

Redazione e cura del Foglio Illustrativo

Dr.ssa Roberta Ranalli
Dirigente Farmacista
Ufficio Valutazione e Autorizzazione
Agenzia Italiana del Farmaco

Foglio Illustrativo e Test di Leggibilità
Temas Srl –
Milano, 27 Febbraio 2014



Dichiarazione di trasparenza/interessi*

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

Attività per un'azienda in relazione ad un particolare prodotto/gruppo di prodotti	NO	Attualmente	Precedenti 2 anni	Da oltre 2 a 5 anni precedenti	Oltre 5 anni precedenti (facoltativo)
Dipendente	x				
Consulente	x				
Ricercatore principale	x				
Membro di un comitato direttivo, di un comitato consultivo o di un organismo analogo	x				
Ricercatore (non principale) per lo sviluppo di un prodotto	x				
Interesse finanziario in un'azienda farmaceutica	x				
Ho un brevetto su un prodotto	x				
L'organizzazione presso cui lavoro riceve compensi o altri finanziamenti da aziende farmaceutiche (io non ricevo guadagni individuali)	x				

* **Ranalli Roberta, AIFA - Ufficio V&A**, secondo il regolamento sul Conflitto di Interessi approvato dal CdA AIFA in data 26.01.2012 e pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 20.03.012 in accordo con la policy 0044 EMA/513078/2010 sulla gestione del conflitto di interessi dei membri dei Comitati Scientifici e degli esperti.

N.B. Per questo intervento non ricevo alcun compenso

Cos'è il Foglio Illustrativo? Perché è importante un Foglio Illustrativo leggibile?

Il Foglio Illustrativo (FI) è un documento che contiene tutte le informazioni utili per un impiego più sicuro e corretto del farmaco.

Si rivolge ad un pubblico eterogeneo (età scolare - quarta età) con livelli di scolarizzazione ed istruzione estremamente differenti.

Le barriere linguistiche non dovrebbero impedire alle persone di comprendere le informazioni sui medicinali.



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.).

Perchè la qualità
è un'arte
che non si improvvisa



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.

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.



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

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 (rev. 9 - Aprile 2013 Annex III B)

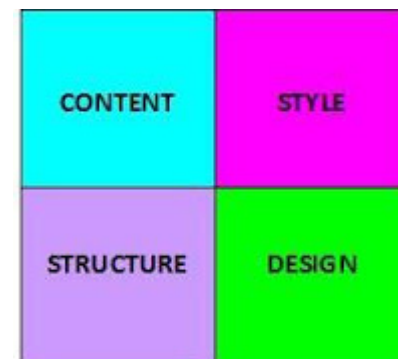
Definizione di standard (aspetti linguistici, frasi standard, terminologia, ecc.) e layout.

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).

Rev. 9: implementazione della nuova normativa di Farmacovigilanza



<http://www.ema.europa.eu/ema/>

QRD Guidance

Document(s)	Language	Status	First published	Last updated
 List of official languages per country	(English only)		04/04/2012	
 Abbreviation of names of days on calendarised blisters	(English only)		04/04/2012	
 Quality Review of Documents (QRD) convention to be followed for the European Medicines Agency QRD templates	(English only)	adopted	01/06/2007	15/04/2011
 Draft Quality Review of Documents recommendations on pack design and labelling for centrally authorised non-prescription human medicinal products	(English only)	draft: consultation closed	01/04/2011	
 Compilation of QRD decisions on stylistic matters in product information	(English only)		01/02/2008	03/10/2011
 Compilation of QRD decisions on the use of terms	(English only)		01/12/2005	28/03/2011
 Tables of non-standard abbreviations to be used in SmPC	(English only)		01/04/2009	27/01/2011
 Addressing the paediatric or incapacitated patient in the	(English only)		09/03/2000	



