

Il Labelling Process: dall'inizio alla fine

- utilizzo del QRD Template per un utilizzo del prodotto sicuro e appropriato
- Peculiarità per il labelling dei generici



Dr.ssa Claudia Zamori
Ufficio Procedure Post Autorizzative
Agenzia Italiana del Farmaco

LABELLING PROCESS
Temas – Milano, 13/06/2017



Dichiarazione di trasparenza/interessi*

Le opinioni espresse in questa presentazione sono personali e non impegnano in alcun modo l'AIFA

Interessi nell'industria farmaceutica	NO	Attualmente	Da 0 a 3 anni precedenti	oltre 3 anni precedenti
<i>INTERESSI DIRETTI:</i>				
1.1 Impiego per una società: Ruolo esecutivo in una società farmaceutica	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.2 Impiego per una società: Ruolo guida nello sviluppo di un prodotto farmaceutico	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.3 Impiego per una società: altre attività	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
2. Consulenza per una società	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
3. Consulente strategico per una società	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
4. Interessi finanziari	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
5. Titolarità di un brevetto	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
<i>INTERESSI INDIRETTI:</i>				
6. Sperimentatore principale	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
7. Sperimentatore	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
8. Sovvenzioni o altri fondi finanziari	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
9. Interessi Familiari	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo

* **Claudia Zamori**, secondo il regolamento sul Conflitto di Interessi approvato dal CdA AIFA in data 25.03.2015 e pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 15.05.2015 in accordo con la policy EMA /626261/2014 sulla gestione del conflitto di interessi dei membri dei Comitati Scientifici e degli esperti.

N.B. < Il compenso ricevuto per questo intervento è regolato dalla contrattazione collettiva >.

Direttiva 2001/83/CE

Nel 2001 è stata emanata la direttiva 2001/83/CE, definita “Codice Comunitario” in quanto raccoglie in un unico testo gran parte della normativa relativa ai medicinali per uso umano.

Tale Direttiva è stata poi successivamente modificata ed integrata dalla Direttiva 2004/27/CE.



Decreto legislativo 219/2006



La direttiva 2001/83/CE, con le sue successive modifiche ed integrazioni, è stata recepita in Italia con il D.L.vo 219/2006.

Tale decreto è stato poi modificato dal D.L.vo 274/2007.

Decreto legislativo 219/2006

TITOLO I - DEFINIZIONI

Art. 1.

- bb) **confezionamento primario**: il contenitore o qualunque altra forma di confezionamento che si trova a diretto contatto con il medicinale;
- cc) **imballaggio esterno o confezionamento secondario**: l'imballaggio in cui e' collocato il confezionamento primario;
- dd) **etichettatura**: le informazioni riportate sull'imballaggio esterno o sul confezionamento primario;



Decreto legislativo 219/2006

Art. 31

Informazione sull'AIC

1. L'AIFA, quando rilascia l'AIC, notifica al titolare la relativa determinazione comprendente il riassunto delle caratteristiche del prodotto, il foglio illustrativo e l'etichettatura.



Decreto legislativo 219/2006

Art. 73 Etichettatura

1. L'imballaggio esterno o, in mancanza dello stesso, il confezionamento primario dei medicinali reca le indicazioni seguenti:
 - a) la denominazione del medicinale, seguita dal dosaggio e dalla forma farmaceutica
 - b) la composizione qualitativa e quantitativa in termini di sostanze attive
 - c) la forma farmaceutica e il contenuto della confezione espresso in peso, volume o unità posologiche



Decreto legislativo 219/2006

Art. 73 Etichettatura

- d) un elenco degli eccipienti, con azione o effetto noti, inclusi nelle linee guida pubblicate a norma dell'articolo 65 della direttiva 2001/83/CE (tranne prodotto iniettabile o di una preparazione topica o per uso oculare)
- e) la modalità di somministrazione e, se necessario, la via di somministrazione;
- f) l'avvertenza: «Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini»



Decreto legislativo 219/2006

Art. 73 Etichettatura

- g) eventuali avvertenze speciali
- h) il mese e l'anno di scadenza
- i) le speciali precauzioni di conservazione
- l) se necessarie, le precauzioni particolari da prendere per lo smaltimento del medicinale non utilizzato o dei rifiuti derivati dallo stesso
- m) il nome e l'indirizzo del titolare dell'AIC
- n) il numero dell'AIC



