



UNIVERSITÀ
DI PAVIA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

Direttore Chiar.ma Prof.ssa Simona Collina

**LAUREA MAGISTRALE A CICLO UNICO IN
FARMACIA**

IL SERVIZIO DI DEBLISTERING IN FARMACIA:

CONFRONTO NORMATIVO E PRATICHE TRA STATI UNITI, UNIONE EUROPEA E
ITALIA PER L'ADERENZA TERAPEUTICA E LA SICUREZZA DEL PAZIENTE

Relatore: Prof.ssa Rossella Dorati

Tesi di Laurea Magistrale a Ciclo Unico di

Giorgia MOTTINI, Mat.500856

Anno Accademico 2025/2026

Abstract

L'aderenza terapeutica rappresenta una delle principali criticità nella gestione delle patologie croniche, in particolare nei pazienti anziani e sottoposti a politerapia. La complessità dei regimi terapeutici, le dimenticanze, gli errori di assunzione e le difficoltà organizzative possono compromettere l'efficacia del trattamento, determinando un peggioramento delle condizioni cliniche e un incremento delle ospedalizzazioni e dei costi sanitari. In questo contesto, il ruolo del farmacista territoriale assume crescente rilevanza nell'ambito della gestione e del monitoraggio della terapia farmacologica.

La presente tesi analizza il servizio di debblistering, inteso come processo di sconfezionamento controllato dei medicinali dal confezionamento primario e successivo riconfezionamento in sistemi personalizzati, organizzati in funzione delle esigenze terapeutiche del paziente. L'obiettivo è valutare il contributo di tale servizio al miglioramento dell'aderenza terapeutica e alla riduzione degli errori di somministrazione, analizzandone al contempo vantaggi, criticità e requisiti di sicurezza e tracciabilità. Sono inoltre esaminate le principali modalità operative, comprendenti sistemi manuali, automatici e multidose, nonché modelli organizzativi centralizzati quali gli Hub & Spoke e i blister center.

Particolare attenzione è dedicata al quadro normativo e organizzativo del debblistering in Italia, Unione Europea e Stati Uniti, evidenziando le differenze nella regolamentazione del riconfezionamento, nella gestione della qualità e della tracciabilità e nel ruolo attribuito alle farmacie e ai farmacisti. Dall'analisi emerge come negli Stati Uniti il riconfezionamento sia disciplinato da specifiche disposizioni federali, mentre in ambito europeo la regolamentazione risulti maggiormente eterogenea tra gli Stati membri. In Italia, in particolare, non risulta presente una disciplina nazionale univoca specificamente dedicata al debblistering, rendendo necessario il riferimento a differenti disposizioni relative alla manipolazione dei medicinali, alla sicurezza, alla tracciabilità e alla responsabilità professionale.

Il confronto evidenzia che, nonostante le differenze normative e organizzative, i tre contesti condividono l'obiettivo di garantire qualità, sicurezza, efficacia e tracciabilità del medicinale. Il debblistering si configura pertanto come uno strumento di supporto alla gestione personalizzata della terapia, particolarmente rilevante nei pazienti cronici politrattati, ma la sua applicazione richiede procedure standardizzate e controlli adeguati per limitare i rischi legati alla stabilità del farmaco, agli errori di manipolazione e alla tracciabilità.

Infine, vengono analizzate le prospettive future legate all'automazione, alla digitalizzazione e all'integrazione dei sistemi di debblistering con la sanità digitale. L'evoluzione tecnologica può favorire una maggiore standardizzazione dei processi, il controllo delle operazioni e la tracciabilità delle preparazioni. In questo scenario, il farmacista mantiene un ruolo centrale nella gestione del paziente e nell'erogazione del servizio, rendendo necessario lo sviluppo di adeguati percorsi formativi e di una maggiore integrazione tra professionisti, strutture sanitarie e sistemi tecnologici.