<http://www.ema.europa.eu/ema/>

QRD Templates

Document(s)	Language	Status	First published	Last updated
Quality Review of Documents human product-information annotated template (English) version 8			03/12/1997	28/11/2011
Quality Review of Documents human product-information template version 8	EN = English	GO ▶	03/12/1997	12/10/2011
Quality Review of Documents human Annex A template	EN = English	GO ▶	19/06/2009	08/05/2012
Implementation plan	(English only)		08/10/2009	22/07/2011
Appendix I - Statements for use in section 4.6 'pregnancy and lactation' of the summary of product characteristics	EN = English	GO ▶		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
Guideline on declaration of storage conditions	(English only)	adopted	19/11/2007	
Appendix III to the Quality Review of Documents templates for human medicinal products	EN = English	GO ▶	31/07/2008	
Appendix IV - Terms for batch number and expiry date	(English only)		01/07/2009	10/05/2012

Main template

Appendices



Agencia Italiana del Farmaco

AIFA

Oggi ...

A scoraggiare la lettura dei fogli illustrativi è:

- eccessiva lunghezza
- linguaggio troppo tecnico
- impostazione grafica poco accattivante
- carattere di stampa troppo piccolo (anziani ed ipovedenti)
- mancanza di risalto per le avvertenze principali
- scarsa chiarezza sui rischi e sugli effetti indesiderati



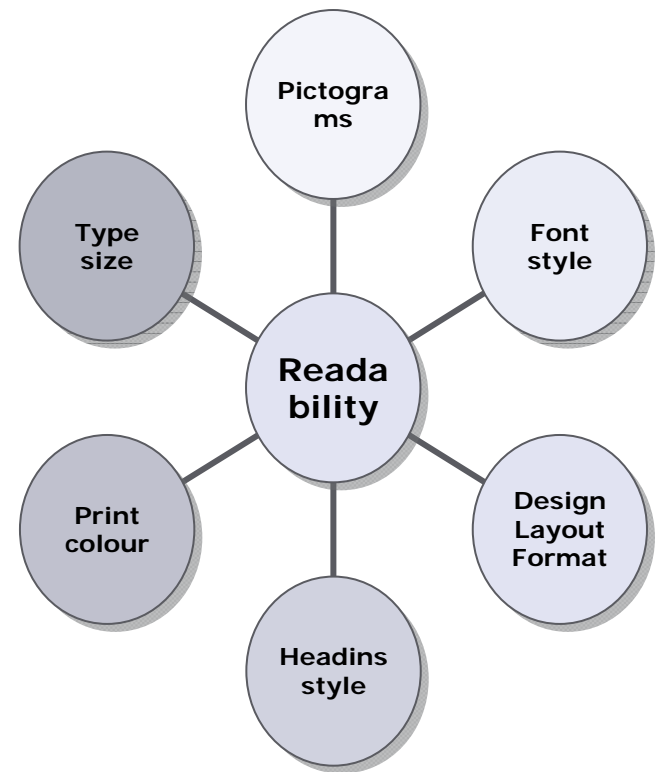
Esempi..... (Farmaci OTC)

- gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine
- inibitori selettivi del reuptake della serotonina
- dopo somministrazione di X sono stati riportati: nausea, vomito, diarrea, flatulenza, costipazione, dispepsia, dolore addominale ed epigastrico, pirosi gastrica, melena, ematemesi, stomatiti ulcerative, esacerbazione di colite e morbo di Crohn, esofagite e pancreatite.



Foglio Illustrativo (leggibile)

- utilizzare frasi brevi con meno di 20 parole e con un basso grado di subordinazione (elenchi puntati)
- rivolgersi al destinatario con un stile diretto e attivo
- espressioni vicine alla lingua comune (tecnicismo tra parentesi)
- spiegare i nomi anatomici di organi e precisazioni
- la semplificazione del testo non legittima l'omissione di informazioni necessarie anche se complesse.