Decreto legislativo 219/2006

Art. 73 Etichettatura

- o) il numero del lotto di produzione
- p) per i medicinali non soggetti a prescrizione, le indicazioni terapeutiche e le principali istruzioni per l'uso del medicinale
- q) il regime di fornitura
- r) il prezzo al pubblico del medicinale
- s) l'indicazione delle condizioni di rimborso da parte del Servizio sanitario nazionale



Decreto legislativo 219/2006

Il D.L.vo 219/2006 e s.m., stabilisce che:

- la denominazione del medicinale seguita dal dosaggio e dalla forma farmaceutica ed eventuali altre informazioni essenziali figurano anche in caratteri Braille sull'imballaggio esterno (art. 75);



Decreto legislativo 219/2006

Il D.L.vo 219/2006 e s.m., stabilisce che:

- il Foglio Illustrativo (FI) deve essere redatto in conformità al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e contenere le informazioni secondo l'ordine specifico stabilito nel comma 1, 2 e 3 (art. 77);
- è possibile omettere il FI, solo nel caso in cui tutte le informazioni richieste dagli art. 74 (etichetta per blister e confezionamenti primari di piccole dimensioni) e art. 77 (contenuto del FI) figurino direttamente sull'imballaggio esterno o sul confezionamento primario (art. 76);



Decreto legislativo 219/2006

Il D.L.vo 219/2006 e s.m., stabilisce che:

- qualunque modifica all'etichettatura o al foglio illustrativo che non presuppone una variazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto, si intende approvata se l'AIFA non si pronuncia in senso contrario al progetto di modifica entro 90 giorni dalla data di presentazione della domanda. La mancata pronuncia dell'AIFA non esclude, comunque, la responsabilità anche penale del produttore e del titolare dell'AIC (**art.78**).



Decreto legislativo 219/2006

- il FI e l'imballaggio esterno possono contenere segni o pittogrammi finalizzati a rendere più esplicite e comprensibili alcune informazioni utili al paziente, ad esclusione di qualsiasi elemento di carattere promozionale (art. 79). L'uso di immagini, pittogrammi e altri simboli deve servire a chiarire o evidenziare certi aspetti del testo e non a sostituire il testo. L'AIFA può richiedere una giustificazione per supportare che i segni utilizzati siano di diffusa comprensione, non siano fuorvianti o confondenti.



**Non disperdere
nell'ambiente**



Avviso alle Aziende del 25/01/2008

Raccomandazioni su etichette e confezionamento dei medicinali

Le modifiche della rappresentazione grafica dell'etichettatura (limitatamente a: **colore/i di fondo e dimensione, tipo e colore dei caratteri di stampa**) non richiedono la presentazione di una specifica variazione ad eccezione dei casi in cui la modifica interessi la denominazione.

Le modifiche suddette, quando effettivamente finalizzate all'identificazione univoca di ciascuna singola confezione e quindi alla riduzione del rischio di errore della fornitura/somministrazione dei medicinali, possono essere considerate, in termini generali, come raccomandabili in quanto utile strumento di tutela della salute;



Avviso alle Aziende del 25/01/2008

Le eventuali scelte grafiche adottate riguardo a colori e/o dimensione dei caratteri **non devono compromettere o rendere meno chiara ed agevole l'identificazione della denominazione**, sia nella sua totalità che nelle singole parti che la compongono (quali, ad esempio, il dosaggio e/o la forma farmaceutica);

L'introduzione/sostituzione di qualsiasi rappresentazione grafica che possa essere assimilata ai segni o pittogrammi di cui all'articolo 79 del d.lgs. 219/2006, comprese le riproduzioni fotografiche ed escludendo, invece, quelli espressamente previsti da esatti riferimenti normativi, deve essere richiesta con apposita, specifica domanda di variazione .



