- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.140.185.170 Wed, 17 Apr 2024, 14:08:40

Chiara Cannizzo,[1] Rosanna Interrigi,[2] Ignazia Poidomani[3]
[1]*Farmacista Tirocinante, Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera Università degli Studi di Catania*
[2]*Farmacista Dirigente U.O.C. Farmaceutica Territoriale ASP Ragusa*
[3]*Farmacista Direttore U.O.C. Farmaceutica Territoriale ASP Ragusa*

Ritiro, Sospensione o Revoca dei farmaci

1. INTRODUZIONE

La corretta gestione dei farmaci è una componente fondamentale del processo assistenziale e delle sua qualità. Tale gestione non comprende solo processi relativi alla selezione, approvvigionamento, conservazione, prescrizione, trascrizione, distribuzione, preparazione, somministrazione, documentazione e monitoraggio delle terapie farmacologiche, ma anche un controllo qualitativo del farmaco teso a tutelare la salute del paziente. Nel corso dell'utilizzo alcuni farmaci possono essere sospesi, revocati o ritirati dal commercio; la tempestività del farmacista nel mettere in atto le procedure previste garantisce la sicurezza del paziente.
La detenzione di medicinali guasti (scaduti) o imperfetti rientra nelle ipotesi di reato contro l'incolumità pubblica, come quella relativa alla detenzione di medicinali adulterati o contraffatti.
Per guasto si intende ogni medicamento che abbia subito nel tempo processi di alterazione; il medicinale scaduto è considerato guasto.
Per imperfetto si intende ogni medicamento che non risulti preparato secondo le indicazioni della tecnica farmaceutica, o che sia tecnicamente difettoso risultando così privo di efficacia terapeutica o dannoso per la salute.
Per adulterato si intende un medicinale modificato, privato in tutto o in parte dei suoi componenti caratteristici.
Per contraffatto si intende un medicinale falsificato a scopo fraudolento. [1]

2. SCOPO

Lo scopo di questo contributo è definire le modalità operative per la corretta gestione dei farmaci, in particolare i farmaci per cui sia stata inviata comunicazione di ritiro, sospensione o revoca.

3. DIFETTI DI QUALITÀ: VIGILANZA POST-MARKETING

Le segnalazioni relative alla presenza di difetti in uno o più lotti di medicinali o di materie prime sono effettuate dal personale sanitario, dalle aziende produttrici o dai titolari di autorizzazione all'immissione in commercio (A.I.C.), dai cittadini, dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS), dall' Ufficio Attività Ispettive di buona pratica di fabbricazione (GMP), a seguito di ispezione, e dalle Autorità nazionali dei Paesi UE o in cui vige un accordo di mutuo riconoscimento o dall'Agenzia europea dei medicinali (EMA).[2]
L'AIFA ha predisposto un Modello di Segnalazione Difetti da compilarsi a cura dell'operatore sanitario che ha rilevato il problema o ha ricevuto segnalazione da parte del cittadino (Figura 1). [4]

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.140.185.170 Wed, 17 Apr 2024, 14:08:40

MODELLO SEGNALAZIONE DIFETTI

Modello A

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

(Da compilarsi a cura dell'operatore sanitario 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
Via del Tritone, 181
00187 Roma
Fax : 06 59784313

Struttura o sanitario segnalante con indirizzo completo (1)
.....……..……..

Medicinale (2) e codice AIC :
…….……..……..

Titolare AIC: ……..…….

Officina di produzione...…….……

Lotto n……scadenza……..…

Difetto o corpo estraneo riscontrati (3) …….....…….……..
…….....……...…….……..……

Al momento del rinvenimento la confezione era integra (4) □ SI □ NO

Attualmente la confezione è integra (4) □ SI □ NO

Presenza di altre confezioni dello stesso lotto presso la struttura segnalante (4) □ SI □ NO

Persona da contattare per ulteriori informazioni : …..…….…….

Telefono...…… telefax …….....

……..,lì..…….. Firma……..……..

(1) Indicare la denominazione della struttura o del sanitario segnalante con relativo indirizzo completo, recapito telefonico e telefax.

(2) Indicare, oltre alla denominazione, anche il codice A.I.C., la forma farmaceutica, il dosaggio e la confezione.

(3) Descrivere in modo più dettagliato possibile il problema riscontrato.

(4) Barrare la voce che interessa.

