presenza di eventuali impurità o corpi estranei, come particelle di vetro. Questo controllo viene spesso effettuato contro una fonte di luce per migliorare la visibilità delle particelle stesse. Oggi le modalità di sperlatura sono per lo più automatizzate, grazie ad apparecchiature dotate di sensori e telecamere ad alta risoluzione, che esaminano ogni contenitore sotto diverse angolazioni e condizioni di illuminazione. Questo permette di individuare particelle estranee, difetti nel vetro o altre anomalie, come parti meccaniche frutto di rotture accidentali dei macchinari durante l'infialamento, che potrebbero compromettere la qualità del prodotto. L'uso di queste tecnologie non solo aumenta la velocità del processo di ispezione, ma riduce anche il rischio di errori umani, garantendo che solo i prodotti conformi alle specifiche di qualità raggiungano il mercato.

Presenza di corpi estranei non dovuta ad un difetto di qualità

Come più in generale per altri tipi di Difetti, anche in questo caso alcuni corpi estranei possono formarsi non per un difetto di qualità, ma per una mancata osservanza delle indicazioni riportate nel foglio illustrativo: la presenza di flocculato ad esempio, può essere indotta da condizioni di conservazione diverse da quelle indicate.

Nel caso riportato in Figura 24 il medicinale è stato conservato in frigorifero, nonostante il foglio riportasse le seguenti indicazioni: “Condizioni di conservazione: Confezione chiusa. Non refrigerare o congelare”.



Figura 24. Esempio di corpo estraneo non causato da un difetto di qualità: la formazione di flocculati, che conferiscono l'aspetto opalescente alla soluzione, non è dovuta a un difetto di fabbricazione, ma ad una errata conservazione del medicinale. Infatti è stato conservato in frigorifero, nonostante il foglio illustrativo indicasse di non farlo

Nella Figura 25, invece, il medicinale era stato conservato al caldo, nonostante l'indicazione riportasse come condizioni di conservazione di tenerlo in luogo fresco e asciutto; di conseguenza si sono formate precipitazioni opalescenti non dovute ad un problema di fabbricazione.



Figura 25. Esempio di corpo estraneo non causato da un difetto di qualità: a sinistra una fiala mal conservata, perché esposta al sole, nonostante il foglio illustrativo indicasse di conservare in luogo fresco e asciutto. Si osserva un'opalescenza e un aumento di volume dovute a precipitazione di corpuscoli e formazione di schiuma

In alcuni casi, come nella Figura 26, il corpo estraneo non è veramente presente, ma è il paziente che, vedendo alcune macchie all'interno della compressa, ritiene erroneamente che siano presenti dei corpuscoli anomali. In realtà la formulazione di quel particolare medicinale prevedeva effettivamente la presenza di elementi di colore diverso.



Figura 26. Esempio di un falso corpo estraneo: i corpuscoli scuri visibili ad occhio nudo sono parte integrante della formulazione del medicinale

Altri esempi tipici di presenza di corpi estranei non ascrivibili a difetti di qualità, ma ad un errato uso da parte dell'utente, sono i precipitati che si formano come conseguenza dell'utilizzo di deflussori differenti rispetto a quelli a corredo delle confezioni di soluzione per infusione. Alcuni materiali plastici dei tubi di connessione usati per le fleboclisi, infatti, non sono compatibili con tutti i principi attivi e/o eccipienti e possono indurre la precipitazione di questi ultimi. Anche in questi casi nel foglio illustrativo viene sempre riportata l'avvertenza "utilizzare solo il deflussore presente nella confezione del medicinale".

Ci sono inoltre casi limite come alcuni antibiotici chinolonici, che possono precipitare nel deflussore se precedentemente sono stati infusi altri farmaci con essi incompatibili: questi, addensandosi, possono bloccare del tutto il deflussore.

Quando il farmaco precipita c'è quanto almeno un ritardo nella tempistica della somministrazione della terapia e va opportunamente risolto quanto prima procedendo alla sostituzione del deflussore.