Decreto legislativo 219/2006

- il FI deve riflettere i risultati di indagini effettuate su gruppi mirati di pazienti al fine di accertare che esso sia leggibile, chiaro e di facile impiego (art. 77, comma 4). I risultati di tali indagini devono essere presentati all'ufficio competente dell'AIFA;



Decreto legislativo 219/2006

- l'AIFA verifichi il rispetto della disposizione recata dall'art. 77, comma 4 in occasione del rilascio dell' autorizzazione all'immissione in commercio (AIC), nonché in occasione delle successive variazioni che comportano una significativa modifica del FI secondo i criteri stabiliti con apposita determinazione AIFA (art. 77, comma 5);
- il FI venga redatto in lingua italiana e, limitatamente ai medicinali in commercio nella provincia di Trento e Bolzano, anche in lingua tedesca (art. 80). L'uso complementare di lingue estere e' ammesso purché i relativi testi siano esattamente corrispondenti a quelli in lingua italiana e non abbiano effetti negativi sulla leggibilità, chiarezza e comprensibilità del testo;



Decreto legislativo 219/2006

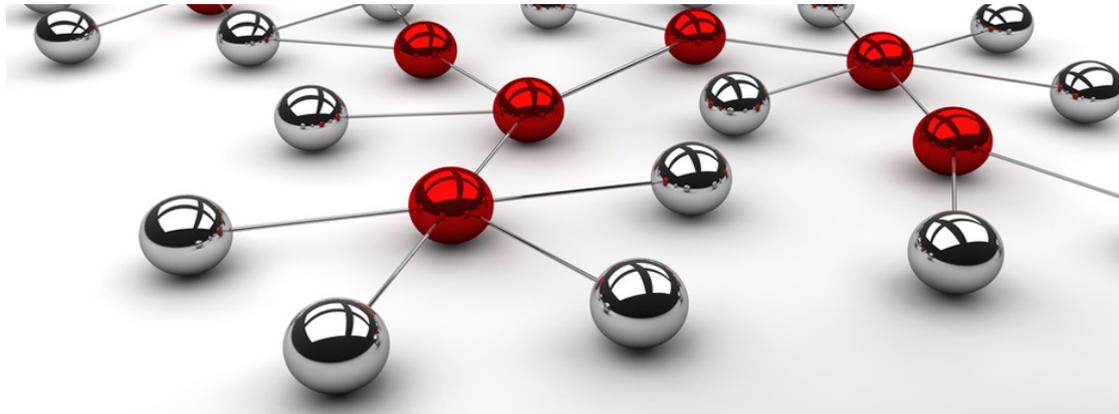
- l'AIFA, in caso d'inosservanza delle disposizioni previste, può con provvedimento motivato, intimare al titolare dell'AIC l'adeguamento dell'etichettatura o del foglio illustrativo, stabilendo un termine per l'adempimento. In caso di mancata ottemperanza entro il termine indicato, l'AIFA può sospendere l'AIC del medicinale fino all'adempimento (art. 82, comma 1).



Linee guida

Sono testi che riguardano aspetti tecnici, finalizzate alla risoluzione di problematiche di natura scientifica nel modo più aderente possibile al dettato normativo.

Predisposte da comitati scientifici, pur non legalmente vincolanti, sono fortemente raccomandate. Ogni deviazione da esse, infatti, deve essere adeguatamente giustificata.



Linee guida

- Guideline On The Readability Of The Labelling And Package Leaflet Of Medicinal Products For Human Use (Revision 1, 12 January 2009)
- Guideline On The Packaging Information Of Medicinal Products For Human Use Authorised By The Union - Revision 14.3, luglio 2015
- Guidance concerning the Braille requirements for labelling and the package leaflet (2005)



Linee guida

- Guideline on the Acceptability of Names for Human Medicinal Products Processed Through the Centralised Procedure, EMA 22 May 2014 -EMA/CHMP/287710/2014 Rev. 6
- Quick Response (QR) codes in the labelling and package leaflet of centrally authorised medicinal products - 22 July 2015
EMA/493897/2015
- CMDh position paper on the use of QR codes to provide information about the medicinal product - Doc. Ref.: CMDh/313/2014, Rev.3 November 2015 (specific guidance for MRP and DCP procedures)
Quick Response (QR) Code



Linee guida

- QRD Template
- QRD recommendations on pack design and labelling for centrally authorised non-prescription human medicinal products (draft - 01/04/2011)
- Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use – luglio 2003 (in corso di aggiornamento)
- EDQM list of Standard Terms

Working Group on the Quality Review of Documents (QRD-Group)

Istituito nel 1996, per fornire assistenza ai comitati scientifici dell'EMA ed alle Aziende Titolari di AIC su aspetti linguistici relativi alle informazioni contenute negli stampati (Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, Foglio Illustrativo ed Etichette) dei medicinali.