Figura 1

Il Programma Annuale di Controllo permette di garantire che i farmaci commercializzati corrispondano esattamente alle specifiche di qualità delle procedure autorizzative. Esso viene stabilito ogni anno dall'AIFA, sentito il parere dell'Istituto Superiore della Sanità, e viene approvato dalla Commissione Tecnico Scientifica (CTS) dell'AIFA. L'Ufficio Qualità dei Prodotti dell'AIFA richiede ai carabinieri del NAS di prelevare, presso le farmacie o i grossisti, campioni dei medicinali previsti nel programma, che vengono inviati all'ISS per l'analisi. Qualora i risultati dell'analisi rilevino delle difformità da quanto autorizzato, l'Ufficio Qualità dei Prodotti dell'AIFA prende i necessari provvedimenti.

Le analisi effettuate si basano sulla verifica della rispondenza alle specifiche di qualità autorizzate per ciascun farmaco e riportate nel dossier di registrazione e/o nelle monografie di Farmacopea Europea.[3]

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.140.185.170 Wed, 17 Apr 2024, 14:08:40

4. PROVVEDIMENTI

Allo scopo di tutelare la salute pubblica e in accordo con le norme nazionali e comunitarie, vengono emanati, con la collaborazione del Comando Carabinieri per la Tutela della Salute (NAS) e l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), provvedimenti con carattere di urgenza quali:

- il ritiro dei lotti (ritiro dell'intero lotto);
- il divieto di utilizzo (il lotto deve essere fisicamente separato dagli altri e non deve essere assolutamente utilizzato fino ad emissione di provvedimenti successivi che verranno intrapresi dopo il risultato delle analisi effettuate dall'ISS);
- il campionamento (in questo caso il lotto può essere utilizzato, sarà l'AIFA a comunicare eventuali altri provvedimenti, dopo l' esito delle analisi effettuate dall'ISS);
- il sequestro cautelativo di uno o più lotti di prodotti medicinali difettosi (i prodotti sequestrati non potranno essere utilizzati né distrutti senza l'autorizzazione dell'AIFA). [2]

5. REVOCHE, VARIAZIONI E SOSPENSIONI DI AIC

Le revoche di AIC su rinuncia (art. 38, comma 9, del D.L.vo n. 219/2006) comprendono l'intera autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale.
Lo smaltimento delle scorte, se concesso, viene espressamente dichiarato nella determinazione di revoca, con termine entro e non oltre 180 giorni dalla pubblicazione del provvedimento in G.U. – termine non prorogabile, salvo esigenze di sanità pubblica; in taluni casi il medicinale può essere utilizzato fino alla data di scadenza.
Le variazioni di AIC comprendono, invece, i casi di soppressione di singoli dosaggi o forme farmaceutiche.
L'Ufficio Qualità dei Prodotti gestisce, altresì, le attività di revoca d'ufficio e di sospensione delle AIC dei medicinali. L'AIC di un medicinale può essere revocata, con conseguente definitivo ritiro dal commercio quando:

a) il medicinale risulta nocivo nelle normali condizioni di impiego;
b) il medicinale non possiede l'effetto terapeutico o l'effetto per il quale è stato autorizzato;
c) il rapporto rischio/beneficio non è favorevole nelle normali condizioni d'impiego;
d) il medicinale non presenta la composizione qualitativa e quantitativa dichiarata;
e) il medicinale è stato prodotto in stabilimenti non autorizzati.

L'autorizzazione può essere revocata anche nel caso in cui si riscontri che le informazioni presenti nella domanda di autorizzazione del medicinale non siano corrette o in assenza di controlli sul prodotto finito, sui componenti o sui prodotti intermedi della produzione. Costituiscono, inoltre, motivo di revoca le sperimentazioni che, presentate a supporto della richiesta di AIC, siano state condotte senza rispettare i principi e le linee guida delle norme di buona pratica clinica (GCP) fissati dalla normativa comunitaria.
Il provvedimento di sospensione dell'AIC comporta il divieto di vendita o dispensazione del medicinale; esso viene disposto qualora sia opportuno acquisire

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.140.185.170 Wed, 17 Apr 2024, 14:08:40

ulteriori dati inerenti caratteristiche del medicinale ovvero in caso di lievi irregolarità, ha validità temporanea e può essere revocato. In alcuni casi alla sospensione segue il ritiro, in altri l'AIFA può autorizzare la proroga dei termini di distribuzione di lotti precedentemente sospesi.[5]