*A Voi, che non siete qui,
ma ci siete sempre*

INDICE

<i>Introduzione</i>	4
1 <i>Aderenza e concetto di compliance e sicurezza del paziente</i>	5
1.1 Aderenza Terapeutica	5
1.2 Epidemiologia della non aderenza terapeutica	6
1.3 Cause della scarsa aderenza terapeutica.....	8
1.3.1 Fattori legati al paziente	9
1.3.2 Fattori legati alla terapia	10
1.3.3 Fattori sociali ed economici	11
1.4 Conseguenze sul piano economico e clinico	12
1.5 Strategie di miglioramento dell'aderenza alla terapia	13
1.5.1 Educazione terapeutica	13
1.5.2 Tecnologie digitali	14
1.5.3 Ruolo del farmacista nel migliorare l'adesione	16
2 <i>Il servizio di deblistering</i>	17
2.1 Definizione di deblistering e riconfezionamento.....	18
2.2 L'avvento del deblistering in farmacia	20
2.3 Tipologie di sistemi utilizzati.....	20
2.3.1 Sistemi manuali	22
2.3.2 Sistemi automatici	24
2.3.3 Sistemi multidose	26
2.3.4 Modelli Hub & Spoke e simili.....	28
3 <i>Impatto del deblistering sull'aderenza, vantaggi e criticità</i>	30
3.1 Miglioramento dell'aderenza terapeutica	31
3.2 Riduzione degli errori terapeutici	31
3.3 Problemi e criticità associati al deblistering	31
3.3.1 Stabilità del farmaco	32
3.3.2 Errori di manipolazione.....	33
3.3.3 Tracciabilità dei farmaci	33
4 <i>Quadro normativo in Italia</i>	35

4.1	Organizzazione della sanità in Italia	35
4.2	Ruolo dell'Agenzia Italiana del Farmaco.....	36
4.3	Normativa del deblistering in Italia	37
4.3.1	Linee guida e Raccomandazioni Ministeriali	39
4.4	Ruolo del farmacista territoriale	40
4.5	Modelli esistenti: Lombardia e Umbria	41
4.5.1	Il modello della regione Lombardia	41
5	<i>Quadro normativo negli Stati Uniti D'America</i>	46
5.1	Struttura del sistema sanitario e farmaceutico negli Stati Uniti	46
5.2	Ruolo del farmacista nella FDA.....	48
5.3	Normativa sul riconfezionamento dei farmaci	50
5.4	Linee guida USP	52
5.5	Ruolo delle farmacie di comunità e ospedaliere	53
5.6	Modelli esistenti negli Stati Uniti.....	54
6	<i>Quadro normativo in Unione Europea</i>	56
6.1	Regolamentazione dell'Unione Europea.....	56
6.2	Ruolo dell'EMA.....	57
6.3	Direttiva 2001/83/CE e Falsified Medicines Directive	59
6.4	Linee guida dell'UE per il riconfezionamento dei medicinali	61
6.5	Diversificazione negli Stati Membri	62
6.5.1	Paesi Bassi.....	63
6.5.2	Regno Unito.....	67
6.5.3	Germania e Francia.....	68
6.5.4	Svezia e Danimarca	68
7	<i>Confronto tra USA, UE e Italia</i>	70
7.1	Differenze normative	70
7.2	Differenze organizzative.....	74
7.3	Standard di sicurezza e qualità	76

7.4	Ruolo dei farmacisti nei diversi contesti.....	77
7.5	Possibili modelli di armonizzazione.....	79
8	<i>Prospettive future e innovazione</i>	82
8.1	Automazione e nuove tecnologie sviluppate.....	82
8.2	Integrazione con la sanità digitale.....	85
	<i>Conclusioni</i>	86
	<i>Bibliografia</i>	89
	<i>Ringraziamenti</i>	100

Introduzione

L'aderenza terapeutica rappresenta ad oggi uno dei temi maggiormente dibattuti in ambito sanitario. Nel campo delle patologie croniche, in rapida crescita negli ultimi anni, le terapie farmacologiche disponibili sul mercato farmaceutiche sono numerose e soprattutto rimborsate dal Sistema Sanitario Nazionale.

Nonostante ciò, la maggior parte dei pazienti, l'OMS stima oltre il 50%, non rispetta le indicazioni terapeutiche fornite dai medici sulla corretta assunzione della terapia. Tale situazione si ripercuote sia sulla tutela della salute pubblica sia sulla spesa sanitaria a carico dello Stato.

L'invecchiamento della popolazione e l'industrializzazione si riflettono in modo proporzionale all'aumento delle patologie croniche e dei pazienti sottoposti a politerapia. Questa condizione in particolare rende difficile la gestione organizzativa delle assunzioni incombendo in errori terapeutici e dimenticanze. Il tutto si traduce in una non adesione alla terapia con rischio di peggioramento del quadro clinico e aumento delle ospedalizzazioni.

