

# Aspetti regolatori del Pack e la sicurezza del paziente – stato dell'arte e casistiche

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



LABELLING & PACKAGING DAY  
PEC – Milano, 18/05/2016

# 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

\* **Roberta Ranalli**, 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 >.

Uno studio pubblicato nel giugno 2011 sulla rivista scientifica *Clinical Therapeutics* ritiene che il modo in cui viene confezionato un farmaco può avere un impatto significativo sul fatto che i pazienti lo assumano come prescritto. Il progetto di ricerca commissionato dalla divisione MeadWestvaco Corporation di MWV Healthcare ha mostrato che l'uso di confezioni con blister-calendarizzato ha avuto una notevole influenza positiva sul comportamento del paziente, aumentando la probabilità che i pazienti rispettino la prescrizione.



# 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**);
- 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 è 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

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

- 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**);
- 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**



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**

# 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);

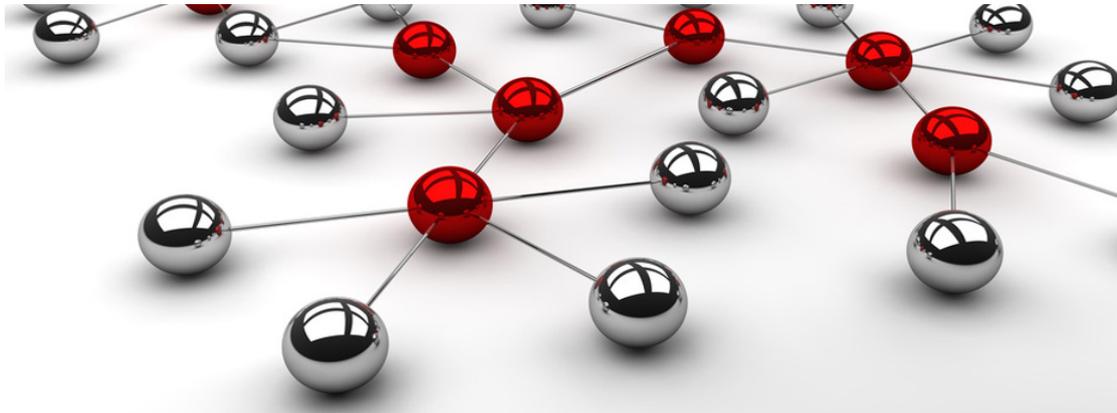
L'introduzione/sostituzione di qualsiasi rappresentazione grafica che possa essere assimilata ai segni o pittogrammi di cui all'articolo 79 del d.lgs. 219/2006, comprese le riproduzioni fotografiche ed escludendo, invece, quelli espressamente previsti da esatti riferimenti normativi, deve essere richiesta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



# 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)
- EDQM list of Standard Terms



# 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*
- QRD recommendations on pack design and labelling for centrally authorised non-prescription human medicinal products (draft - 01/04/2011 )



# BLUE BOX

La Blue Box esiste come area “fisicamente” delineata solo sui mocks 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**

# Linea guida "Readability"

MOCK UP è una copia a colori, formato A4/A3, della progettazione grafica.

Le informazioni nell'etichetta :

- dimensioni caratteri di almeno 7 ("x" minuscola è almeno 1,4 mm di altezza)
- spazio tra le righe di almeno 3 mm



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**

# Linea guida "Readability"

Informazioni nell'etichetta :

- Denominazione del medicinale , dosaggio e forma farmaceutica (se destinato a bambini, ragazzi o adulti) , devono essere presenti sia sul confezionamento esterno che sul confezionamento primario per aiutare l'identificazione precisa del medicinale .  
Sul confezionamento primario di piccole dimensioni può essere utilizzata l' abbreviazione forma farmaceutica (EDQM)
- fino a **tre principi attivi** , devono essere indicati dopo la denominazione completa sul confezionamento esterno e sul confezionamento primario (a meno che l'INN / nome comune è parte del denominazione)



# Linea guida "Readability"

Informazioni nell'etichetta :

