

**ISTRUZIONI APPLICATIVE RELATIVE ALLE PROCEDURE DI RILASCIO DELL'A.I.C. E ALLE MODALITA'
PER ADEMPIERE AGLI OBBLIGHI PREVISTI DALL'ARTICOLO 4 DEL DECRETO LEGISLATIVO 6
FEBBRAIO 2025, N. 10, ANCHE RELATIVAMENTE AI MEDICINALI DI IMPORTAZIONE E
DISTRIBUZIONE PARALLELA**

1. INTRODUZIONE

Il 7 febbraio 2025 è stato pubblicato, nella Gazzetta Ufficiale n. 31, il decreto legislativo 6 febbraio 2025, n. 10, recante l'adeguamento della normativa nazionale alle disposizioni del regolamento delegato (UE) 2016/161 della Commissione del 2 ottobre 2015 (in prosieguo "**Regolamento**"), che integra la direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio stabilendo norme dettagliate sulle caratteristiche di sicurezza che figurano sull'imballaggio dei medicinali per uso umano.

Le disposizioni del d.lgs. 6 febbraio 2025, n. 10 sono entrate in vigore l'8 febbraio 2025.

Ai sensi dell'art. 3 del d.lgs. 6 febbraio 2025, n. 10, a decorrere dal 9 febbraio 2025, i medicinali di cui all'art. 2, par. 1., lett. a)¹ e b)² del Regolamento, autorizzati all'immissione in commercio in Italia, devono recare sull'imballaggio un **identificativo univoco** (o nel prosieguo anche "**UI**"), codificato in un codice a barre bidimensionale.

A decorrere dalla stessa data, tutti i medicinali immessi in commercio in Italia – ad eccezione delle tipologie di medicinali individuate dall'allegato I del Regolamento, a prescindere dal loro regime di fornitura - devono riportare sull'imballaggio un **sistema di prevenzione delle manomissioni**, di cui all'art. 3, par. 2, lett. b) del Regolamento, consistente in un elemento di sicurezza nel rispetto degli standard stabiliti in materia a livello europeo³, ai sensi dell'art. 3 comma 2, del d.lgs. 6 febbraio 2025, n. 10.

Esclusivamente per i medicinali per uso umano sottoposti alla disciplina dell'UI, ai sensi dell'art. 2, comma 2, del d.lgs. 6 febbraio 2025, n. 10, il sistema di prevenzione delle manomissioni è composto,

¹ Medicinali soggetti a prescrizione, a meno che non figurino nell'elenco di cui all'allegato I del Regolamento, come di volta in volta aggiornato.

² Medicinali non soggetti a prescrizione che figurano nell'elenco di cui all'allegato II del Regolamento, come di volta in volta aggiornato.

³ Per gli standard stabiliti in materia a livello europeo si può far riferimento a EN ISO 21976:2020 "Packaging – Tamper verification features for medicinal product packaging" <https://www.iso.org/standard/72331.html>

oltre che dall'elemento di sicurezza di cui sopra, anche, da un dispositivo realizzato su supporto di sicurezza - apposto sulla parte della confezione prescelta dal produttore - la cui disciplina, le caratteristiche tecniche e grafiche e le informazioni nel medesimo contenute sono stabilite con decreto del Ministro della salute, di concerto con il Ministro dell'economia e delle finanze. Tale dispositivo, in ragione della sua natura e funzione, è carta valori e può assumere anche le caratteristiche di carta valori digitale, definite con decreto del Ministro dell'economia e delle finanze di concerto con il Ministro della salute.

Nel prosieguo con il termine "**ATD**" si intende il sistema di prevenzione delle manomissioni applicabile a tutti i medicinali o ai medicinali sottoposti alla disciplina dell'UI, a seconda dei casi.

I medicinali per uso umano non sottoposti alla disciplina dell'UI devono continuare a recare il bollino farmaceutico di cui all'art. 5- *bis* del d.lgs. 30 dicembre 1992, n. 540, ferme restando le esclusioni in materia previste dalla normativa vigente.

