

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

**Controllo dei corpi estranei
o dei difetti nei prodotti medicinali:
riflessioni sulla evoluzione della procedura**

Anna Farina, Raffaele Lecce,
Gianluca Gostoli, Annalisa Montinaro
Laboratorio di Chimica del Farmaco

ISSN 1123-3117

Rapporti ISTISAN

03/8

Istituto Superiore di Sanità

Controllo dei corpi estranei o dei difetti nei prodotti medicinali: riflessioni sulla evoluzione della procedura.

Anna Farina, Raffaele Lecce, Gianluca Gostoli, Annalisa Montinaro

2003, 25 p. Rapporti ISTISAN 03/8

Il 27 febbraio 2001 un Decreto del Ministero della Sanità ha emanato nuove disposizioni da applicare in caso di rinvenimento di medicinali con difetti o contenenti corpi estranei recependo alcune indicazioni dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), pubblicate nel 1999, sull'applicazione delle allora vigenti norme sulla stessa materia. Un esame delle segnalazioni di presenza di corpi estranei in prodotti medicinali pervenute all'ISS nel corso dell'evoluzione della procedura, oltre a confermare il significativo vantaggio dell'immediato coinvolgimento dell'Autorità ispettiva, ha evidenziato: una certa ricorrenza temporale del numero e della natura dei corpi estranei rinvenuti; la necessità che i singoli operatori sanitari prestino maggiore attenzione alla esecuzione delle disposizioni emanate e alla lettura delle "istruzioni per l'uso" dei medicinali stessi.

Parole chiave: Corpi estranei, Difetti, Farmacovigilanza, Medicamenti

Istituto Superiore di Sanità

Control of foreign bodies or defects in medicinal products: considerations on the procedure evolution.

Anna Farina, Raffaele Lecce, Gianluca Gostoli, Annalisa Montinaro

2003, 25 p. Rapporti ISTISAN 03/8 (in Italian)

A decree of the Italian Ministry of Health (February 27, 2001) gives new rules to be applied when a defect or a foreign body is found to be present in a released medicinal product. Such rules take care of some advices given by the Istituto Superiore di Sanità (Italian National Institute of Health) in the year 1999 with a critical assessment of all the activity derived from the previous Directive on the same issue: the prompt involvement of the inspective authority was suggested particularly when the defect or the foreign body found present in a medicinal product is easily identified. The implementation of these rules points out the need for a more careful approach, by health operators, in reading the Summary of the Products Characteristics of the medicinal products themselves.

Key words: Foreign bodies, defects, Pharmaco-surveillance, Medicinal products

Per informazioni rivolgersi a: anna.farina@iss.it

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

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità e Direttore responsabile: *Enrico Garaci*
Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988

Redazione: *Paola De Castro e Sandra Salinetti*
La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.

© 2003 Istituto Superiore di Sanità (Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma)

INDICE

Introduzione	1
Evoluzione della normativa	3
Segnalazioni pervenute ed indagini effettuate	4
Conclusioni	6
Bibliografia	7
Appendice A	
Normativa di riferimento	9
Circolare 26 febbraio 1997, n. 4.....	11
Decreto Ministeriale 27 febbraio 2001.....	13
Allegato. Modello A.....	15
Appendice B	
Segnalazioni di presenza di corpi estranei pervenute all'ISS nel periodo 2000-2002	17

INTRODUZIONE

I medicinali debbono essere prodotti nell'osservanza, da parte del fabbricante, delle così dette *Good Manufacturing Practices* ovvero nell'ambito di un Sistema di Assicurazione di Qualità; ciò nonostante si verifica a volte il "rilascio per l'uso" di una o più unità di alcune preparazioni farmaceutiche finite le cui caratteristiche di qualità non corrispondono ai criteri stabiliti.

Anche se il detentore della Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) è l'unico responsabile di tale evento, tutte le istituzioni coinvolte ed in particolare le autorità di registrazione, ispettive e di controllo, debbono definire adeguate ed appropriate misure per ridurre al minimo i rischi connessi con la eventuale presenza nel mercato di tali unità difettose di medicinali; ciò rende necessaria l'attuazione di una procedura ufficiale per la "gestione" di prodotti difettosi.

A tale riguardo nel 1997 il Ministero della Sanità emanò la Circolare 26 febbraio 1997 n. 4 (Appendice A) riguardante la procedura da osservare da parte degli "operatori" del settore a partire dal rinvenimento di corpi estranei in prodotti medicinali, alla segnalazione di tale evento, al loro controllo, fino alla definizione di misure cautelative o di eventuale intervento presso il produttore del medicinale.

Un'analisi critica dell'applicazione della sopraccitata procedura è stata fatta nell'anno 1999 e pubblicata nel Rapporto ISTISAN 99/02 (*Procedura per il controllo di corpi estranei nei prodotti medicinali: riflessioni a due anni dalla sua applicazione*) (1). Le conclusioni di tale analisi sono le seguenti:

Alla luce di quanto riportato emergono alcuni aspetti della procedura che, se modificati, potrebbero portare ad una più pronta e meno articolata definizione della maggior parte delle segnalazioni riguardanti i corpi estranei.