Anche in questi casi è normalmente presente nel foglio illustrativo un elenco di farmaci incompatibili che non possono essere miscelati assieme nella somministrazione e il rispetto delle indicazioni e avvertenze riportate riduce il rischio di errore da parte dell'utente.

GESTIONE DEI DIFETTI DI QUALITÀ

Segnalazione dei difetti da parte delle strutture preposte

La normativa di riferimento per la gestione del rinvenimento di difetti o corpi estranei nei farmaci è stata, fino al 2003, anno di istituzione dell'AIFA, il Decreto Ministeriale 27 febbraio 2001 del Ministero della Salute (7).

Con la nascita dell'AIFA il Decreto, che riportava come referente il Ministero della Salute, continua a rimanere valido, ma le indicazioni specifiche su come si deve operare in caso di rinvenimento di un difetto o corpo estraneo, sono riportate direttamente nelle pagine web di AIFA e nell'art. 142 del Decreto Legislativo 219 del 2006, e successive modifiche.

In particolare, il Decreto Ministeriale indicava l'Ufficio V del "Dipartimento per la Valutazione dei Medicinali e la Farmacovigilanza" come autorità a cui inviare le segnalazioni di difetto, mentre dal 2003 l'autorità di riferimento è l'Ufficio Qualità dei Prodotti e Contrasto al Crimine Farmaceutico di AIFA.

Va sottolineato, però, che AIFA si occupa solo dei difetti relativi a medicinali, inclusi i farmaci omeopatici. Diversamente, se il difetto è rinvenuto all'interno di dispositivi medici, integratori, fitoterapici e parafarmaci di vario genere, l'autorità competente rimane il Ministero della Salute.

In base a quanto stabilito da AIFA, le segnalazioni possono essere effettuate da farmacie private o comunali, territoriali (ASL, Azienda Sanitaria Locale) o ospedaliere, medici, operatori sanitari, aziende produttrici o titolari di autorizzazione all'immissione in commercio, dall'Istituto Superiore di Sanità, dagli stessi uffici AIFA, nonché dall'Agenzia Europea per i Medicinali (*European Medicines Agency*, EMA) e da altre Autorità nazionali dei Paesi UE o con cui sussistano accordi di mutuo riconoscimento.

I privati cittadini possono segnalare solo ed esclusivamente tramite il proprio farmacista, medico, ASL o Ospedale.

Chiunque tra professionisti/operatori sanitari/forze di polizia che rilevi la presenza di corpi estranei o difetti in un medicinale, o che riceva una segnalazione da un privato cittadino, deve innanzi tutto salvaguardare l'integrità del confezionamento del prodotto medesimo o, nel caso quest'ultimo sia stato manomesso, operare una chiusura provvisoria che assicuri la conservazione del prodotto nello stato di fatto in cui è stato rilevato.

Ne deve poi dare immediata comunicazione all'autorità competente, utilizzando l'apposito modulo presente nel sito dell'agenzia (Appendice A) inviandolo poi all'indirizzo mail: qualita.prodotti@pec.aifa.gov.it.

Nella Appendice A viene riportato integralmente il modulo da utilizzare per la segnalazione di un difetto, da inviare all'Ufficio Qualità dei Prodotti e Contrasto al Crimine Farmaceutico dell'AIFA. Il modulo è reperibile al sito aifa.gov.it seguendo il percorso Home, Modulistica, Moduli difetti di qualità.

Nel modulo andranno indicate, oltre alle informazioni sul segnalante e quelle sul medicinale, le informazioni sul Difetto, che dovranno essere le più dettagliate possibile.

Ruolo e attività effettuate dall'AIFA

L'Ufficio Qualità dei Prodotti e Contrasto al Crimine Farmaceutico di AIFA, una volta ricevuta la segnalazione di difetto, deciderà se è opportuno chiedere il parere dell'Istituto Superiore di Sanità o se gestire autonomamente il difetto, qualora la sua natura sia evidente, e non ravvisi la necessità di ulteriori approfondimenti chimico-analitici.