Si ricorda, fermo restando quanto sopra, che l'art. 13 del d.lgs. 6 febbraio 2025, n. 10 prevede un periodo di stabilizzazione, dal 9 febbraio 2025 all'8 febbraio 2027, durante il quale:

- l'UI e il dispositivo di cui all'art. 2, comma 2, del d.lgs. 6 febbraio 2025, n. 10 possono essere sostituiti dal bollino farmaceutico di cui all'art. 5-bis del d.lgs. 30 dicembre 1992, n. 540, anche ai fini del rilascio dei lotti di medicinali;
- l'apposizione del bollino farmaceutico di cui all'art. 5-bis del d.lgs. 30 dicembre 1992, n. 540, può assolvere per qualsiasi medicinale per uso umano anche la funzione di ATD, di cui all'art. 3, comma 2 del d.lgs. 6 febbraio 2025, n. 10.

I medicinali sottoposti alla disciplina dell'UI, destinati alla vendita in Italia, il cui lotto è stato rilasciato entro la data del 9 febbraio 2025, su cui è stato apposto il bollino farmaceutico di cui all'art. 5-bis del d.lgs. 30 dicembre 1992, n. 540, possono essere immessi sul mercato, distribuiti e forniti al pubblico in Italia fino alla data di scadenza, senza essere successivamente riconfezionati o rietichettati. Tale disciplina si applica anche ai medicinali il cui lotto è rilasciato entro l'8 febbraio 2027, e che ai sensi del comma 6 dell'art. 13 del d.lgs. 6 febbraio 2025, n. 10, possono continuare a recare il bollino farmaceutico, di cui all'articolo 5-bis del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 540.

Tanto premesso, al fine di procedere all'adeguamento alle nuove disposizioni, si forniscono, anche sulla base del piano predisposto dal Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised procedures - Human (CMDh) "*Implementation plan for the introduction of the safety features on the packaging of nationally authorised medicinal products for human use*"⁴, le istruzioni applicative previste dall'art. 4, comma 7, del d.lgs. 6 febbraio 2025, n. 10 ("**Istruzioni Applicative**") in merito agli adempimenti regolatori che i titolari e i richiedenti delle autorizzazioni all'immissione in commercio (in prosieguo "**AIC**") o delle autorizzazioni all'importazione parallela (in prosieguo "**AIP**") devono porre in essere.

Con riferimento all'apposizione e rimozione del bollino farmaceutico di cui all'art. 5-bis d.lgs. 540/1992, l'assetto normativo e regolatorio rimane invariato.

2. INSERIMENTO DELL'IDENTIFICATIVO UNIVOCO (UI)

2.1. Medicinali autorizzati tramite procedura centralizzata

Per i medicinali autorizzati tramite procedura centralizzata non è necessario presentare alcuna notifica all'AIFA, in quanto l'etichettatura esterna (o quella interna nel caso in cui il medicinale non preveda il confezionamento secondario) di tali medicinali già contiene le sezioni 17 e 18 relative all'UI in accordo al *QRD template* e al Regolamento.

2.2. Medicinali autorizzati tramite procedura nazionale e di mutuo riconoscimento/decentrata

2.2.1. Nuove domande di AIC nazionale o di mutuo riconoscimento/decentrata (MR/DC)

Per le domande di AIC soggette alla procedura nazionale o di mutuo riconoscimento/decentrata presentate ad AIFA a decorrere dalla data di pubblicazione delle Istruzioni Applicative sul sito dell'Agenzia, l'etichettatura esterna (o quella interna nel caso in cui il medicinale non preveda il confezionamento secondario) contiene le sezioni 17 e 18 relative all'UI in accordo al *QRD template*.

⁴ Ref: CMDh/345/2016 February 2016.

2.2.2. Domande di AIC nazionale o di mutuo riconoscimento/decentrata post EoP (fase di nazionalizzazione) in corso di valutazione