Sembra infatti più appropriato che la gestione diretta delle segnalazioni di corpi estranei venga fatta da funzionari dell'Autorità ispettiva (il Dipartimento) e non da quella di controllo (l'Istituto). Questo approccio, almeno in quei casi in cui il corpo estraneo è identificabile alla osservazione visiva (il 32% circa dei casi verificatesi dall'inizio dell'attuazione della procedura), permetterebbe di eliminare i tempi necessari all'Istituto per la formulazione e trasmissione del parere al Dipartimento; inoltre l'Autorità ispettiva potrebbe immediatamente effettuare una visita ispettiva all'Officina farmaceutica con la possibilità di chiarire, anche mediante l'esame dei campioni giacenti presso il produttore, se il caso segnalato sia da considerarsi un "incidente isolato" o meno.

Anche nell'altro 68% dei casi di segnalazione il coinvolgimento immediato dell'Autorità ispettiva faciliterebbe la soluzione dei singoli casi. Infatti un tempestivo contatto tra ispettore ministeriale e responsabile della produzione della Ditta coinvolta potrebbe mettere quest'ultimo nella condizione di identificare le cause che hanno determinato l'incidente fornendo al primo indicazioni utili per la scelta delle misure cautelative da intraprendere. La identificazione del corpo estraneo può essere successivamente richiesta all'Istituto al quale, oltre al campione stesso, dovranno essere trasmesse anche le eventuali informazioni fornite dalla Ditta sulle possibili cause che hanno determinato l'incidente.

A supporto della modifica proposta si fa presente che il coinvolgimento immediato degli ispettori nella procedura per la gestione dei corpi estranei è da anni attuato con soddisfazione dall'Agenzia per il Controllo dei Medicamenti del Regno Unito.

Queste conclusioni, oltre ad una descrizione degli eventi verificatesi, evidenziano in particolare la opportunità di un diretto coinvolgimento dell'Autorità ispettiva nella gestione della procedura stessa fin dal momento della segnalazione di rinvenimento di corpi estranei.

Infatti, “un tempestivo contatto tra ispettore ministeriale e responsabile della produzione della Ditta coinvolta potrebbe mettere quest’ultimo nella condizione di identificare le cause che hanno determinato l’incidente fornendo al primo indicazioni utili per la scelta delle misure cautelative da intraprendere”.

Nel presente rapporto vengono riportate alcune riflessioni sulle segnalazioni pervenute all’ISS in seguito alla emanazione del nuovo DM del febbraio 2001 relativo alle “Disposizioni da applicare in caso di rinvenimento di medicinali con difetti o contenenti corpi estranei”.

EVOLUZIONE DELLA NORMATIVA

La Circolare 26 febbraio 1997 n. 4 (2) è rimasta in vigore fino al 27 febbraio 2001, data di entrata in vigore del Decreto del Ministero della Sanità (3) che ha stabilito nuove disposizioni da applicare in caso di rinvenimento di medicinali con difetti o contenenti corpi estranei (Appendice A).

Il DM del 27 febbraio 2001, oltre ad estendere la procedura a quei medicinali che presentano difetti anche diversi dalla presenza di corpi estranei, ha modificato la procedura stessa tenendo conto in parte degli aspetti critici emersi dalla citata valutazione dell'attività precedente.

Una innovazione apportata dal suddetto Decreto è costituita dal fatto che “il campione del medicinale oggetto della segnalazione, qualora non integro o contenente corpi estranei identificabili a vista, non deve essere più inviato all'ISS”. In questi casi infatti sarà l'Ufficio dell'attuale Direzione Generale per la valutazione dei medicinali e la farmacovigilanza del Ministero della Salute, che riceve la “comunicazione di rinvenimento di difetti o corpi estranei”, a procedere immediatamente alla adozione di quelle iniziative ritenute utili per evitare il ripetersi del “difetto” riscontrato ovvero per assicurare il rispetto delle norme di buona fabbricazione da parte dell'officina produttrice.

SEGNALAZIONI PERVENUTE E INDAGINI EFFETTUATE

Dopo l'analisi critica effettuata nel 1999 si è ritenuto utile continuare tale indagine sulle segnalazioni pervenute all'ISS dal 2000 ad oggi con particolare riferimento a quelle relative alla presenza di corpi estranei (escludendo quelle che fanno riferimento a derivati del sangue e vaccini).

In un periodo di tempo di oltre 36 mesi le segnalazioni pervenute sono state 110 (Appendice B) di cui 30 prima dell'entrata in vigore del DM 27 febbraio 2001. Per un significativo numero di esse (38%) sono stati ricevuti campioni non più integri (ovvero manomessi o parzialmente utilizzati) o campioni diversi da quelli oggetto delle segnalazioni o mancato invio del campione con corpo estraneo (24% e 14% rispettivamente), nonostante che da circa due anni il DM 2001, come già ricordato, preveda esplicitamente (comma 4) che devono essere trasmessi all'ISS solo campioni integri, oggetto della segnalazione, mentre non devono essere trasmessi (comma 5) campioni non integri o contenenti corpi estranei identificabili a vista.