Successivamente, sulla base delle proprie riflessioni o sulla base delle conclusioni dell'Istituto Superiore di Sanità, deciderà le azioni da intraprendere per la tutela della salute pubblica.

Inizialmente l'AIFA può:

- decidere di approfondire il problema inviando una richiesta di chiarimenti al produttore sulle possibili cause del difetto;
- inviare un'ispezione all'officina di produzione;
- richiedere un aggiornamento delle informazioni riportate sul foglio illustrativo del prodotto (modalità d'uso, aspetto atteso dopo ricostituzione e modalità di conservazione) per corretta informazione agli utenti.

Classificazione dei difetti di qualità

Una volta stabilita con certezza la natura del difetto, l'AIFA ne darà una classificazione in 3 classi, sulla base della sua pericolosità per la salute pubblica e, qualora il farmaco sia commercializzato anche in altri Stati Membri dell'Unione, verrà diffuso un alert a livello internazionale attraverso il *Rapid Alert System* (RAS), la rete per lo scambio di informazioni tra stati membri.

Le 3 classi in cui si classificano i difetti e il tipo di alert sono descritte nella "Compilation of Community Procedure on Inspection and Exchange of Information" (8, 9):

- CLASSE 1

Difetti che costituiscono potenziale rischio per la vita o che potrebbero causare grave rischio per la salute e che devono essere notificati all'EMA entro 24 ore dall'effettiva conferma del difetto.

I provvedimenti emessi per la classe 1 prevedono il ritiro sul tutto il territorio nazionale che in questi casi si estende fino al paziente, con l'invito a restituire la confezione in farmacia e, per medicinali senza alternative, a rivolgersi al medico per lo switch ad altra terapia.

Esempi:

- Prodotto sbagliato (etichetta che non corrisponde al contenuto);
- Prodotto corretto ma dosaggio sbagliato, con gravi conseguenze mediche;
- Contaminazione microbica di prodotto iniettabile o oftalmico;
- Contaminazione chimica con gravi conseguenze mediche;
- Mescolanza di diversi prodotti con più di un contenitore coinvolto;
- Principio attivo sbagliato in un prodotto con più componenti con gravi conseguenze mediche.

Tipo di comunicazione

Alert rapido a tutti gli Stati Membri dell'Unione Europea, ai Paesi dell'area PIC e a tutti i paesi in cui vige un accordo di Mutuo Riconoscimento, (inclusi importazione/distribuzione parallela).

– CLASSE 2

Difetti che potrebbero causare malattia o cattivo trattamento da notificare mediante alert rapido agli Stati Membri e agli Stati con cui vige un Accordo di Mutuo Riconoscimento nei quali sia stato distribuito il lotto, anche per importazione e distribuzione parallela. I provvedimenti emessi per la classe 2 prevedono il ritiro su tutto il territorio nazionale, e, non sempre il ritiro si estende fino al paziente.

Esempi:

- Etichettatura non corretta (es. testo o immagini con errori o mancanti);
- Informazioni mancanti o non corrette (fogli illustrativi, inserti, ecc.);
- Contaminazione microbica di prodotto non iniettabile, non oftalmico, sterile con conseguenze mediche;
- Contaminazione chimico-fisica (impurezze significative, contaminazione crociata, particelle);
- Mix-up di prodotti in contenitore;
- Non conformità con le specifiche (es. stabilità, volume/peso);
- Chiusura non sicura con gravi conseguenze mediche (es. per farmaci citotossici, contenitori a prova di bambino, prodotti potenti).

Tipo di comunicazione

Alert rapido solo nei Paesi dove il lotto è stato distribuito.

– CLASSE 3

Difetti che non costituiscono un rischio significativo per la salute, ma per i quali è stato predisposto un ritiro per ragioni non comprese nelle classi 1 e 2.