- a) Per le domande di AIC nazionale in corso di valutazione alla data di pubblicazione delle Istruzioni Applicative sul sito dell’Agenzia, l’etichettatura esterna (o quella interna nel caso in cui il medicinale non preveda il confezionamento secondario) è integrata tempestivamente con l’inserimento delle sezioni 17 e 18 relative all’UI in accordo al *QRD template*, solo qualora tali sezioni non siano già presenti nel dossier depositato. L’adeguamento è effettuato tramite apposita sequenza integrativa da depositare via CESP, dandone comunicazione al referente tecnico o amministrativo, qualora la domanda si trovi in fase di convalida.
- b) Per le domande di AIC soggette alla procedura di mutuo riconoscimento/decentrata in corso di valutazione alla data di pubblicazione delle Istruzioni Applicative sul sito dell’Agenzia e relative a medicinali approvati solo a livello europeo (End of Procedure – “**EoP**”), l’etichettatura esterna (o quella interna nel caso in cui il medicinale non preveda il confezionamento secondario) è integrata tempestivamente con l’inserimento delle sezioni 17 e 18 relative all’UI in accordo al *QRD template*, solo qualora tali sezioni non siano già presenti nei testi “common” approvati all’EoP, con le modalità indicate al punto 2.2.3 di seguito.

2.2.3. Medicinali già autorizzati che devono recare sull’imballaggio l’UI

Per i medicinali autorizzati prima della data di pubblicazione delle Istruzioni Applicative sul sito dell’Agenzia, i titolari adeguano le AIC alla nuova disciplina relativa all’UI, mediante l’aggiornamento delle etichette al *QRD template*, se non già effettuato in precedenza.

L’aggiornamento è effettuato il prima possibile e, considerando le tempistiche delle procedure regolatorie utilizzate per l’aggiornamento, in tempo utile per l’apposizione dell’UI secondo i termini di cui al d.lgs. 6 febbraio 2025, n. 10.

Il titolare AIC inserisce le sezioni 17 e 18 nell’etichetta esterna o, nel caso in cui il medicinale non preveda il confezionamento secondario, come aggiornamento dell’etichetta interna.

Per i medicinali autorizzati secondo la procedura di mutuo riconoscimento/decentrata i cui testi “common” rilasciati dall’RMS, contengono già le sezioni 17 e 18 nell’etichettatura, non è necessario presentare alcuna ulteriore procedura regolatoria ad AIFA. I testi in italiano possono essere allineati

al testo “*common*” dell’etichettatura già approvato a livello europeo, senza che sia necessario presentare un’ulteriore istanza a livello nazionale.

L’aggiornamento delle etichette al *QRD template*, ai fini dell’inserimento dell’UI, è notificato ad AIFA con una delle seguenti procedure regolatorie:

- a) se, alla data di pubblicazione delle Istruzioni Applicative sul sito dell’Agenzia, è in corso di valutazione una procedura di rinnovo o di variazione con impatto sugli stampati, il titolare integra spontaneamente l’istanza con la documentazione aggiornata come di seguito indicato. Nel caso di variazioni di Tipo IA con impatto sugli stampati, l’aggiornamento del *QRD template* si riferisce esclusivamente alle sezioni 17 e 18 dell’UI e nessun’altra modifica in adeguamento al QRD può essere accettata. L’aggiornamento nell’ambito di una procedura di rinnovo o di variazione con impatto sugli stampati è fortemente raccomandato.
- b) ove non sia in corso alcuna procedura di rinnovo o di variazione con impatto sugli stampati, il titolare aggiorna l’AIC con l’inserimento dell’UI nelle etichette autorizzate mediante la presentazione di una notifica ai sensi dell’Art 61(3) della Direttiva 2001/83, per i medicinali autorizzati con procedura di mutuo riconoscimento/decentrata, o mediante la presentazione di una notifica ai sensi dell’art. 78 del d.lgs. 24 aprile 2006 n. 219 e s.m.i., per i medicinali autorizzati con procedura nazionale.

In entrambi i casi, la *cover letter* e l’*application form* evidenziano l’aggiornamento al *QRD template* per l’adeguamento alla disciplina di cui al d.lgs. 6 febbraio 2025, n.10 e la domanda è corredata dalle etichette autorizzate e proposte in formato *clean* e *tracked*.

2.3. Medicinali di importazione parallela

1) Nuove domande di AIP

Per le nuove domande di AIP presentate ad AIFA a decorrere dalla data di pubblicazione delle Istruzioni Applicative sul sito dell’Agenzia, il confezionamento esterno/l’etichettatura (o quella interna nel caso in cui il medicinale non preveda il confezionamento secondario) è fornita anche in formato testuale contenente le sezioni 17 e 18 relative all’identificativo unico in accordo al *QRD template*.