Il Ministero della Salute attraverso il progetto di tracciabilità del farmaco e il monitoraggio degli approvvigionamenti di farmaci negli ospedali, nelle farmacie territoriali e nella distribuzione diretta si propone di contrastare eventuali attività illegali a danno della salute pubblica. Titolari di AIC, distributori, strutture ospedaliere ecc... devono essere registrati nella banca dati centrale per poter acquistare, detenere, cedere, vendere o smaltire farmaci; essi devono, inoltre, trasmettere alla banca dati in modo informatico i movimenti delle singole confezioni.[6]

L'AIFA in cooperazione con l'EMA assicura, con le ispezioni, se necessario senza preavviso, nonché, ove opportuno, chiedendo ad un laboratorio ufficiale di controllo dei medicinali o ad un laboratorio designato al fine di effettuare controlli su campione, che le disposizioni normative dei medicinali siano rispettate. Tale cooperazione consiste in scambi di informazioni con l'EMA sia sulle ispezioni programmate sia sulle ispezioni già condotte.[7] Se l'ispezione accerta l'inosservanza delle strutture osservate degli obblighi di legge ovvero dei principi e delle linee guida di buona pratica di distribuzione, l'autorità competente che ha effettuato l'ispezione trasmette tempestivamente tale informazione all'AIFA che provvede a iscriverla nella banca dati dell'Unione.[8]

Le regioni singolarmente o in intesa tra loro collaborano con l'AIFA nell'attività di farmacovigilanza per la realizzazione del progetto di farmacovigilanza attiva.

Le regioni provvedono, nell'ambito delle proprie competenze, alla diffusione di informazioni al personale sanitario e alla formazione degli operatori nel campo della farmacovigilanza sviluppando azioni mirate al monitoraggio della sicurezza dei medicinali.[9]

In aggiunta agli interventi adottati a livello nazionale sono contemporaneamente espletate le misure del Sistema di Allerta Rapido, definito in base a procedure condivise a livello europeo, che prevede azioni e notificazioni differenti in relazione alla tipologia di gravità del difetto in accordo con la classificazione delle urgenze. Nella Figura 2 vengono descritte la classificazione dei difetti e le relative azioni da intraprendere.

CLASSE	CARATTERISTICHE	
Classe I	difetti che costituiscono potenziale rischio per la vita o che potrebbero causare grave rischio per la salute e che devono essere notificati entro 24	■ prodotto sbagliato, (etichetta che non corrisponde al contenuto, dosaggio errato) ■ contaminazione microbica di prodotto iniettabile o oftalmico ■ contaminazione chimica
Classe II	difetti che potrebbero causare malattia o cattivo trattamento da notificare mediante Allerta 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.	■ mescolanza di prodotti nei contenitori ■ presenza di impurezze significative ■ contaminazione microbica di prodotti sterili non iniettabili e non oftalmici ■ chiusura non sicura cd etichettatura non corretta
Classe III	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 I e II	■ confezione difettosa per numero di lotto o data di scadenza mancante o erronea ■ chiusura difettosa ■ contaminazione da deterioramento microbico ■ sporcizia, frammenti o materia particellare.

Figura 2

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.140.185.170 Wed, 17 Apr 2024, 14:08:40

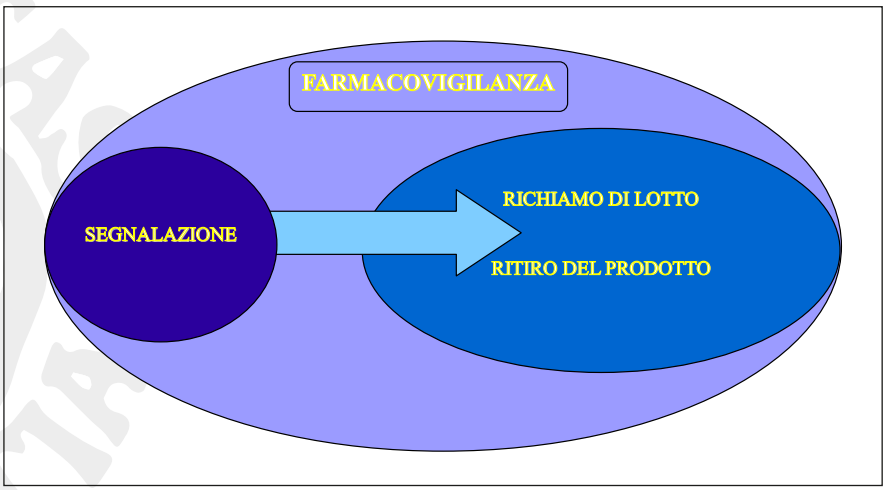

Figura 3

In seguito alla segnalazione di difetto, viene valutato il livello di gravità in base al quale viene deciso se procedere o meno al ritiro del lotto o al ritiro di tutto il medicinale presente sul mercato.[10] (Figura 3)
Le principali cause che hanno portato al ritiro dei farmaci da parte di AIFA, Nas e Ditte Produttrici riguardano:

- Parere non favorevole dell'ISS;
- Problemi di formulazione;
- Risultati fuori specifica;
- Problemi riguardanti le materie prime;
- Problemi inerenti il confezionamento primario;
- Non conformità del sito di produzione.

Caso di furto e riciclaggio di farmaci all'estero

Comunicato stampa 355 del 16/04/2014 [11]
L'approfondimento sul caso relativo al furto e al successivo riciclaggio di diverse confezioni del farmaco HERCEPTIN, medicinale ad uso ospedaliero indicato nel trattamento del carcinoma mammario e gastrico (Titolare AIC Roche Registration Limited), è stato avviato da AIFA e Carabinieri NAS a seguito di una segnalazione inviata da un grossista del Regno Unito in ragione delle anomalie riscontrate su alcune confezioni del farmaco, acquistate attraverso il grossista italiano. Le anomalie riguardavano in particolare la discrepanza tra i numeri di lotto riportati sul confezionamento primario e secondario. A seguito di un primo controllo è stata rilevata la corrispondenza di alcuni numeri di lotto oggetto della segnalazione con quelli riportati nella banca dati dei furti, realizzata nell'ambito del progetto avviato in collaborazione tra AIFA, Farmindustria, Asso-Ram e Carabinieri NAS col supporto del Ministero della Salute, con l'obiettivo di condividere ed analizzare dati e informazioni su un fenomeno in costante crescita. A seguito delle verifiche effettuate dai Carabinieri NAS sono emersi ulteriori elementi: la sede registrata per Farmaceutica Internazionale SRL avrebbe infatti cessato la propria attività già dal dicembre 2013 e altri prodotti, oltre ad HERCEPTIN, sono risultati essere oggetto di esportazione dall'Italia verso il Regno Unito, sempre ad opera del medesimo grossista. Le aziende italiane titolari AIC avrebbero, invece, dichiarato di non aver mai venduto al grossista italiano i propri prodotti; molti di questi farmaci, infatti, sono distribuiti alle strutture ospedaliere direttamente dai titolari di AIC, senza l'intermediazione dei grossisti che, pertanto, salvo rare eccezioni, non hanno accesso a determinati farmaci.
L'AIFA ha dunque provveduto immediatamente a contattare l'Agenzia regolatoria inglese (MHRA) per verificare se altri grossisti avessero effettuato acquisti da Farmaceutica Internazionale SRL.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.140.185.170 Wed, 17 Apr 2024, 14:08:40

6. OBBLIGHI DEL FARMACISTA

In seguito a comunicazione di ritiro, sospensione o revoca di un prodotto medicinale da parte del NAS, dell'AIFA o della ditta produttrice, il farmacista ha l'obbligo, dopo aver verificato la presenza del suddetto farmaco, di sospendere immediatamente la dispensazione. I prodotti oggetto del ritiro dovranno essere collocati in apposito contenitore su cui deve essere apposta la dicitura "medicinale ritirato o sospeso o revocato"; tale contenitore deve essere conservato separatamente dagli altri farmaci in modo da consentire eventuali verifiche e riscontri da parte delle autorità competenti. Il farmacista è tenuto a conservare la documentazione che identifichi ogni operazione di entrata ed uscita, la data, la denominazione del medicinale, il quantitativo ricevuto o consegnato, il numero di lotto, la data di scadenza, il nome e l'indirizzo del fornitore o del destinatario. Tale documentazione dovrà essere tenuta a disposizione delle autorità competenti. Si applica il ritiro dell'intera specialità qualora i lotti coinvolti da difetti siano molteplici e risulti difficoltoso identificarli o non vi siano sufficienti garanzie che il difetto sia limitato a qualche lotto.
Il farmacista è tenuto a contattate l'U.O. Ospedaliera e/o territoriale, a cui ha precedentemente consegnato il medicinale oggetto di segnalazione, e verificarne la presenza; qualora si trattasse di un assistito, il farmacista deve contattare il paziente invitandolo a sospendere immediatamente la terapia e riconsegnare il farmaco al fine di procedere ad un accurato controllo e/o al ritiro dello stesso.
Nella Figura 4 viene illustrato l'intero processo che prevede la comunicazione di ritiro, sospensione o revoca del farmaco; la verifica della giacenza, della consegna antecedente alla comunicazione e dei dati informatici; le relative azioni in caso di presenza del farmaco in farmacia o di avvenuta consegna.