In genere vengono segnalati dalle Aziende Titolare dell'AIC, ai sensi dell'art. 70 del DL.vo 219/2006, vengono attivati dallo stesso Titolare AIC e avallati da AIFA. Il provvedimento è da considerarsi non urgente, può essere emanato entro 24/48 ore dal ricevimento della segnalazione. Il ritiro in questi casi avviene fino a livello della distribuzione: farmacia/grossista.

Esempi:

- Confezione difettosa (es. numero di lotto o data di scadenza mancanti o sbagliati);
- Chiusura difettosa;
- Contaminazione (es. deterioramento microbico, sporcizia o frammenti, materia particellare).

Tipo di comunicazione

Nessun alert.

Provvedimenti emanati in base alla classificazione dei difetti

Una volta accertato che il difetto rappresenta un serio rischio per la salute, l'AIFA potrà disporre a livello nazionale, dei provvedimenti restrittivi ai sensi dell'art. 142 del DL.vo 219/2006 e, se opportuno, procederà con la diffusione di comunicazioni sia attraverso il portale AIFA, che attraverso i media.

I provvedimenti restrittivi che l'AIFA può adottare sono i seguenti:

- *Divieto di utilizzo*
che comporta il blocco, presso il sito di rinvenimento, del/i lotto/i oggetto del provvedimento, fino all'emissione di provvedimenti successivi, adottati a seguito dei risultati analitici e/o dei pareri dell'Istituto Superiore di Sanità;
- *Ritiro dal commercio*
implica l'obbligo di ritiro del medicinale da parte del Titolare AIC; in caso di difetto di classe I si procede anche con il comunicato stampa ed entro le 24 ore dal ritiro a livello nazionale e si attiva il RAS) per comunicare il ritiro anche a tutti i Paesi dell'UE, PIC e ai Paesi in cui vigono rapporti di mutuo riconoscimento.
- *Divieto di vendita*
È disposto, con apposita determina, dall'Ufficio Qualità dei Prodotti di AIFA, anche su richiesta di altre autorità, laddove - relativamente alla segnalazione di un difetto - non vi siano sufficienti garanzie che questo sia limitato a qualche lotto, o qualora la gravità del difetto o dell'eventuale contaminazione richieda l'adozione di un particolare provvedimento limitativo. I provvedimenti sono notificati da AIFA al Comando dei Carabinieri del Nucleo Antisofisticazione (NAS);
- *Sequestro*
Effettuato dai carabinieri NAS direttamente o su richiesta di AIFA, e prevede una serie di misure, quali la sigillatura delle confezioni e la consegna in custodia fiduciaria gratuita presso il responsabile della struttura in cui si trova il medicinale oggetto del provvedimento.

Se il difetto di qualità riscontrato non comporta rischio per la salute pubblica e/o viene segnalato dell'Azienda Titolare dell'AIC, ai sensi dell'art. 70 del DL.vo 219/2006, i provvedimenti cautelativi vengono attivati dallo stesso Titolare AIC e avallati da AIFA. In particolare, sono previsti:

- *Divieto di utilizzo*
il lotto rimane bloccato sul posto. Deve essere messo in quarantena e non deve essere assolutamente utilizzato fino ad emissione di provvedimenti successivi che verranno presi dopo il risultato delle analisi effettuate dall'Istituto Superiore di Sanità;
- *Ritiro dal commercio*
implica l'obbligo di ritiro del medicinale da parte del Titolare AIC. In questo caso, contrariamente a quanto avviene per i difetti di classe I, non vengono emanati comunicati stampa e non viene attivato il RAS.

Ruolo e attività dell'Istituto Superiore di Sanità

Dopo il ricevimento della segnalazione, qualora la natura del difetto o del corpo estraneo non sia immediatamente evidente, AIFA invia all'Istituto Superiore di Sanità il campione oggetto della segnalazione, possibilmente integro, insieme ad altri campioni dello stesso lotto, per l'effettuazione di indagini tecniche e analisi chimiche e chimico-fisiche, volte ad accertare la natura esatta del problema.