Foglio Illustrativo (QRD template)

6 paragrafi numerati e formulati secondo lo schema domanda/risposta; numero variabile di sottoparagrafi (non numerati ma evidenziati tipograficamente es. grassetto, corsivo o sottolineatura).

titolo V della direttiva 2001/83/CE

1. Che cos'è X e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di <prendere><usare> X
3. Come <prendere><usare> X
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare X
6. Contenuto della confezione e altre informazioni



Foglio Illustrativo (QRD template)

La modifica dei titoli dei paragrafi e dei sottoparagrafi di tale *template* può essere accettata solo in casi particolari; ogni tipo di modifica deve essere giustificata da indagini compiute su gruppi mirati di pazienti.

Eliminazione di sottoparagrafi non pertinenti (es. Gravidanza e allattamento per vaccini pediatrici).

Foglio Illustrativo (QRD template)

FI distinto per dosaggio e forma farmaceutica.

FI unico per diversi dosaggi e/o forme farmaceutiche (ad es. compresse e capsule):

- la posologia prevede la combinazione di più dosaggi o la dose deve essere aggiustata di giorno in giorno in base alla risposta clinica
- FI sono completamente identici (eccezione di pochi dettagli specifici del dosaggio)
- FI combinato non comporta confusione per il paziente.



Foglio Illustrativo: 1. "Che cos'è X e a cosa serve"

Indicare la categoria farmacoterapeutica o il tipo di attività terapeutica in un linguaggio semplice e comprensibile al paziente.

Es. *statine (usate per abbassare il colesterolo)*

Inserire le indicazioni terapeutiche utilizzando un linguaggio semplice, ma esaustivo per il paziente.

Es. *"La ciprofloxacina agisce uccidendo i batteri che provocano le infezioni."*

Segni e sintomi della malattia bersaglio (medicinali non soggetti a prescrizione).

Foglio Illustrativo: 2." Cosa deve sapere prima di <prendere><usare> X "

Elencare le informazioni necessarie prima di assumere il medicinale.

Non <prenda> <usi> X

Inserire le controindicazioni assolute secondo quanto riportato nel RCP.

Es. " *Non prenda X:*

- se è allergico (ipersensibile) al nebivololo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale ;"

[Ritenere che un paziente non possa comprendere una controindicazione non giustifica la sua omissione.]



Foglio Illustrativo: 2." Cosa deve sapere prima di <prendere><usare> X "

Avvertenze e precauzioni

Indicare azioni per minimizzare i rischi.

Indicare la presenza di situazioni particolari riferite a determinate categorie di utilizzatori come bambini e adolescenti, anziani, speciali categorie (ad es. pazienti con insufficienza renale o epatica, problemi cardiaci, ecc.).

Es. Si deve prestare particolare attenzione se: ha un ritmo del cuore molto lento (bradicardia), ha un cuore debole (insufficienza cardiaca), ha una storia di attacco di cuore (infarto del miocardio)



Foglio Illustrativo: 2." Cosa deve sapere prima di <prendere><usare> X "

Altri medicinali e X

Descrivere gli effetti che altri medicinali possono avere sul farmaco e viceversa. Per ciascuna interazione deve essere specificato se aumenta/riduce l'effetto e/o la durata di azione del medicinale.

Es. X può aumentare i livelli dei seguenti medicinali nel sangue:

- *pentoxifillina (medicinale per i disturbi circolatori)*
- *probenecid (per la gotta)*
- *teofillina (per problemi respiratori)*

Interazioni con i prodotti a base di erbe o terapie alternative (se opportuno).



Foglio Illustrativo: 2." Cosa deve sapere prima di <prendere><usare> X "

X con <cibi> , <bevande> e <alcol>

Riportare tutte le interazioni non correlate ad altri medicinali.

Es. "non consumare latte in concomitanza con l'assunzione di tetracicline" o "non far uso di alcool durante il trattamento con benzodiazepine".

Specificare se il medicinale deve essere assunto con il cibo, durante o prima dei pasti, o riportare chiaramente se il cibo o i pasti non hanno alcuna influenza, ecc...



Foglio Illustrativo: 2. "Cosa deve sapere prima di <prendere><usare> X "

<Gravidanza> , <allattamento> e <fertilità>

Informazioni molto diverse riguardo la gravidanza e l'allattamento, riportare in sottoparagrafi distinti.