7. ISPEZIONI PRESSO LE FARMACIE PRIVATE DA PARTE DEL SERVIZIO FARMACEUTICO-TERRITORIALE

L'attività di vigilanza ha l'obiettivo di garantire la qualità dei medicinali e la sicurezza del paziente. Le ispezioni presso le farmacie private aperte al pubblico sono di competenza del servizio farmaceutico territoriale. Il farmacista territoriale durante il corso delle ispezioni ordinarie/straordinarie ha il compito di verificare l'eventuale presenza all'interno della farmacia di medicinali per cui sia stato predisposto ritiro/revoca/ sospensione da parte di AIFA, NAS o da parte della ditta produttrice, al fine di garantire la sicurezza dei pazienti e degli utilizzatori.
I medicinali devono essere rimossi dagli scaffali e allocati in appositi contenitori con idonea dicitura, che ne escluda la vendibilità o la dispensazione in attesa di reso o distruzione secondo le indicazioni della ditta, dei Nas o dell'AIFA. È perseguibile non solo chi adultera o contraffà un medicamento ma anche chi lo detiene. L'articolo 2 del Ddl Marinello, già approvato dal Senato e con parere favorevole da parte della XII commissione Affari Sociali della Camera ma non ancora pubblicato nel GURI, modifica il Testo Unico delle leggi sanitarie, di cui al Regio Decreto n. 1265 del 1934, intervenendo sull'articolo 123, relativo alla professione di farmacista per depenalizzare la detenzione di medicinali scaduti, guasti o imperfetti qualora detti farmaci non siano destinati al commercio.
La proposta di legge, intervenendo sull'articolo 123, introduce una sanzione amministrativa pecuniaria (da 1500 a 3000 euro) a carico del farmacista che detenga farmaci scaduti, guasti o imperfetti qualora, per le modeste quantità e le modalità di conservazione, si possa escludere la destinazione al commercio; pertanto i contenitori devono essere posti in una specifica zona della farmacia

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.140.185.170 Wed, 17 Apr 2024, 14:08:40