Campioni integri sono stati invece trasmessi per le restanti segnalazioni (62%). Tuttavia per il 4% di esse l'integrità del contenitore era solo apparente; infatti la formazione di "corpo estraneo" è avvenuta a seguito di fessurazione (non facilmente individuabile ad occhio nudo) del contenitore di vetro. Anche per una parte non trascurabile (7%) delle stesse è stato segnalato come "corpo estraneo" un "precipitato" previsto nel foglietto illustrativo dello stesso medicinale (precipitazione del principio attivo come fase solida) e per il quale viene persino indicata la procedura (riscaldamento) per ripristinare il sistema monofasico (soluzione).

Come per il periodo precedentemente valutato, le forme farmaceutiche che hanno dato luogo a segnalazioni di "corpi estranei" sono essenzialmente quelle appartenenti alla categoria dei parenterali. A tale categoria fa infatti riferimento l'85% delle segnalazioni.

L'approccio sperimentale utilizzato per l'esecuzione degli accertamenti sui campioni ricevuti (Appendice B) è stato lo stesso di quello messo in atto nelle indagini precedenti (1). I risultati ottenuti evidenziano una ricorrente distribuzione nella "natura" dei "corpi estranei" segnalati, natura che per le soluzioni per uso parenterale può essere suddivisa, essenzialmente, in quattro categorie:

1. Corpuscoli solidi:

- frammenti di filtro o guarnizioni di materiale plastico contenente fluoro (teflon);
- fibre di cellulosa;
- frammenti del tappo;
- fibre di polimero organico, ecc.

2. Precipitato solido in soluzioni ad elevata concentrazione di principio attivo:

- nella maggior parte dei casi è un falso problema in quanto il fenomeno è previsto nel foglietto illustrativo che indica anche le modalità per riportare in soluzione il precipitato (mannitolo: 4 segnalazioni; calciogluconato: 2 segnalazioni);
- in alcuni casi invece non vi sono indicazioni al riguardo (amminoacidi: 2 segnalazioni).

3. Corpuscoli carboniosi sulla estremità superiore della fiala
 - sono dovuti, verosimilmente, all'essiccamento e combustione di una piccola goccia di soluzione rimasta sul punto di chiusura della fiala al momento del riempimento.
4. Particelle solide in sospensione si formano in contenitori con piccole fratture.

Sono stati segnalati anche campioni i cui contenitori presentavano evidenti inclusioni di fasi solide diverse dal vetro.

Tra i difetti evidenziati dalle segnalazioni pervenute, trovano maggiore riscontri quelli connessi con:

- rottura da parte di contenitori di plastica con conseguente, parziale, fuoruscita del contenuto;
- colorazione della soluzione;
- mancanza di numeri di lotto e data di scadenza;
- scrittura poco evidente.

CONCLUSIONI

Con l'entrata in vigore del DM 27 febbraio 2001 la procedura per la gestione di rinvenimento di medicinali contenenti corpi estranei è senza dubbio migliorata specie per quanto riguarda l'immediato coinvolgimento della Autorità ispettiva nella procedura stessa e la corretta distinzione tra il ruolo dell'ISS, organo ufficiale di controllo dei medicinali, e quello dell'Autorità ispettiva. In relazione a questo secondo aspetto l'ISS nel trasmettere alla Direzione Generale per la valutazione dei medicinali e la farmacovigilanza gli esiti finali degli accertamenti eseguiti, non deve più proporre alla Direzione Generale stessa "le misure da adottare in via definitiva per la soluzione del caso" come invece era richiesto dalla Circolare del 1997.

Gli eventi sopra descritti evidenziano che l'entità numerica delle segnalazioni di presenza di corpi estranei non sembra differenziarsi sostanzialmente da un anno all'altro; una eventuale diminuzione (~30%) a partire dal 2001 è solo apparente in quanto connessa con il fatto che la presenza di insetti o di corpi estranei identificabili a vista (es. capelli) viene direttamente notificata al Direzione Generale per la valutazione dei medicinali e per la farmacovigilanza e non più all'ISS. Inoltre, come già accennato, nella presente valutazione non sono stati incluse le segnalazioni relative a presenza di corpi estranei in vaccini ed emoderivati.

Dalle segnalazioni ricevute emerge anche un aspetto particolarmente significativo non direttamente connesso con la procedura per la gestione dei difetti nei medicinali ma strettamente legato al "modo di operare del personale sanitario che rinviene il "difetto" stesso.