- diverse dosaggi dello stesso medicinale devono essere espressi nella stesso modo, per esempio: 250 mg , 500 mg , 750 mg , 1000 mg (NO 1 g)
- lo zero non dovrebbe essere indicato: 2,5 mg (NO 2,50 mg )
- l'uso della virgola deve essere evitata: 250 mg (NO 0,25 g)
- microgrammi indicati per intero ( NO abbreviato mcg o  $\mu\text{g}$ )
- non usare affermazioni negative, per esempio : " Non per uso endovenoso "



# Linea guida "Readability"

I colori dovrebbero essere scelti per assicurare un buon contrasto tra il testo e lo sfondo per garantire la massima leggibilità e l'accessibilità delle informazioni .

Materiali lucido e metallico (materiali riflettenti) devono essere evitati, per non comprometterne la leggibilità delle informazioni .

Colori differenti nella denominazione sono sconsigliati in quanto possono impattare negativamente sulla corretta identificazione del medicinale.

L'uso di diversi colori per distinguere i diversi dosaggi è fortemente raccomandato.



# Linea guida "Readability"

Evitare l'uso di troppi colori

Se si utilizza un colore sulla confezione esterna si raccomanda di usare lo stesso anche sul confezionamento primario per facilitare l'identificazione del medicinale

Quando si propone una confezione esterna e/o interna multilingue ci dovrebbe essere una chiara demarcazione tra i diversi linguaggi se lo spazio lo consente ( diverse lingue in diversi lati)



# Raccomandazioni QRD (non-prescription)

## Immagini di bambini:

- non dovrebbero essere usate in quanto possono portare a confusione per quanto riguarda la fascia di età esatta (se utilizzate dovrebbero indicare la fascia di età)

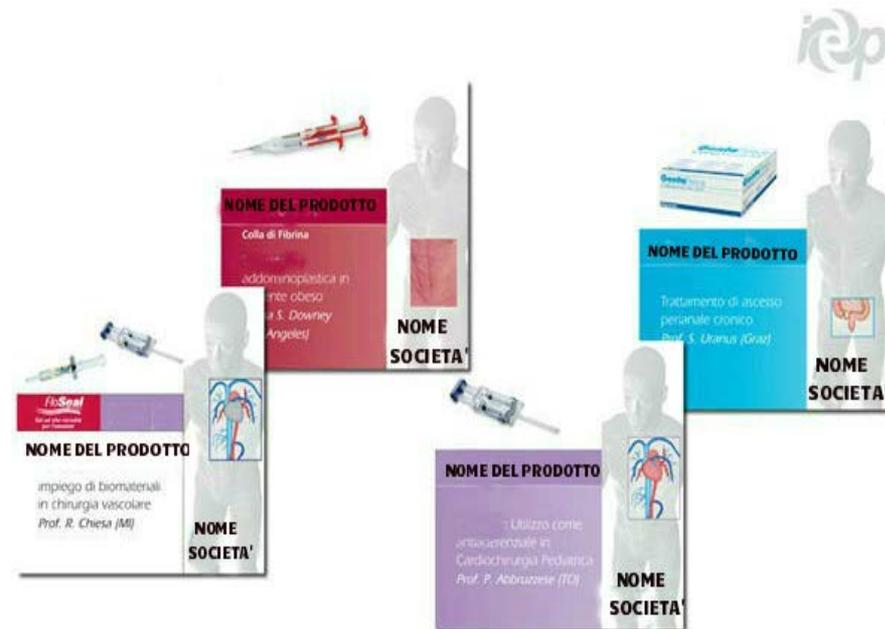
Non utilizzare immagini di giocattoli, palloni e etc.



# Raccomandazioni QRD (non-prescription)

## Immagini di parti del corpo

– possono aiutare i pazienti a capire per quale malattia è indicato il medicinale ( ad esempio, un orecchio per un medicinale per il trattamento del dolore alle orecchie). Possono anche aiutare a distinguere diversi medicinali di una stessa gamma.