3 riunioni plenarie all'anno e sottogruppi che si riuniscono mensilmente (implementazione nuova normativa di farmacovigilanza, QR code, ecc.).



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH



Agenscia Italiana del Farmaco

AIFA

Working Group on the Quality Review of Documents (QRD-Group)

Costituito da:

- rappresentanti delle autorità nazionali degli Stati membri dell'UE (due esperti per Stato membro, uno per i medicinali per uso umano ed uno per i medicinali veterinari)
- un rappresentante della Commissione europea
- un rappresentante dell'Agenzia Europea per i Medicinali (supporto alla segreteria)

Sono presenti anche i rappresentanti di Norvegia e Islanda (come osservatori) e del Centro per le Traduzioni dell'Unione europea.



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Working Group on the Quality Review of Documents (QRD-Group)

I compiti del QRD includono :

- garantire la chiarezza, la coerenza e l'accuratezza delle informazioni sul medicinale;
- verificare la terminologia utilizzata nelle traduzioni e la loro coerenza con le versioni originali;
- revisionare ed aggiornare modelli in seguito a pareri dei comitati scientifici;
- promuovere la leggibilità delle informazioni sul medicinale (user testing);
- contribuire allo sviluppo di un'intesa comune sull'attuazione della legislazione, delle linee guida e dei documenti di riferimento.



Esempio di argomenti discussi al QRD-Group

Nomi di fantasia dei medicinali scritti in lettere maiuscole (alterano la leggibilità degli stampati).

Conclusione QRD: non ci sono basi legali per impedire alle Company di usare il nome di fantasia in lettere maiuscole (registrazione del brand name). Coerenza negli stampati.

No ® e TM .



QRD template

Definizione di standard (aspetti linguistici, frasi standard, terminologia, ecc.) e layout.

Tradotti in 25 lingue (23 lingue dell'UE, più Islanda e Norvegia).

Foglio Illustrativo ed etichette leggibili e comprensibili al paziente

(Guideline on the readability of the labelling and package leaflet of medicinal products for human use della Commissione europea (Notice To Applicants, Volume 2C).



Mutual-recognition, decentralised, referral and PSUR single assessment (PSUSA) (Nationally Authorised Products only) procedures

[Back to top](#)

Document(s)	Language	Status	First published	Last updated	Effective Date
Mutual-recognition, decentralised and referral product-information template version 4	EN = English GO		30/08/2011	09/02/2016	
Annex 1 referral template	EN = English GO		19/06/2009	30/08/2011	
PSUSA nationally authorised products template	EN = English GO		15/09/2015	14/04/2016	

Related links

- ▶ [Committee for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human: Annotated Quality Review of Documents template for mutual-recognition and decentralised procedures and specific addendum for \(traditional\) herbal medicinal products](#)
- ▶ [Practical information on translations for referral procedures \(human\)](#)

The Agency does not publish English templates for **annex A and annex I for referrals**, because these annexes are prepared by the Agency. The translations of these annexes must be in line and consistent with the adopted English [product information](#) annexes of the product concerned.

Appendices

[Back to top](#)

Document(s)	Language	Status	First published	Last updated	Effective Date
Appendix I - Statements for use in section 4.6 'pregnancy and lactation' of the summary of product characteristics	EN = English GO		01/07/2008	04/11/2009	
Appendix II - Medical Dictionary for Regulatory Activities (version 12.0) terminology to be used in section 4.8 'undesirable effects' of the summary of product characteristics	EN = English GO		01/07/2009	09/02/2010	
Appendix III to the Quality Review of Documents templates for human medicinal products (Cover page)	(English only)		31/07/2008	09/02/2016	
Appendix III to the Quality Review of Documents templates for human medicinal products (Cover page)	(English only)		31/07/2008	09/02/2016	
Appendix III to the Quality Review of Documents templates for human medicinal products	EN = English GO		09/02/2016		
Appendix IV - Terms and abbreviations for batch number and expiry date to be used on the labelling of human medicinal products	(English only)		01/07/2008	30/04/2014	
Appendix V - Adverse drug-reaction reporting details	(English only)		15/03/2013	05/05/2017	