Una volta ricevuta la richiesta dall'AIFA, il coordinamento delle analisi presso l'Istituto Superiore di Sanità viene affidato al CNCF, che può effettuare le analisi direttamente nei propri laboratori, o richiedere ulteriori analisi ad altre strutture dell'Istituto.

Alla fine dell'attività analitica viene emesso un parere, dove vengono sintetizzati i risultati analitici e le conclusioni tratte sulla origine e natura del difetto, nonché della sua effettiva pericolosità per la salute pubblica (10), e tale parere viene inviato all'Ufficio Qualità dei Prodotti di AIFA.

Analisi eseguite dai laboratori del CNCF in base alla tipologia di difetto

Le tipologie di analisi variano in base alla natura del difetto e per lo più vengono effettuate più tipologie di analisi per accertare la natura del problema, in base alla sua complessità.

Comunemente, per le casistiche di difetti più frequenti, le attività analitiche svolte possono sinteticamente essere riportate nella seguente lista:

- *Problemi di natura organolettica, o di aspetto*
Si procede all'osservazione del campione anche mediante il confronto con altri dello stesso lotto o di altri lotti, alla raccolta di materiale fotografico, e ad eventuali analisi colorimetriche e spettroscopiche. Per capire se la modifica del colore o del sapore/odore siano legate ad una degradazione, vengono effettuati identificazione e dosaggio delle sostanze attive.
- *Corpi estranei*
Si possono eseguire scansioni con il microscopio elettronico. Questa tecnica può aiutare ad individuare, in caso di corpuscoli, se si tratta ad esempio di materiale plastico, o metallico e a stabilirne l'esatta natura;
- *Problemi legati alla divisibilità o all'eccessiva fragilità o durezza delle forme farmaceutiche solide*
Si effettueranno test di resistenza alla rottura e di friabilità, con apposite apparecchiature.
- *Segnalazioni di ridotta efficacia*
Si potranno effettuare saggi di disaggregazione per verificare che la compressa si riduca in granuli di dimensioni ridotte e saggi di dissoluzione, per verificare che il principio attivo venga rilasciato dalla matrice nei tempi previsti. Si potranno anche effettuare analisi per la determinazione del contenuto della sostanza attiva, per verificare che il dosaggio sia corretto;
- *Segnalazioni di reazioni avverse*
Supponendo che queste possano essere determinate da un eventuale sovradosaggio della sostanza attiva, si potranno effettuare analisi per verificarne l'esatto titolo. Supponendo invece che la reazione avversa sia dovuta alle impurezze, se ne potrà determinare il contenuto, per verificare che sia entro i limiti approvati.

È possibile anche ricercare impurezze tossiche non previste dal Dossier di registrazione del Farmaco, che potrebbero accidentalmente essere finite nel medicinale in seguito a problemi di contaminazione durante il processo di fabbricazione: ad esempio da parte di altre sostanze attive sintetizzate sulle stesse linee produttive, non pulite adeguatamente, oppure da parte di sostanze che si possono generare durante la sintesi stessa della sostanza attiva o degli eccipienti.

A questo proposito si può citare il caso di inquinamento di numerosi prodotti medicinali da Nitrosammine, sostanze genotossiche, per la cui analisi, essendo presenti in quantità estremamente basse, è necessario l'impiego di tecniche di separazione cromatografica (liquida o gassosa) associate a spettrometria di massa (11).

CONCLUSIONI

Nel presente rapporto è stata descritta una delle attività istituzionali di controllo del CNCF: l'analisi dei campioni oggetto di segnalazioni relative alla presenza di difetti di qualità.

Partendo dal concetto di qualità di un medicinale, sono state definite le specifiche che il farmaco deve rispettare per legge; un difetto di qualità si verifica quando sussiste una mancanza di conformità ad una o più specifiche.

Sono state descritte le diverse tipologie di difetti comunemente riscontrati ed è stato sottolineato che molto spesso non si tratta di veri difetti di qualità, ma piuttosto di errori nella conservazione da parte degli utenti, semplici errori di giudizio, o errato utilizzo da parte degli operatori sanitari.