# Raccomandazioni QRD (non-prescription)

## Immagini di forme farmaceutiche

- aiuta i consumatori a identificare le caratteristiche (solubili, effervescente o masticabile)

La figura deve essere la stessa della forma farmaceutica reale, anche nelle dimensioni.

Anche il numero deve essere considerato in modo da non indurre in errore circa la dose.



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**

# Raccomandazioni QRD (non-prescription)

Pittogrammi sui dispositivi di somministrazione (ad esempio cucchiai, siringhe) possono essere autorizzati, se l'inclusione è considerata rilevante per l'uso appropriato e sicuro del farmaco.

**Immagini di frutti o fiori** - sono accettabili solo se sono utilizzati nella formulazione estratti naturali. No per aromi artificiali



# Raccomandazioni QRD (non-prescription)

La denominazione e il dosaggio dovrebbero essere riportati sulla stessa linea. Tuttavia, queste informazioni insieme alla forma farmaceutica e al principio attivo possono anche essere presentati in diverse righe purché ci sia continuità, non devono essere separati da altro testo o da una rappresentazione grafica (importante per i marchi ad ombrello con principi attivi diversi). Il nome del farmaco deve essere messo in risalto, in particolare sul pannello anteriore. Se possibile, dovrebbe apparire in almeno tre lati di una scatola esterna, ciò aiuterà l'identificazione, in qualunque modo il farmaco è posizionato.



#### FACCIATE

Tutti i dati principali sono riportati nei tre lati della confezione.

#### NOME DEL PRODOTTO

Nuovo carattere in grassetto per la massima leggibilità

#### CERCHIO DI DOSAGGIO

Indica il dosaggio del principio attivo. Il colore selezionato contrasta con il cerchio di prodotto.

#### QUANTITÀ

In quest'area viene indicata la quantità contenuta.

#### TIPOLOGIA

Questa informazione indica la forma farmaceutica.

**NOME SOCIETÀ'**

#### CERCHIO DI PRODOTTO

Il colore del principio attivo varia in modo che non vi siano mai due colori uguali in ordine alfabetico né tra prodotti che vengono facilmente prescritti insieme.



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**



Dosaggio più evidente ed immediato

Ogni classe terapeutica ha un colore diverso

Ogni sottoclasse ha il suo colore di riferimento



Sul retro dell'astuccio uno spazio per scrivere tutte le informazioni necessarie



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**

# 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).



# QR Code - Position Paper CMDh

Secondo il parere del CMDh\*  
il QR Code:

- può essere inserito o nell'etichetta secondaria (all'esterno o all'interno dell'etichetta) o nel FI
- può indirizzare al sito web dell'Agenzia Regulatoria, ad un sito web creato dal titolare o ad un file pdf



# Quick Response (QR) Code

Le informazioni presenti possono essere:

- quelle riportate per l'Italia nell'Annex 1 ("Positive list" del Position Paper CMDh)– art.78 del D.L.219/2006
- altre informazioni, come ad esempio le istruzioni per l'uso, anche in forma di video, la cui valutazione e approvazione è demandata ad ogni singolo Stato Membro – art.79 del D.L.219/2006

# Annex 1 - Position Paper CMD(h)

per l'Italia nell'Annex 1 ("Positive list" del Position Paper CMDh)

- product information (RCP e/o FI)
- ulteriore materiale di minimizzazione del rischio per il paziente, approvato dall'AIFA ( materiale educativo)

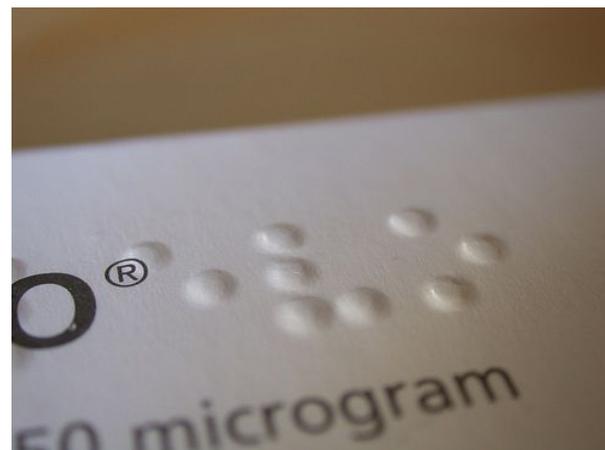
**Annex 1- List of elements that could be provided through QR codes for individual MS**