2) Domande di AIP in corso di valutazione

Per le domande di AIP in corso di valutazione alla data di pubblicazione delle Istruzioni Applicative sul sito dell’Agenzia, l’istanza è aggiornata tempestivamente fornendo il confezionamento esterno/l’etichettatura (o quella interna nel caso in cui il medicinale non preveda il confezionamento secondario) anche in formato testuale contenente le sezioni 17 e 18 relative all’UI in accordo al *QRD template*, solo qualora tali sezioni non siano già presenti nell’istanza depositata. L’adeguamento è effettuato inviando via PEC, all’indirizzo protocollo@pec.aifa.gov.it, la documentazione rettificata come integrazione all’istanza di AIP limitatamente all’applicazione delle presenti Istruzioni Applicative, indicando nell’oggetto il codice pratica della domanda, se già disponibile, o gli opportuni riferimenti (medicinale e data di presentazione della domanda) e specificando “integrazione per adeguamento etichettatura al regolamento UE 2016/161”.

3) Medicinali di importazione parallela già autorizzati

Per i medicinali di importazione parallela autorizzati prima della data di pubblicazione delle Istruzioni Applicative sul sito dell’Agenzia, gli importatori adeguano le AIP rilasciate alla nuova disciplina relativa all’UI, mediante l’aggiornamento delle etichette al *QRD template*. In particolare, l’importatore inserisce le sez. 17 e 18 nell’etichetta/confezione esterna o, nel caso in cui il medicinale non preveda il confezionamento secondario, come aggiornamento dell’etichetta/confezione interna. L’aggiornamento delle etichette avviene tramite la presentazione di una notifica ai sensi dell’art. 78 del d.lgs. 24 aprile 2006 n. 219 e s.m.i., inviando via PEC, all’indirizzo protocollo@pec.aifa.gov.it, apposita istanza, indicando nell’oggetto il medicinale (con codice AIC a 6 cifre), specificando “art. 78 per l’adeguamento delle etichette al regolamento UE 2016/161” e allegando i *mock-up* aggiornati.

L’aggiornamento è effettuato il prima possibile e, considerando le tempistiche delle procedure regolatorie utilizzate per l’aggiornamento, in tempo utile per l’apposizione dell’UI secondo i termini di cui al d.lgs. 6 febbraio 2025, n. 10.

Qualora gli stampati del medicinale di riferimento in Italia, notificati in sede di prima AIP o con una successiva variazione stampati, contengano già le sezioni 17 e 18 nell’etichetta, non è necessario presentare alcuna ulteriore procedura regolatoria ad AIFA. Gli stampati del medicinale di importazione possono essere allineati al testo dell’etichettatura già approvato per il medicinale di

riferimento in Italia senza presentare un'ulteriore istanza ai sensi dell'art. 78 del D.lgs. 24 aprile 2006 n. 219.

3. INSERIMENTO DEL SISTEMA DI PREVENZIONE DELLE MANOMISSIONI (ATD)

L'ATD è apposto sul confezionamento secondario ovvero sul confezionamento primario, nei casi di medicinali privi di confezionamento secondario, nel rispetto della leggibilità delle informazioni ivi inserite.

Si applicano le misure regolatorie, descritte nei paragrafi seguenti, nei esclusivamente seguenti casi:

- ove l'ATD impatti sulla leggibilità delle informazioni inserite sul confezionamento; oppure
- ove l'ATD sia apposto sul confezionamento primario (nei casi di medicinali privi di confezionamento secondario) e impatti sul contenitore primario e/o sul sistema di chiusura.

Rimane salvo quanto previsto per i medicinali di importazione parallela al punto 3.3 di seguito.

3.1. Medicinali autorizzati tramite procedura centralizzata

Per i medicinali autorizzati tramite procedura centralizzata, in quanto il dossier è già conforme agli standard stabiliti in materia a livello europeo e quindi alle previsioni del d.lgs. 6 febbraio 2025, n. 10, non è necessario presentare alcuna notifica all'AIFA.

Il dispositivo realizzato su supporto di sicurezza, che, ai sensi dell'art. 2, comma 2, del d.lgs. 6 febbraio 2025, n. 10 è carta valori, è apposto nella BlueBox.