Controindicazione in gravidanza (teratogenicità in un linguaggio comprensibile per il paziente)

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Sicurezza stradale anche per i bambini

X contiene <nome eccipienti>

Specificare avvertenza degli eccipienti inclusi nella linea guida, per un uso efficace e sicuro del medicinale (cross-reference guida, gravidanza, bambini).



Foglio Illustrativo: 3. "Come <prendere> <usare> X"

- descrizione dose (seguire istruzioni medico o foglio illustrativo)
- istruzioni per un uso appropriato (es. modalità di somministrazione: "*non agitare*", "*non masticare*", "*agitare bene prima dell'uso*").
- via di somministrazione (conformità Standard Terms - EDQM);
- fornire una spiegazione semplificata per il paziente.
- descrizione (anche con illustrazioni, se appropriate) della modalità di apertura della confezione (tappo a prova di bambino)
- frequenza di somministrazione
- durata del trattamento (es. durata massima, intervalli di sospensione – OTC)
- uso nei bambini



Foglio Illustrativo: 3. “Come <prendere> <usare> X”

Se <prende> <usa> più X di quanto deve

Descrivere come riconoscere i sintomi di sovradosaggio e quali sono le azioni da intraprendere.

Se dimentica di <prendere> <usare> X

Indicare in modo chiaro il comportamento che il paziente deve seguire in caso di errori nell'assunzione del farmaco.

Es. “Prenda la dose normale appena possibile e quindi continui come prescritto. Tuttavia, se è quasi l'ora della dose successiva, non prenda la dose saltata e continui come al solito. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza di una dose.”



Foglio Illustrativo: 3. "Come <prendere> <usare> X"

Se interrompe il trattamento con X

Indicare tutti gli effetti conseguenti alla sospensione o all'interruzione anticipata del trattamento, le potenziali conseguenze e sottolineare la necessità di discutere la terapia con il medico o il farmacista prima di interromperla.

Es. "E' importante che completi il ciclo di trattamento anche se comincia a sentirsi meglio dopo pochi giorni. Se smette di prendere questo medicinale troppo presto, l'infezione potrebbe non essere completamente guarita ed i sintomi dell'infezione potrebbero ripresentarsi o peggiorare. Potrebbe anche sviluppare resistenza all'antibiotico."



Foglio Illustrativo: 4. "Possibili effetti indesiderati"

Descrizione degli effetti indesiderati secondo MedDRA (frequenza).

Riportare le informazioni del RCP paragrafo 4.8, utilizzando termini comprensibili per il paziente.

Reazioni gravi: ben visibili e istruzioni per le azioni da intraprendere (Es. interrompere l'assunzione del farmaco e / o consultare un medico d'urgenza).

Riportare le informazioni riguardo le reazioni avverse rare nei confronti delle quali occorre prestare attenzione.

Es. - *alta concentrazione di un tipo di globuli bianchi (eosinofili)*
- *perdita dell'appetito (anoressia)*



La nuova normativa di Farmacovigilanza

- Regolamento UE 1235/2010 (2 luglio 2012): modifica il Regolamento CE n. 726/2004, si applica ai medicinali autorizzati tramite procedura centralizzata.
- Direttiva 2010/84/UE (21 luglio 2012): modifica la Direttiva n.2001/83/CE, si applica ai medicinali autorizzati tramite procedura nazionale o di mutuo riconoscimento o decentrata.
- Regolamento di esecuzione (UE) N. 520/2012
- Direttiva 2012/26/UE
- Regolamento UE 1027/2012
- Regolamento di esecuzione (UE) N. 198/2013



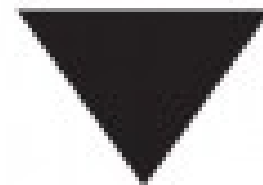
La nuova normativa di Farmacovigilanza

Devono essere resi disponibili al pubblico, attraverso il portale web dell'AIFA (www.agenziafarmaco.gov.it - *Farmacovigilanza*):

- rapporti di valutazione pubblici
- riassunti delle caratteristiche del prodotto e fogli illustrativi
- riassunti dei piani di gestione del rischio
- elenco dei medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale
- informazioni sulle diverse modalità per la segnalazione di sospette reazioni avverse (moduli con maschera web di inserimento dati / alla voce scheda di segnalazione sul portale AIFA- scheda elettronica).