Il fatto che all'ISS pervengano:

- campioni non più integri e con il contenuto parzialmente utilizzato;
- campioni diversi da quelli nei quali sono stati rinvenuti corpi estranei;
- campioni per i quali il foglietto illustrativo prevede la possibile presenza di precipitato;
- soluzioni ricostituite non come prescritto nelle indicazioni per l'uso;

è una chiara evidenza di una scarsa attenzione che, a volte, alcuni operatori sanitari hanno nell'applicare quanto specificato sia nel DM che negli stessi foglietti illustrativi dei singoli medicinali. La soluzione di quest'ultimo aspetto non sembra facile in quanto essa è strettamente connessa con il comportamento e la professionalità dei singoli operatori.

BIBLIOGRAFIA

1. Farina A, Paoletti L, Lecce R (Ed.). *Procedura per il controllo dei corpi estranei nei prodotti medicinali. Riflessioni a due anni dalla sua applicazione*. Roma. Istituto Superiore di Sanità; 1999. (Rapporto ISTISAN 99/02).
2. Ministero della Sanità. Circolare ministeriale 26 febbraio 1997 n. 4. *Farmacovigilanza. Procedure per il controllo dei corpi estranei in prodotti medicinali*.
3. Ministero della Sanità. 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.

APPENDICE A
Normativa di riferimento

Circolare 26 febbraio 1997, n. 4

MINISTERO DELLA SANITÀ

Farmacovigilanza. Procedure per il controllo dei corpi estranei in prodotti medicinali

Alle Regioni a statuto ordinario –
Assessorato alla sanità
Alle Regioni a statuto speciale Trentino Alto
Adige, Friuli Venezia Giulia, Valle
d’Aosta, Sicilia e Sardegna –
Assessorato alla sanità
All’ Istituto Superiore di Sanità
Al Comando Carabinieri NAS
Alla Farindustria
Alla Federfarma
e, per conoscenza Ai Commissari di Governo

Pervengono a questo Ministero da parte di aziende socio-sanitarie locali, di aziende ospedaliere e da parte di privati cittadini varie segnalazioni relative al rinvenimento di corpi estranei in prodotti medicinali.

La presenza di un corpo estraneo nei prodotti in questione costituisce indice di rischio per il paziente e potrebbe segnalare anomalie determinatesi durante il processo di fabbricazione.

Fondamentale per ogni valutazione successiva diventa, nei casi in questione, poter individuare l’esatta natura del corpo estraneo, molto spesso non determinabile ad un semplice esame visivo.

Al fine di definire una linea-guida per la gestione operativa di detti casi, questo Ministero ha affrontato l’esame del problema congiuntamente all’Istituto Superiore di Sanità pervenendo ai seguenti orientamenti:

- 1) la struttura che rileva una presenza di corpo estraneo in un prodotto medicinale o che riceve una segnalazione in tal senso da parte di un privato cittadino, deve innanzitutto salvaguardare l’integrità del confezionamento del prodotto medesimo ovvero, nel caso quest’ultimo sia stato già manomesso per l’impiego, operare una chiusura provvisoria che assicuri la conservazione del prodotto e del corpo estraneo nello stato di fatto in cui è stato rilevato;
- 2) la struttura medesima deve dare immediata comunicazione via fax al Dipartimento per la valutazione dei medicinali e per la farmacovigilanza di questo Ministero (fax n. 59943684) ed al Laboratorio di Chimica del Farmaco dell’Istituto Superiore di Sanità (fax n. 49387100) accompagnandola con una breve relazione che illustri le modalità di rinvenimento del corpo estraneo ed indichi nome del prodotto, numero del lotto e ditta responsabile dell’immissione sul mercato;
- 3) il campione di prodotto di cui al punto 1) deve essere inviato all’Istituto Superiore di Sanità – Laboratorio di Chimica del Farmaco, facendo riferimento alle comunicazioni di cui al punto 2);
- 4) il Dipartimento per la valutazione dei medicinali e la farmacovigilanza provvederà, se del caso, a disporre per il ritiro dal commercio dell’intero lotto da parte dell’azienda interessata ed all’eventuale sequestro amministrativo dello stesso in via cautelare in attesa degli accertamenti tecnici che saranno condotti da parte dell’Istituto Superiore di Sanità;
- 5) l’Istituto Superiore di Sanità verificherà innanzitutto la natura del corpo estraneo e deciderà, caso per caso, se chiedere tramite il comando NAS ulteriori campionature precisando modalità ed entità delle stesse e comunicherà al Ministero della Sanità eventuali iniziative da assumere in proposito in via provvisoria;

- 6) l'Istituto Superiore di Sanità trasmetterà al Ministero della Sanità – Dipartimento per la valutazione dei medicinali e la farmacovigilanza, gli esiti finali degli accertamenti tecnici ed analitici proponendo le misure da adottare in via definitiva per la soluzione del caso;
- 7) il Ministero della Sanità – Dipartimento per la valutazione dei medicinali e la farmacovigilanza, in conseguenza al parere dell'Istituto Superiore di Sanità, deciderà in via definitiva sulle ulteriori azioni amministrative da intraprendere ed adotterà le iniziative ritenute utili per assicurare il rispetto delle norme di buona fabbricazione da parte dell'officina produttrice;
- 8) il Dipartimento medesimo del Ministero della Sanità provvederà altresì a trasmettere se del caso debita informativa alle autorità sanitarie degli altri Paesi che risultassero interessati dalla commercializzazione del lotto di medicinale di che trattasi.