Ove la leggibilità delle informazioni inserite in etichetta possa essere alterata dal dispositivo realizzato su supporto di sicurezza, il titolare AIC è tenuto a inviare, prima della loro effettiva implementazione, i mock-up aggiornati comprensivi di BlueBox all'indirizzo PEC procedure.centralizzate@pec.aifa.gov.it.

3.2. Medicinali autorizzati tramite procedura nazionale e di mutuo riconoscimento/decentrata

3.2.1. Nuove domande di AIC nazionale o di mutuo riconoscimento/decentrata

Qualora l'ATD debba essere apposto sul confezionamento primario (ossia nei casi di medicinali privi di confezionamento secondario) ed impatti sul contenitore e/o sul sistema di chiusura, le nuove domande di AIC soggette alla procedura nazionale o di mutuo riconoscimento/decentrata presentate ad AIFA, a decorrere dalla data di pubblicazione delle Istruzioni Applicative sul sito dell'Agenzia, contengono le informazioni sull'ATD e su come questo impatta sul contenitore e/o sul suo sistema di chiusura, nelle apposite sezioni 3.2.P.2.4 e/o 3.2.P.7. del Common Technical Document (CTD).

3.2.2. Domande di AIC nazionale o di mutuo riconoscimento/decentrata post EoP (fase di nazionalizzazione) in corso di valutazione

Per le domande di AIC nazionale in corso di valutazione alla data di pubblicazione delle Istruzioni Applicative sul sito dell'Agenzia è necessario integrare la documentazione secondo le modalità riportate di seguito:

- a) se l'ATD impatta sulla leggibilità delle informazioni inserite sul confezionamento, le relative etichette nel modulo 1 sono aggiornate;
- b) se l'ATD, apposto sul confezionamento primario (ossia nei casi di medicinali privi di confezionamento secondario), impatta sul contenitore primario e/o sul suo sistema di chiusura, le apposite sezioni del modulo 3 (3.2.P.2.4 e/o 3.2.P.7 e le relative etichette) sono aggiornate, integrando le informazioni sull'ATD e su come questo impatta sul contenitore e/o sul suo sistema di chiusura.

L'adeguamento è effettuato tempestivamente, tramite apposita sequenza integrativa del dossier via CESP dandone comunicazione al referente tecnico o al referente amministrativo qualora la domanda sia in fase di convalida.

Per i medicinali la cui procedura risulti approvata a livello europeo (fase di nazionalizzazione post-EoP) la documentazione è integrata solo nel caso in cui il dossier non risulti già in linea con la

normativa ATD, presentando tempestivamente l'appropriata procedura regolatoria a livello EU con le modalità indicate al punto 3.2.3 lett. a) e b).

3.2.3. Medicinali già autorizzati

Per i medicinali già autorizzati medicinali prima della data di pubblicazione delle Istruzioni Applicative sul sito dell'Agenzia, i titolari adeguano l'AIC alla disciplina relativa all'ATD, secondo le seguenti casistiche:

- a) se l'ATD impatta sulla leggibilità delle informazioni inserite sul confezionamento, è necessario notificare ad AIFA l'adeguamento alla disciplina relativa all'ATD:
- se, alla data di pubblicazione delle Istruzioni Applicative sul sito dell'Agenzia, è in corso di valutazione una procedura di rinnovo o di variazione con impatto sugli stampati, il titolare integra spontaneamente l'istanza con la documentazione aggiornata.
 - ove non sia prevista alcuna procedura di rinnovo o di variazione con impatto sugli stampati, il titolare aggiorna l'AIC mediante la presentazione di una notifica ai sensi dell'Art 61(3) della Direttiva 2001/83 in caso di medicinali autorizzati con procedura di mutuo riconoscimento/decentrata con testi "*common*" rilasciati dall'RMS non ancora aggiornati o mediante la presentazione di una notifica ai sensi dell'art. 78 del d.lgs. 24 aprile 2006 n. 219 e s.m.i., per i medicinali autorizzati con procedura nazionali.
- b) se l'ATD, apposto sul confezionamento primario (ossia nei casi di medicinali privi di confezionamento secondario), impatta sul contenitore primario e/o sul sistema di chiusura, il richiedente presenta una variazione, ai sensi del Regolamento n. 1234/2008/CE e s.m.i della Commissione, del 24/11/2008, all'interno della tipologia B.II.e della *Classification Guideline* e s.m.i, per includere le informazioni relative all'impatto dell'ATD sul contenitore primario e/o sul sistema di chiusura.