Medicinali sottoposti a monitoraggio aggiuntivo



lunghezza minima di 5 mm

L'Unione europea ha introdotto una nuova procedura per contrassegnare i medicinali che sono sottoposti ad uno stretto monitoraggio da parte delle autorità competenti.

Settembre 2013: introduzione sul Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e sul Foglio Illustrativo di un simbolo rappresentato da un triangolo nero capovolto e relativa frase.

Medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale (QRD template)

RCP

▼ *"Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse."*

FI

▼ *"Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati."*



Medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale

Il monitoraggio addizionale è sempre applicato ad un medicinale nei seguenti casi (Regolamento UE 1235/2010 art. 23):

- nuovo principio attivo autorizzato nell'UE dopo il 1° gennaio 2011;
- medicinali di origine biologica, quali i vaccini o i prodotti derivati dal plasma, autorizzati dopo il 1° gennaio 2011 ;
- medicinale con autorizzazione "subordinata a condizioni" o autorizzato in circostanze eccezionali;
- la ditta è tenuta a svolgere ulteriori studi sul medicinale.



Medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale

Anche altri medicinali possono essere sottoposti a monitoraggio addizionale, sulla base di una decisione da parte del Comitato per la Valutazione dei Rischi in Farmacovigilanza (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* - PRAC) dell'Agenzia Europea per i Medicinali.

L'elenco è aggiornato ogni mese dal PRAC e pubblicato sul sito web dell'Agenzia Europea.

(http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/04/WC500142453.pdf)



Avvertenza segnalazione delle reazioni avverse

Paragrafo 4.8 dell'RCP

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo

www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili".



Avvertenza segnalazione delle reazioni avverse

Paragrafo 4 del Foglio illustrativo

Segnalazione di effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato , compresi quelli non elencati in questo foglio si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo

www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.



Sito WEB



Art. 79 D.Lvo 219/2006 e successive modifiche:

“Foglio Illustrativo e etichetta secondaria possono includere simboli o pittogrammi e altre informazioni compatibili con l’RCP che siano utili per il paziente, ad esclusione di qualsiasi elemento di natura promozionale” .

Settembre 2011: comunicazione della CE che non individua basi legali per proibire l’inserimento da parte delle Aziende del sito web sui FI ed etichetta secondaria dei medicinali OTC.

ALLI (orlistat) approvato nel 2008, OTC, riporta il sito web nell’etichetta paragrafo 15 “istruzioni per l’uso” e nel FI paragrafo 6 tra le informazioni relative ai rappresentanti locali e al paragrafo “ulteriori informazioni utili”.



Quick Response (QR) Code

Conforme alle disposizioni di cui Art. 79 D.Lvo 219/2006 e successive modifiche :

- compatibile con RCP (aggiornamento simultaneo)
- utile per il paziente
- no promozionale
- no sostituzione informazioni obbligatorie Etichette e Foglio Illustrativo (Directive 2001/83/EC).



Quick Response (QR) Code

In discussione QRD-Group/ CMD(h) :

- tipi di medicinali (terapie croniche, soggetti e non a prescrizione medica, sottoposti a monitoraggio addizionale, ecc).
- dove: etichetta secondaria (all'esterno o all'interno dell'etichetta) e FI.
- eventuali medication error dovuti alla presenza di informazioni non corrette.
- informazioni presenti: descrizione della patologia, istruzioni per l'uso (anche in forma di video).





GRAZIE!



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA



Roberta Ranalli
e r.ranalli@aifa.gov.it
W www.agenziafarmaco.gov.it