Related links

- ▶ [List of standard terms for pharmaceutical dosage forms, routes of administration and containers](#)
- ▶ [Interinstitutional style guide](#)
- ▶ [Guideline on summary of product characteristics revision 2](#)
- ▶ [Guideline on the packaging information of medicinal products for human use authorised by the Community](#)
- ▶ [Guideline on the readability of the labelling and package leaflet of medicinal product for human use](#)
- ▶ [Guidance concerning the Braille requirements for labelling and the package leaflet](#)
- ▶ [Medical Dictionary for Regulatory Activities \(MedDRA\)](#)



Etichette (versione 4 – 02/2016)

18 paragrafi numerati



1. Denominazione del medicinale
2. Composizione qualitativa e quantitativa in termini di principio attivo
3. Elenco degli eccipienti
4. Forma farmaceutica e contenuto
5. Modo e Via (e) di somministrazione
6. Avvertenza particolare che prescriva di tenere il medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini



Etichette (versione 4 – 02/2016)



7. Altra(e) avvertenza(e) particolare(i), se necessario
8. Data di scadenza
9. Precauzioni particolari per lo smaltimento del medicinale non utilizzato o dei rifiuti derivati da tale medicinale, se necessario
10. Nome e indirizzo del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
11. Numero(i) dell'autorizzazione all'immissione in commercio



Etichette (versione 4 – 02/2016)



12. Numero di lotto
13. Condizione generale di fornitura
14. Istruzioni per l'uso
15. Informazioni in braille
16. Identificativo unico – codice a barre bidimensionale
17. Identificativo unico - dati resi leggibili



BLUE BOX

La Blue Box esiste come area “fisicamente” delineata solo sui mock up dei farmaci autorizzati secondo procedura centralizzata.

I requisiti di Blue box e packaging definiti da ciascun Paese sono pubblicati in linee guida comunitarie:

- **prodotti centralizzati:** *" Guideline on the Packaging information of medicinal products for human use authorised by the Union"*
Notice to Applicants Volume 2C - Medicinal Products for Human Use - Regulatory Guidelines - Rev 14.3 , July 2015
- **prodotti nazionali/MR/DCP:** CMDh/258/2012/Rev.8 -February 2016



BLUE BOX - ITALIA

- Titolare AIC/Rappresentante Locale
- Numero di autorizzazione all'immissione in commercio nazionale (AIC)
- Bar Code, altre info -> Bollino ottico numerato (tracciabilità del farmaco), «confezione dispensata SSN» (ove il caso)
- Regime di fornitura
- Prezzo del medicinale

Avvertenze speciali:

- Medicinali equivalenti (generici) - Legge 26 luglio 2005, n. 149 – art. 1 bis
- Bevande alcoliche - DLgs 219/06 art. 73 (1g)
- Guida e uso di macchinari - DLgs 219/06 art. 73 (1g)



BLUE BOX - ITALIA

Doping

(Decreto Ministeriale 19/05/2005)



Automedicazione

(Decreto Ministeriale 01/02/2002)



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Etichette e anticontraffazione

I medicinali falsificati possono contenere sostanze di bassa qualità o dosaggi sbagliati (dose eccessiva o insufficiente) e costituire quindi una grave minaccia per la salute dei pazienti. Le etichette sono un facile bersaglio per la contraffazione dei farmaci e la frode.



Misure volte a impedire l'introduzione dei medicinali falsificati

Regolamento 2016/161 integra la Direttiva 2011/62 già contenuta nella versione consolidata (M11) della direttiva 2001/83

Publicato in Gazzetta Ufficiale Europea n. L32 del 09.02.2016

Applicazione a decorrere dal 9 febbraio 2019

Belgio, **Italia** e Grecia con estensione sino al **9 Febbraio 2025**

Introduce due importanti novità:

- un nuovo codice a barre bidimensionale
- un dispositivo anti-manomissione da posizionare sulla confezione (ATD)



Regolamento Anticontraffazione

Il Bollino dovrà essere stampato direttamente sull'imballaggio e contenere codice del farmaco, numero di serie, lotto, data di scadenza e codice nazionale di rimborsabilità (o «un altro numero nazionale che identifica il medicinale, se richiesto dallo Stato membro in cui il prodotto è destinato ad essere immesso sul mercato»). I produttori, i grossisti e i soggetti autorizzati a fornire medicinali al pubblico verificano l'autenticità del codice a barre sulla scatola in uscita o in entrata, confrontandoli con i codici attivi conservati nel database europeo.