Si pregano gli uffici in indirizzo di voler dare adeguata informativa alle proprie strutture regionali interessate onde assicurare la completa e tempestiva applicazione delle linee-guida sopra enunciate.

Si resta in attesa di assicurazione.

Il Ministro: Bindi

Decreto Ministeriale 27 febbraio 2001

MINISTERO DELLA SANITÀ

Disposizioni da applicare in caso di rinvenimento di medicinali con difetti o contenenti corpi estranei

IL MINISTRO DELLA SANITÀ

Visto l'art. 32 della Costituzione;

Visti gli articoli 443 e 445 del codice penale;

Visto il decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178, e successive modificazioni ed integrazioni, con particolare riferimento agli articoli 14, 15 e 16;

Vista la circolare ministeriale 26 febbraio 1997, n. 4, recante procedure per il controllo dei corpi estranei in prodotti medicinali;

Vista la circolare ministeriale 13 gennaio 2000, n. 2, recante informazioni sulla temperatura di conservazione dei prodotti medicinali;

Tenuto conto delle esigenze rappresentate da organismi internazionali in materia di commercializzazione di specialità medicinali;

Ritenuto di dover dettare disposizioni, a tutela della salute pubblica, da applicare in caso di rinvenimento di medicinali con difetti o contenenti corpi estranei;

Decreta:

1. Gli operatori sanitari che rilevano la presenza di corpi estranei o difetti in un medicinale, o che ricevano una segnalazione in tal senso da parte di un privato cittadino, devono innanzi tutto salvaguardare l'integrità del confezionamento del prodotto medesimo ovvero, nel caso quest'ultimo sia stato manomesso per l'impiego, operare una chiusura provvisoria che assicuri la conservazione del prodotto nello stato di fatto in cui è stato rilevato.

2. Gli stessi operatori sanitari devono dare immediata comunicazione al Ministero della Sanità, Dipartimento per la valutazione dei medicinali e la farmacovigilanza, ufficio V, utilizzando il modello A allegato, che costituisce parte integrante del presente decreto.

3. L'ufficio V del Dipartimento per la valutazione dei medicinali e la farmacovigilanza, competente, tra l'altro, in materia di revoche, sequestri, ritiri lotto, sospensioni e sistema di allerta rapido internazionale dei farmaci per uso umano, dispone, se del caso, a tutela della salute pubblica, i provvedimenti cautelativi preliminari sul lotto oggetto della segnalazione, così come previsto dal decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178, e successive modificazioni ed integrazioni, avvalendosi, eventualmente, del Nucleo antisofisticazioni dei Carabinieri per la sanità.

4. Il campione di medicinale oggetto della segnalazione, qualora integro, ad esclusione di quanto previsto al successivo comma 5, deve essere inviato, corredato della documentazione di cui al comma 2, a cura del segnalante e nel rispetto delle condizioni di corretta conservazione durante il trasporto, all'Istituto Superiore di Sanità che effettua gli opportuni accertamenti. I relativi esiti sono trasmessi

all'ufficio V del Dipartimento per la valutazione dei medicinali e la farmacovigilanza, nonché al segnalante.

L'ufficio V adotta, dopo opportune valutazioni, i provvedimenti definitivi previsti dal decreto legislativo n. 178/1991 e successive modificazioni ed integrazioni, avvalendosi, eventualmente, del Nucleo antisofisticazioni dei Carabinieri per la sanità.

5. Il campione di medicinale oggetto della segnalazione, qualora non integro o contenente corpi estranei identificabili a vista, non deve essere inviato all'Istituto Superiore di Sanità. L'ufficio V del Dipartimento per la valutazione dei medicinali e la farmacovigilanza procede all'adozione di quelle iniziative ritenute utili per assicurare il rispetto delle norme di buona fabbricazione da parte dell'officina produttrice.

Il presente decreto è pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana ed entra in vigore con decorrenza immediata.

Roma, 27 febbraio 2001

Il Ministro: Veronesi

Allegato. 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)

Al Ministero della sanità -
Dipartimento per la valutazione dei medicinali e la farmacovigilanza -
Ufficio V - Via Civiltà Romana, 7 -
Telefax 06/59943365 - 00144 Roma
EUR

Struttura o sanitario segnalante [1] _____

medicinale [2] _____

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 _____

Firma _____

_____, li _____

[1] Indicare la denominazione della struttura o del sanitario segnalante con relativo indirizzo, recapito telefonico e telefax.
[2] Indicare, oltre alla denominazione, anche l'eventuale titolare 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.