Sono stati illustrati brevemente i diversi approcci analitici che l'Istituto Superiore di Sanità può mettere in campo in base alla tipologia di difetto riscontrato per confermarne la presenza e accertarne l'effettiva pericolosità per la salute dei pazienti. infine, è stato fatto il punto sulle norme vigenti per la gestione dei difetti.

A tale proposito è stato descritto il ruolo dell'AIFA che, in caso di pericolo per la salute pubblica, sulla base delle conclusioni dell'Istituto Superiore di Sanità, può decidere di ritirare i lotti dal commercio, inviare ispezioni presso il sito produttivo e allertare i paesi dove il farmaco viene commercializzato, grazie ad un sistema di comunicazioni standardizzato, il *Rapid Alert System*.

Preme enfatizzare, infine, quanto sia importante, da parte dei cittadini e di tutti gli operatori e operatrici sanitarie, la pronta segnalazione di qualunque difettosità venga ravvisata in un medicinale (utilizzando il modello riportato nell'Appendice A): tale segnalazione rappresenta, in pratica, un'ulteriore forma di garanzia della qualità di un medicinale, senza la quale, come illustrato in questo Rapporto, ne vengono vanificate sia l'efficacia, che la sicurezza.

BIBLIOGRAFIA

1. Europa. Direttiva 2001/83/CE del 6 novembre 2001 recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano. *Gazzetta ufficiale delle Comunità europee* L311 del 28 novembre 2001.
2. Italia. Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219. Attuazione della direttiva 2001/83/CE relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano. *Gazzetta Ufficiale* n. 142 del 21 giugno 2006.
3. European Commission. *EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines*. Bruxelles: European Commission Disponibile all'indirizzo: https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_en; ultima consultazione dicembre 2024.
4. EMA. *ICH Q6A specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances - Scientific guideline*. London: European Medicines Agency; 2000. (CPMP/ICH/367/96).
5. EMA. *Quality defects and recalls*. Amsterdam: European Medicines Agency; ultimo aggiornamento 2024. Disponibile all'indirizzo: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/compliance-post-authorisation/quality-defects-recalls> ultima consultazione dicembre 2024.
6. Gaudiano MC, Valvo L, Rodomonte AL. A Q-TOF LC/MS method for identification and quantitation of Histamine in the antibiotic Gentamicin at ppm level: Validation and uncertainty evaluation. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2019;162:158-163.
7. Italia. Decreto Ministeriale 27 febbraio 2001. Disposizioni da applicare in caso di rinvenimento di medicinali con difetti o contenenti corpi estranei. *Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 55 del 7 marzo 2001.
8. EMA. *Compilation of community procedures on inspections and exchange of information*. London: European Medicines Agency; 2014. (EMA/572454/2014 Rev. 17).
9. PIC/S (Pharmaceutical Inspection Convention Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme). *Procedure for handling rapid alerts and recalls arising from quality defects*. Geneva: PIC/S Secretariat; 2017. (PI 010-5). Disponibile all'indirizzo: <https://picscheme.org/docview/2681>; ultima consultazione
10. Farina A, Lecce R, Gostoli G, Montinaro A. *Controllo dei corpi estranei o dei difetti nei prodotti medicinali: riflessioni sulla evoluzione della procedura*. Roma. Istituto Superiore di Sanità; 2003. (Rapporti ISTISAN 03/08).
11. EMA. *Assessment report. Procedure under Article 5(3) of Regulation EC (No) 726/2004. Nitrosamine impurities in human medicinal products*. Amsterdam: European Medicines Agency; 2020. (EMA/369136/2020).