3.3. Medicinali di importazione parallela

- 1) Nuove domande di AIP

Ove l'ATD impatti sulla leggibilità delle informazioni inserite sul confezionamento, impatti significativamente sulla procedura di riconfezionamento secondario ovvero debba essere apposto sul confezionamento primario ed impatti sul contenitore primario e/o sul sistema di chiusura, le nuove domande di AIP presentate ad AIFA, a decorrere dalla data di pubblicazione delle Istruzioni Applicative sul sito dell'Agenzia, contengono le informazioni sull'ATD e su come questo impatta sul contenitore e/o sul sistema di chiusura.

In tutti i casi, la procedura di riconfezionamento delle officine proposta dovrà descrivere l'operazione di apposizione dell'ATD sul confezionamento secondario (o primario laddove applicabile).

2) Domande di AIP in corso di valutazione

Per le domande di AIP in corso di valutazione alla data di pubblicazione delle Istruzioni Applicative sul sito dell'Agenzia, è necessario integrare l'istanza, solo nel caso in cui non risulti già in linea con la normativa ATD, secondo le seguenti indicazioni. Qualora l'ATD debba essere apposto sul confezionamento primario e impatti sul contenitore primario e/o sul sistema di chiusura ovvero nei casi in cui impatti significativamente sulla procedura di riconfezionamento secondario, l'istanza di AIP è integrata con le informazioni relative all'impatto dell'ATD sul confezionamento primario e/o secondario e con le procedure di riconfezionamento aggiornate con la descrizione dell'operazione di apposizione dell'ATD sul confezionamento. Inoltre, qualora l'ATD apposto sul confezionamento (primario o secondario) impatti sulla leggibilità delle informazioni ivi inserite, sono allegati i mock-up aggiornati.

L'adeguamento dell'istanza dovrà essere effettuato tempestivamente inviando via PEC, all'indirizzo protocollo@pec.aifa.gov.it, l'opportuna documentazione rettificata come integrazione all'istanza di AIP, indicando nell'oggetto il codice pratica della domanda, se già disponibile, o gli opportuni riferimenti (medicinale e data di presentazione della domanda), specificando "adeguamento etichettatura al regolamento UE 2016/161".

3) Medicinali di importazione parallela già autorizzati

Per i medicinali di importazione parallela autorizzati prima della data di pubblicazione delle Istruzioni Applicative sul sito dell'Agenzia, gli importatori adeguano le AIP già rilasciate alla nuova disciplina relativa all'ATD, secondo le seguenti casistiche:

- a) se l'ATD è previsto sul confezionamento secondario e non impatta significativamente sulla procedura di riconfezionamento, né sulla leggibilità delle informazioni inserite in etichetta, non è necessario presentare alcuna procedura regolatoria ad AIFA.
- b) se l'ATD impatta sulla leggibilità delle informazioni inserite sul confezionamento, è necessario notificare ad AIFA l'adeguamento alla disciplina relativa all'ATD mediante la presentazione di una notifica ai sensi dell'art. 78 d.lgs. 24 aprile 2006 n. 219 e s.m.i., inviando via PEC, all'indirizzo protocollo@pec.aifa.gov.it, apposita istanza, indicando nell'oggetto il medicinale (con codice AIC a 6 cifre) e specificando "art. 78 per l'adeguamento delle etichette al regolamento UE 2016/161" allegando i *mock-up* aggiornati.
- c) se l'ATD è apposto sul confezionamento primario e impatta sul contenitore primario e/o sul sistema di chiusura ovvero nei casi in cui impatti significativamente sulla procedura di riconfezionamento secondario, l'importatore presenta una variazione c.1.16 per includere le informazioni relative all'impatto dell'ATD sul confezionamento primario e/o secondario e per inviare le procedure di riconfezionamento aggiornate con la descrizione dell'operazione di apposizione dell'ATD sul confezionamento.