APPENDICE B
Segnalazioni di presenza di corpi estranei
pervenute all'ISS nel periodo 2000-2002

Tabella B1. Caratteristiche del campione, indagini eseguite e corpi estranei identificati*

Campione (uso)	Condizioni del campione	Indagini sperimentali eseguite	Corpi estranei identificati
Flacone 250 ml (parenterale)	A	X	Particella scura ($\text{AE} < 1.5 \text{ mm}$) contenente F, Si, Ca, Fe e Cr
Flacone 10 ml (orale)	A	V	Insetto (moscerino)
Flacone 250 ml (orale)	A	V	Cimice
Flaconeliofilizzato (parenterale)	C	V	Ragno
Flacone 10 ml (orale)	A	O	Insetto
Sacca 2000 ml (dialisi)	B	V	Contaminazione fungina
Flacone 500 ml (parenterale)	A	F	Precipitato costituito da cristalli aghiformi trasparenti che passano in soluzione per riscaldamento in acqua calda (fenomeno previsto nel foglietto illustrativo)
Flacone 500 ml (parenterale)	A	X	Particelle in sospensione contenenti Si e O oltre agli elementi presenti nella preparazione
Sacca 3000 ml (parenterale)	D	V + M	Soluzione lattescente e precipitato bianco
Flacone 250 ml (parenterale)	A	X	Particelle aghiformi contenenti Si e C, e tracce di Na, K e Cl
Flacone 100 ml (parenterale)	A	X	Particella rossiccia contenente carbonio (frammento di plastica?)
Flaconeliofilizzato (parenterale)	C	X	Corpuscoli scuri contenenti Ca, C, Na e Cl
Flacone 500 ml (parenterale)	A	V + X	Frammento scuro contenente C, Na e Cl e particelle contenenti Fe, Cr e Si
Sacca 500 ml (parenterale)	B	V	Contaminazione miceliare

segue

Condizioni
 A = confezione integra
 B = confezione aperta
 C = ricostituito per la somministrazione
 D = confezione apparentemente integra

Indagini
 X = microscopia elettronica analitica
 M = indagini microbiologiche
 O = microscopio ottico
 V = osservazione visiva
 F = indagini chimico-fisiche

* NOTA: dal presente elenco sono escluse le segnalazioni per le quali sono pervenuti campioni aperti e parzialmente utilizzati, campioni appartenenti a lotti diversi da quello oggetto della segnalazione e le segnalazioni per le quali non è mai pervenuto il campione.

continua

Campione (uso)	Condizioni del campione	Indagini sperimentali eseguite	Corpi estranei identificati
Flacone 100 ml (parenterale)	B	V	Insetto
Flacone 30 ml (orale)	A	X	Frammento bianco di materiale plastico
Flaconcino (parenterale)	A	X	Corpuscoli scuri costituiti da frammenti di fibre di plastica o di cellulosa con depositi di Si e Al e tracce di K e Fe
Flaconi in plastica 250 ml (topico)	B	V	Corpuscoli di colore grigio
Flacone 250 ml (parenterale)	B	X	Particella di colore scuro contenente Na, Cl, Si, Al e materiale in sospensione contenente fibre carboniose
Flacone 250 ml (parenterale)	B	X + M	Frammenti del tappo di gomma (circa 0,5 mm)
Flacone 250 ml (parenterale)	B	V	Insetto (di alcuni mm)
Compresa Orale	B	X	Particelle filiformi costituite da fibre di struttura amorfa contenenti C, O e S
Fiala (parenterale)	B	X	Frammento di teflon (C e F)
Flacone 500 ml (parenterale)	B	X	Frammento del tappo di gomma
Fiala siringa (parenterale)	A	X	Frammento di vetro
Fiala siringa (parenterale)	B	O	Deposito cristalli – variazione di colore. Fratture varie sulle fiale
Flacone 500 ml (parenterale)	A	X	Lamella rossiccia (1x5 mm) di natura organica
Flacone 500 ml (parenterale)	A	X	Depositi bruno rossiccio sul fondo del flacone, contenenti O e Fe
Flacone 250 ml (parenterale)	D	V+M	Contaminazione fungina per piccola frattura del vetro con deposito cristallino intorno alla frattura
Fiala (parenterale)	A	X	Particella scura (1,5-2 mm) con stessi elementi chimici della preparazione
Flacone 500 ml (parenterale)	A	X	Corpuscoli bruno rossicci: microcristalli di ossido di ferro

segue

Condizioni
 A = confezione integra
 B = confezione aperta
 C = ricostituito per la somministrazione
 D = confezione apparentemente integra