APPENDICE A
Modulo AIFA per la segnalazione di un difetto

MODELLO SEGNALAZIONE DIFETTI

Modello A

COMUNICAZIONE RINVENIMENTO DI DIFETTI O PRESENZA DI CORPI ESTRANEI NEI MEDICINALI PER USO UMANO

(Da compilarsi a cura della struttura che ha rilevato il problema o che ha ricevuto la segnalazione da parte di un privato cittadino)

All'Agenzia Italiana del Farmaco
 Ufficio Qualità dei Prodotti e Contrasto al Crimine Farmaceutico
 Via del Tritone, 181
 00187 Roma
 PEC: qualita.prodotti@pec.aifa.gov.it

INFORMAZIONI SUL SEGNALANTE (1):

- ASL
- OSPEDALE
- FARMACIA PRIVATA/COMUNALE
- MEDICO CURANTE
- MEDICO SPECIALISTA
- OPERATORE SANITARIO
- FORZE DI POLIZIA : NUCLEO ANTISOFISTICAZIONE (NAS)
- GUARDIA DI FINANZA
- POLIZIA DELLO STATO
- CARABINIERI

STRUTTURA SEGNALANTE:

Indirizzo: Via/Piazza..... Cap:..... Città:.....

Telefono : PEC/email:

INFORMAZIONI MEDICINALE (2) :

Denominazione del Medicinale :

Forma Farmaceutica :

Codice AIC :

Titolare AIC:

Officina di produzione.....

Numero di lotto :

Data di scadenza :

Mod.111/01 – Fac-simile Modello A	Rev. 01	Data:04/12/20	Pag. 1 di 2
-----------------------------------	---------	---------------	-------------

INFORMAZIONI SUL DIFETTO :

- Mancanza codice a barre (barcode)
- Mancanza numero di lotto sull'etichetta e/o confezionamento primario
- Mancanza data di scadenza sull'etichetta e/o confezionamento primario
- Mancanza del numero AIC sull'etichetta e/o confezionamento primario
- Mancanza principio attivo sull'etichetta e/o confezionamento primario
- Mancanza o errori sul foglio illustrativo
- Chiusura a prova di bimbo errata o non funzionante (chiusura non sicura)
- Compresse o capsule frantumate e/o mancanti
- Fiale rotte e/o mancanti
- Chiusura difettosa della confezione
- Frammischiamento
- Malfunzionamento dispositivo (penna - spray - diskus - anello intrauterino)
- Mancanza di adesività
- Cattiva erogazione del contagocce
- Problemi sulla quantità del prodotto all'interno della confezione
- Problemi sul rivestimento del medicinale
- Problemi sul colore - odore - sapore del medicinale
- Deposito - Corpi estranei - Formazione di gel
- Compresse con consistenza anomala
- Problemi di solubilità
- Problemi di ricostituzione
- Medicinale alterato o manomesso
- Reazione avversa
- Inefficacia
- Altro – Specificare:**.....

Descrizione dettagliata del difetto (3):

.....

.....

.....

- Al momento del rinvenimento la confezione era integra (4): SI NO
- Attualmente la confezione è integra (4): SI NO
- Sono in possesso della confezione difettosa (4): SI NO
- Posso fornire altre confezioni dello stesso lotto alle Autorità richiedenti (4): SI NO

Persona da contattare per ulteriori informazioni :

Tel. : PEC/email :

....., lì Firma.....

(1) Indicare la denominazione della struttura o del segnalante con relativo indirizzo completo, recapito telefonico, e PEC.
 (2) Le informazioni richieste sul medicinale si trovano sulla confezione (confezionamento secondario) o sul foglietto illustrativo reperibile sul sito dell'AIFA al link: <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bonedatofarmaci/>
 (3) Descrivere in modo più dettagliato possibile il problema riscontrato e allegare la documentazione fotografica del difetto descritto
 (4) Barrare la voce che interessa.

Mod.111/01 – Fac-simile Modello A	Rev. 01	Data:04/12/20	Pag. 2 di 2
-----------------------------------	---------	---------------	-------------

*Serie Rapporti ISTISAN
numero di dicembre 2024, 12° Suppl.*

*Stampato in proprio
Servizio Comunicazione Scientifica – Istituto Superiore di Sanità*

Roma, dicembre 2024