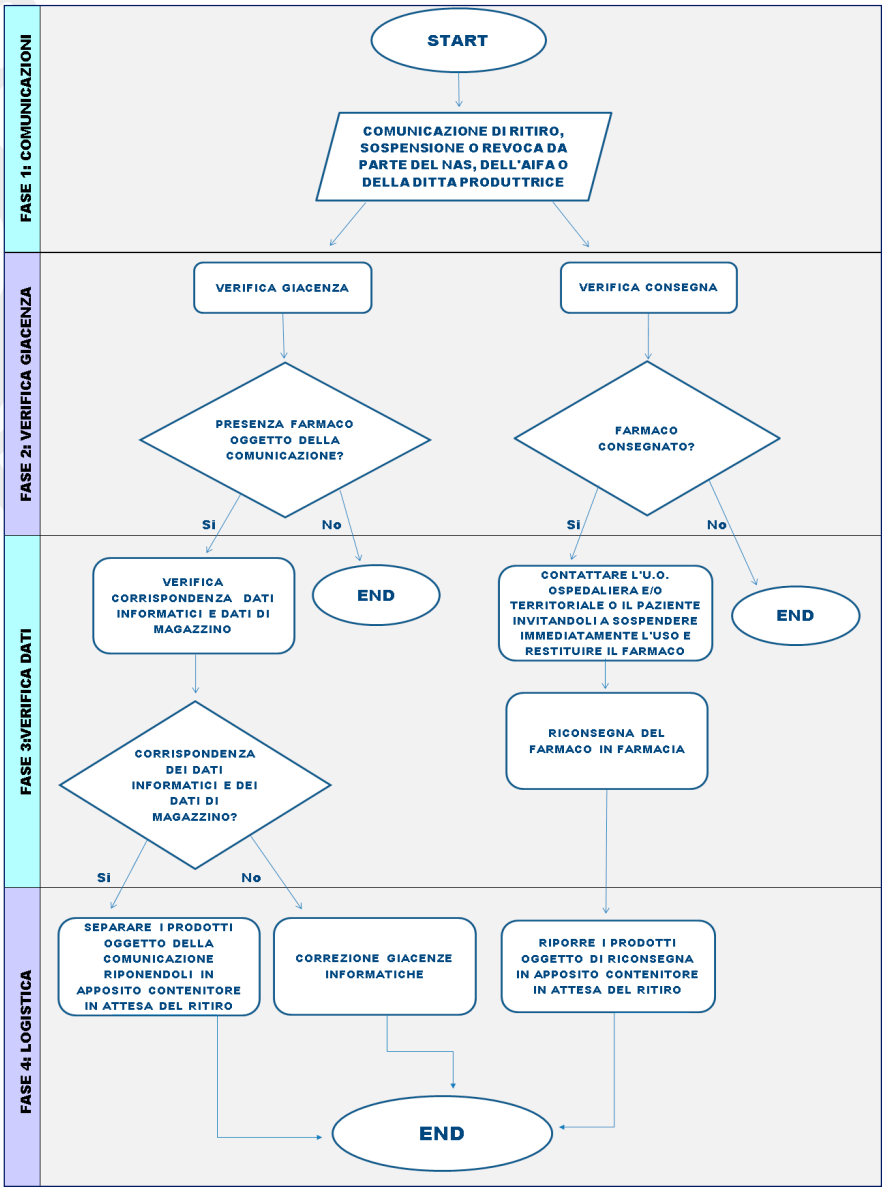

Figura 4

separati dai medicinali vendibili. Durante il corso delle ispezioni il farmacista annoterà nel verbale di ispezione l'eventuale rinvenimento di confezioni ritirate, sospese o revocate. È buona norma che il verbale di ispezione preveda un preciso spazio da dedicare a tale verifica.

8. RIMBORSO DEL FARMACO RITIRATO

La ditta produttrice fornirà indicazioni circa il trattamento del farmaco sospeso, ritirato o revocato.
Il farmaco sospeso viene restituito alla ditta che provvederà all'emissione di una nota di credito di pari importo o alla sostituzione del farmaco. In seguito a disposizione del Ministero della Salute, il farmaco può essere reimmesso in circolazione.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.140.185.170 Wed, 17 Apr 2024, 14:08:40

Il farmaco ritirato o revocato può essere restituito alla ditta che provvederà all'emissione di una nota di credito di pari importo o alla sostituzione del farmaco; in alternativa, la ditta può provvedere all'emissione di una nota di credito per l'azienda, in seguito alla dichiarazione di distruzione da parte del farmacista corredata di relativo verbale di distruzione.
Le note di credito dovranno riportare indicazioni della fattura a cui fanno riferimento e al numero d'ordine.

BIBLIOGRAFIA

1. Minghetti P, Marchetti M. Legislazione Farmaceutica, Casa Ed. Ambrosiana, 2006, 351-2.
2. Difetti di qualità", Agenzia Italiana del Farmaco; http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/difetti-di-qualit%C3%A0-provvedimenti. Data di consultazione 19/09/2016
3. "Qualità dei prodotti", Agenzia Italiana del Farmaco; http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/qualit%C3%A0-dei-prodotti-faq. Data di consultazione 19/09/2016.
4. Scheda di segnalazione difetti; http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Modello_A_segnalazioni_difettirev._0.pdf. Data di consultazione 19/09/2016.
5. "Ritiri e sospensioni", Agenzia Italiana del Farmaco; http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/revoche-variazioni-e-sospensioni-di-aic. Data di consultazione 19/09/2016.
6. Il ruolo del Ministero della Salute in materia di distribuzione dei farmaci; http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?id=3624&area=farmaci&menu=dfarm. Data di consultazione 19/09/2016.
7. Decreto Ministero della Salute, 30/04/2015.
8. Decreto Legislativo 19 febbraio 2014, n.17.
9. Sistema nazionale di farmacovigilanza; http://www.gurs.regione.sicilia.it/Gazzette/g07-02/g07-02-p13.html. Data di consultazione 19/09/2016.
10. I controlli di qualità post-marketing; http://www.agenziafarmaco.gov.it/allegati/bif3_08_marra.pdf. Data di consultazione 19/09/2016.
11. Caso di furto e riciclaggio di farmaci all'estero; http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/furto-e-riciclaggio-di-farmaci-all%E2%80%99estero-i-primi-risultati-del-progetto-aifa-il-caso-hercep.Data di consultazione 19/09/2016.