Indagini
 X = microscopia elettronica analitica
 M = indagini microbiologiche
 O = microscopio ottico
 V = osservazione visiva
 F = indagini chimico-fisiche

continua

Campione (uso)	Condizioni del campione	Indagini sperimentali eseguite	Corpi estranei identificati
Flacone 250 ml (parenterale)	A	F	Precipitato che passa in soluzione per riscaldamento in acqua calda (fenomeno previsto nel foglietto illustrativo)
Fiala siringa (parenterale)	A	V	Precipitato
Flacone (orale)	A	X	Granuli scuri con stessa composizione del preparato
Flacone 100 ml (parenterale)	A	X	Corpuscolo rossiccio di 2 – 3 mm composto da ossido di ferro
Flacone 150 ml(lavanda vag.)	A	V	Insetto
Flaconi(parenteral e)	B	V	Precipitato bianco
Flacone 250 ml (parenterale)	A	O	Corpuscolo inglobato nel vetro del contenitore
Flacone 250 ml (parenterale)	A	X	Particelle di diverse dimensioni: 10 – 200 µm contenenti: Na, Al, O e C; 1 – 10 µm contenenti: Ca, Fe, Si e Mg
Flacone (parenterale)	B	X	Corpuscolo scuro; frammento del tappo
Flacone 250 ml (parenterale)	A	X	Particella rossiccio scuro (1 mm) composta da ossido di ferro
Flacone 20 ml (parenterale)	C	F	Colorazione anomala e precipitato
Flacone (parenterale)	C	X	Corpuscolo di colore giallo ruggine costituito da frammento di sottile pellicola amorfa contenete F, Si, C e Cl
Flacone500 ml (parenterale)	D	V	Corpuscoli scuri (muffe?) e deposito cristallino per frattura nel vetro
Flacone (parenterale)	C	V	Frammento di vetro 2,5x3 cm
Flacone500ml (parenterale)	A	X+M	Particelle scure (< 1 mm) costituite da microcristalli aghiformi contenenti solo C e O come i componenti della specialità
Fiale 10 ml (parenterale)	A	F	Precipitato bianco che passa in soluzione per riscaldamento in acqua calda (fenomeno previsto nel foglietto illustrativo)

segue

Condizioni
 A = confezione integra
 B = confezione aperta
 C = ricostituito per la somministrazione
 D = confezione apparentemente integra

Indagini
 X = microscopia elettronica analitica
 M = indagini microbiologiche
 O = microscopio ottico
 V = osservazione visiva
 F = indagini chimico-fisiche

continua

Campione (uso)	Condizioni del campione	Indagini sperimentali eseguite	Corpi estranei identificati
Flacone (parenterale)	A+C	V	Difficoltà di solubilizzazione della polvere liofilizzata
Flacone (parenterale)	A+B	X	Precipitato scuro contenente C e O
Flacone 500 ml (parenterale)	A	X	Soluzione opalescente e precipitato bianco costituito da sottili lamelle amorfe contenenti Si, Mg, Al e Ca
Flacone 500 ml (parenterale)	A	X	Corpuscoli neri (< 1 mm) costituiti da Si, Fe e C
Fiala solvente (parenterale)	A	X	Corpuscolo scuro di circa 5 mm contenente C e F nonché Cr, Fe e Ni; probabile contaminazione da microparticelle di acciaio
Flacone 250 ml (orale)	A	V	Insetto
Flacone 500 ml (parenterale)	A	V	Corpuscoli flocculanti grigio scuro
Flacone 500 ml (parenterale)	D	V+M	Agglomerato lattiginoso in fiocchi di colore ambrato: contaminazione fungina per mancanza del tappo di gomma sotto la ghiera
Flacone 100 ml (parenterale)	A	X	Particelle scure (0,5-2 mm) contenenti C e F: teflon?
Flaconi (parenterale)	A+C	V+F	Cristalli in sospensione nel preparato ricostituito: non si riscontrano anomalie nella ricostituzione seguendo le istruzioni
Flacone 250 ml (orale)	A	X+F	Precipitato bianco contenente C e O, elementi contenuti nei principi attivi della specialità
Flacone 100 ml (parenterale)	A	X	Particelle di circa 4 mm contenenti C e O
Flacone 500 ml (parenterale)	A	X	Piccoli corpuscoli biancastri (< 1 mm) contenenti C e O
Fiala (per aerosol)	A	V	Insetto inglobato nel contenitore
Flaconi 10 ml (parenterale)	A	V	Microcristalli aghiformi
Flacone 100 ml (parenterale)	A	X	Microcristalli aghiformi contenenti C, N, O, Fe, Na

segue

Condizioni
 A = confezione integra
 B = confezione aperta
 C = ricostituito per la somministrazione
 D = confezione apparentemente integra