Modalità di implementazione - Requisiti regolatori

Il Regolamento si applica a medicinali con prescrizione e senza prescrizione, con le deroghe riportate rispettivamente nell'Allegato I e nell'Allegato II, o espressamente indicati dagli Stati membri (da notificare mediante Allegato III).

CMDh/345/2016 " Implementation plan for the introduction of the safety features on the packaging of nationally authorised medicinal products for human use" - February 2016



Modalità di implementazione - Azioni regolatorie

Inserimento **Identificativo Univoco**

QRD template: Inserimento delle sezioni 17 e 18 dell'etichetta esterna o nel caso in cui il medicinale non preveda il confezionamento secondario come aggiornamento dell' etichetta interna

Nell'ambito della presentazione di un Rinnovo, di una variazione di tipo II, tipo IB o Tipo IA del Gruppo C della Classification Guideline come richiesta di aggiornamento al QRD template



Modalità di implementazione - Azioni regolatorie

Inserimento Identificativo Univoco (UI)

Nel caso siano previsti ulteriori aggiornamenti del QRD oltre a quelli sopra citati non è possibile richiederli nell'ambito di una variazione di tipo IA (CMDh - Q/A variations 3.16)

Nel caso in cui non ci siano procedure regolatorie in corso il Titolare può richiedere l'Aggiornamento al QRD template attraverso la presentazione di una notifica ai sensi dell'Art 61(3) della Direttiva 2001/83 (Art. 178 del DL 219/2006 e s.m).



Modalità di implementazione - Azioni regolatorie

Inserimento del Sistema di prevenzione delle manomissioni (ATD)

Se l'ATD è previsto sul confezionamento secondario e non impatta sulla leggibilità delle informazioni inserite in etichetta non è necessario presentare alcuna procedura regolatoria all'autorità competente.



Modalità di implementazione - Azioni regolatorie

Inserimento del Sistema di prevenzione delle manomissioni (ATD)



Se l'ATD è previsto sul confezionamento secondario e impatta sulla leggibilità delle informazioni inserite in etichetta è necessario presentare una notifica ai sensi dell'Art 61(3) della Direttiva 2001/83 o dell' art. 178 del DL 219/2006 e s.m.



Modalità di implementazione - Azioni regolatorie

Inserimento del Sistema di prevenzione delle manomissioni (ATD)

Se L'ATD è previsto sul confezionamento primario, il Titolare è tenuto a presentare una variazione B.II.e della Variation Guidelines



Farmaci generici

Un farmaco generico è un medicinale sviluppato per essere simile a un farmaco già autorizzato (“medicinale di riferimento”)

Il farmaco generico, rispetto al medicinale di riferimento, ha:

- stesso principio attivo
- stesso dosaggio
- stessa indicazione terapeutica
- eccipienti uguali o diversi

I farmaci generici, **come tutti i medicinali**, devono ottenere un'autorizzazione all'immissione in commercio prima di poter essere commercializzati, sono pertanto sottoposti agli stessi controlli di qualità, sicurezza ed efficacia.



Farmaci generici

Quando il farmaco generico viene autorizzato, le “ informazioni sul prodotto” (RCP, FI ed etichetta), sono identiche a quelle del medicinale di riferimento.

Le uniche differenze potranno riguardare:

- la denominazione
- le avvertenze sugli eccipienti (che verranno descritte sia sull'etichetta sia sul foglio illustrativo del farmaco generico)
- la data di scadenza e le modalità di conservazione
- le indicazioni (eliminate quelle coperte da brevetto)
- l' aspetto del medicinale (come il colore o la forma)
- la confezione





Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA



Claudia Zamori
c.zamori@aifa.gov.it
www.agenziafarmaco.gov.it