	AT	BE	BG	CY	CZ	DE	DK	EE	EL	ES	FI	FR	HR	HU	IE	IS	IT	LI	LT	LU	LV	MT	NL	NO	PL	PT	RO	SE	SI	SK	UK
Product information	X	X	X	X	X	X	X	X <sup>1</sup>	X	X <sup>1</sup>	X	X <sup>1</sup>	X <sup>1</sup>	X <sup>1</sup>	X	X	X	X	X <sup>1</sup>	X	X	X	X	X	X	X <sup>1</sup>	X	X	X <sup>1</sup>	X	
Additional risk minimisation material for the patient which has been approved by the NCA (as outlined in the RMP)	X	X	X	X	X	X	X	X <sup>1</sup>	X	X <sup>1</sup>	X	X <sup>1</sup>	X <sup>1</sup>	X <sup>1</sup>	X	X	X	X	X <sup>1</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Videos (Instructional, no containing extra info)	X	X <sup>2</sup>			X <sup>3</sup>	X	X			X <sup>1, 2</sup>	X	X <sup>2</sup>	X <sup>1, 2</sup>	X <sup>1</sup>	X	X					X		X	X	X <sup>2</sup>	X	X <sup>3</sup>	X <sup>2</sup>		X	X <sup>2</sup>
Photos of the packaging and/or the pharmaceutical form														X <sup>1</sup>																	
Additional risk minimisation material for the Health Care Professionals which has been approved by the NCA (as outlined in the RMP)										X <sup>1</sup>		X <sup>2</sup>	X <sup>1</sup>			X															X
Any information compatible with art 62	X	X <sup>2</sup>					X																X								X <sup>2</sup>



# BRAILLE

DLgs 219/2006:



**Art. 75 - Disposizioni particolari a favore di non vedenti e ipovedenti**

1. ad esclusione dei medicinali di cui agli articoli 92 e 94, nonché di altre ipotesi eventualmente individuate a livello comunitario, la denominazione del medicinale seguita dal dosaggio e dalla forma farmaceutica ed eventuali altre informazioni essenziali figurano anche in caratteri Braille sull'imballaggio esterno.

# Farmaci contraffatti

Secondo un rapporto pubblicato nel 2014 dall'Ocse ([Illicit trade: convergence of criminal networks](#)), quello dei medicinali contraffatti è un mercato da ben 200 miliardi di dollari l'anno ed è un fenomeno in crescita, in particolare se si fa riferimento alla vendita on-line.

Stando ai dati elaborati dal Pharmaceutical Security Institute, citato nel rapporto, nel **2002** si sono registrati **196** eventi criminosi legati alla contraffazione e/o al commercio illegale o al furto di farmaci, nel **2014** questo numero è salito a **2.177**. Per quanto riguarda la tipologia di contraffazione: il 32% dei farmaci contraffatti non contiene principio attivo; il 20% ne contiene quantità non corrette; il 21,4% è composto da ingredienti sbagliati; **il 15,6% ha corrette quantità di principi attivi ma un packaging falso**; l'8,5% contiene alti livelli di impurità e contaminanti.



# Regolamento 2016/161 sulle "misure volte a impedire l'introduzione dei medicinali falsificati"

che 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 e un dispositivo anti-manomissione da posizionare sulla confezione della maggior parte dei medicinali.



# Regolamento 2016/161 sulle "misure volte a impedire l'introduzione dei medicinali falsificati"

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. I produttori dovranno mettere a disposizione tali codici (a proprie spese) entro la scadenza del 2019.