Indagini
 X = microscopia elettronica analitica
 M = indagini microbiologiche
 O = microscopio ottico
 V = osservazione visiva
 F = indagini chimico-fisiche

continua

Campione (uso)	Condizioni del campione	Indagini sperimentali eseguite	Corpi estranei identificati
Flacone 500 ml (parenterale)	A	F	Precipitato bianco che passa in soluzione per riscaldamento in acqua calda (fenomeno previsto nel foglietto illustrativo)
Flacone 1000 ml (parenterale)	B	X	Particella rossastra contenente C
Flacone 250 ml (parenterale)	A	X	Abbondante materiale filamentoso scuro contenente C e O
Flacone 4 ml (parenterale)	A	V	Sottile filamento scuro (2 cm)
Flacone 250 ml (parenterale)	A	F	Precipitato bianco che passa in soluzione per riscaldamento in acqua calda (fenomeno previsto nel foglietto illustrativo)
Flacone 500 ml (parenterale)	A	X	Corpuscolo di colore rosso contenente C (materiale plastico?)
Flacone 250 ml (parenterale)	A	V	Filamenti di natura fungina dovuta a inquinamento per frattura nel vetro
Sacca 5000 ml (parenterale)	A	V+M	Corpuscoli scuri 1 mm circa
Compresa (orale)	A	O+M	Insetto
Flacone 500 ml (parenterale)	A	X+M	Corpuscoli biancastri costituiti da sottili microcristalli contenenti C e O
Flacone 250 ml Parenterale	A	X	Macchie scure sul fondo del flacone e precipitato in sospensione costituito da ossido di ferro
Fiala (parenterale)	A	V	Corpuscoli scuri in sospensione
Flacone (rettale)	A	X	Particella costituita da fibre (25-50 µm) contenenti C e O
Fiala 10 ml (parenterale)	A	X	Corpuscoli neri: residuo carbonioso
Tanica 5000 ml (topico)	A	X	Corpuscoli neri carboniosi
Flacone 500 ml (parenterale)	A	V	Corpuscoli scuri, amorfi (2-3 mm)
Flacone 50 ml (parenterale)	A	V	Frammento metallico

segue

Condizioni
A = confezione integra
B = confezione aperta
C = ricostituito per la somministrazione
D = confezione apparentemente integra

Indagini
X = microscopia elettronica analitica
M = indagini microbiologiche
O = microscopio ottico
V = osservazione visiva
F = indagini chimico-fisiche

continua

Campione (uso)	Condizioni del campione	Indagini sperimentali eseguite	Corpi estranei identificati
Fiala (parenterale)	A	V	Frammento di vetro
Fiala (parenterale)	A	V	Frammento di vetro
Flacone 500 ml (parenterale)	A	V	Formica
Flacone 250 ml (parenterale)	B	X	Corpuscoli scuri adesi al fondo del flacone: ossido di ferro
Flacone 500 ml (parenterale)	A	X	Corpuscolo scuro amorfo contenente Cr, Fe, Ni e Mn
Flacone 100 ml (parenterale)	A	X	Corpuscolo scuro inglobato nel vetro contenente Cr, Fe e Zn
Flaconi (parenterale)	A	F	Precipitato bianco che passa in soluzione per riscaldamento in acqua calda (fenomeno previsto nel foglietto illustrativo)
Flacone 250 ml (topico)	B	V	Residuo carbonioso
Fiala 2 ml (parenterale)	A	V	Particelle scure

Condizioni
 A = confezione integra
 B = confezione aperta
 C = ricostituito per la somministrazione
 D = confezione apparentemente integra

Indagini
 X = microscopia elettronica analitica
 M = indagini microbiologiche
 O = microscopio ottico
 V = osservazione visiva
 F = indagini chimico-fisiche

Tabella B2. Esempi di segnalazioni relative ai difetti più frequenti

Campione (uso)	Condizioni del campione	Indagini sperimentali eseguite	Difetto rilevato
Flacone 250 ml (parenterale)	B	V	Colorazione giallina della soluzione*
Flacone 250 ml (parenterale)	A	F	Colorazione giallina della soluzione*
Flacone di liofilizzato (parenterale)	A	F	Colore anomalo del liofilizzato
Sacca a doppio comparto (parenterale)	A	V	Colorazione anomala per rottura della membrana di separazione tra i due comparti. <i>Pervenute 7 segnalazioni</i>
Fiala (parenterale)	A	V	Difetto di scrittura sulle fiale
Fiala (parenterale)	D	V	Perdita del volume e soluzione scura, per sottile frattura del vetro
Flacone 250 ml (parenterale)	A	F	Colorazione giallastra
Flacone 500 ml (parenterale)	A	F	Colorazione paglierina della soluzione
Fiale (parenterale)	A	V	Manca lotto e scadenza sulle fiale. <i>Pervenute 9 segnalazioni</i>
Fiale 1 ml (parenterale)	A	F	Colorazione anomala: ossidazione principio attivo

Condizioni
 A = confezione integra
 B = confezione aperta
 C = ricostituito per la somministrazione
 D = confezione apparentemente integra

Indagini
 X = microscopia elettronica analitica
 M = indagini microbiologiche
 O = microscopio ottico
 V = osservazione visiva
 F = indagini chimico-fisiche

* Il foglio illustrativo prevede che la soluzione possa essere lievemente gialla.

*La riproduzione parziale o totale dei Rapporti e Congressi ISTISAN
deve essere preventivamente autorizzata.*

*Stampato da Ditta Grafiche Chicca & C. snc
Via di Villa Braschi 143, 00019 Tivoli (Roma)*

Roma, giugno 2003 (n. 2) 1° Suppl.