Proprio in questo ambito, si colloca l'evoluzione della farmacia territoriale in farmacia dei servizi, con l'ampliamento del ruolo sanitario del farmacista. Esso risulta sempre più coinvolto nella gestione del paziente cronico politrattato e nei programmi di educazione sanitaria dei cittadini. Essendo il contatto con il paziente diretto, il farmacista si occupa del monitoraggio dell'aderenza terapeutica e svolge un ruolo fondamentale nella continuità del trattamento.

Una pratica innovativa per il miglioramento dell'aderenza è il Deblistering, servizio che consiste nello sconfezionamento e riconfezionamento personalizzato in base alle esigenze di somministrazione del paziente, come giorni o orari. Si assiste ad una semplificazione della gestione organizzativa delle terapie, contrastando dimenticanze, duplicazioni o errori di assunzione, che supporta il paziente stesso o gli operatori assistenziali.

Tale servizio presenta tuttavia delle criticità e limitazioni, soprattutto correlate allo sconfezionamento che potrebbe alterare le caratteristiche originali del medicinale. È quindi necessaria l'attuazione di standard tecnici e operativi per garantire qualità, sicurezza, efficacia e tracciabilità del prodotto.

La presente tesi ha come obiettivo l'analisi del servizio di deblistering e riconfezionamento utile al miglioramento dell'aderenza terapeutica. Si valutano vantaggi e svantaggi, caratteristiche generali e sistemi utilizzati; inoltre, si pone particolare attenzione sul quadro

normativo e legislativo del servizio stesso confrontano tre diversi contesti: Italia, Unione Europea e Stati Uniti.

1 Aderenza e concetto di compliance e sicurezza del paziente

1.1 Aderenza Terapeutica

L'aderenza terapeutica è definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come il grado in cui il comportamento di una persona nell'assumere farmaci, seguire una dieta o modificare il proprio stile di vita, corrisponde alle raccomandazioni concordate con il professionista sanitario. Ruolo fondamentale lo assume quindi la relazione tra operatore sanitario e paziente, il quale diventa centrale¹.

Il concetto di aderenza terapeutica e compliance sono concetti distinti. La differenza risiede nel ruolo del paziente².

La compliance si riferisce al grado in cui il paziente segue le indicazioni del medico in termini di orari, dosi, frequenza e durata del trattamento; si basa quindi sulla sola obbedienza del paziente alle direttive del medico, in modo passivo.

L'aderenza terapeutica è un processo attivo, in cui si ha il coinvolgimento e collaborazione del paziente nel trattamento. Si instaura un'alleanza terapeutica o contratto tra medico e paziente; quest'ultimo comprende e condivide le scelte terapeutiche prendendo parte al proprio percorso di cura.

Affianco ai concetti di aderenza terapeutica e compliance compare anche il termine "Persistence" che si riferisce alla durata in termini di tempo del trattamento. Corrisponde al periodo nel cui il paziente assume la terapia prescritta senza interromperla. Il paziente potrebbe essere aderente nelle modalità di assunzione ma non persistente nel tempo³.

Negli ultimi anni il concetto di aderenza terapeutica ha assunto un ruolo centrale nella sanità, in quanto profondamento adeso all'efficacia delle cure intraprese, alla qualità della vita e alla sostenibilità economica del sistema sanitario.

¹ (Organization 2003)

² (De Las Cuevas 2011)

³ (Vrijens et al. 2012)

L'aderenza terapeutica è un tema chiave nella gestione della cronicità delle patologie, tra cui ipertensione arteriosa, diabete mellito, broncopneumopatia cronica ostruttiva, patologie cardiovascolari e psichiatriche¹.

Il mancato adempimento in termini di aderenza alla terapia può esplicarsi in differenti modalità: assunzione alterata dei farmaci o dimenticanza, interruzione precoce della terapia, correzione autonoma delle dosi e non rispetto degli orari di somministrazione⁴.

La non aderenza alla terapia può presentarsi in modo intenzionale o non intenzionale. La prima si instaura quando è il paziente che decide in maniera autonoma e volontaria di non seguire il trattamento; può derivare da una paura correlata agli effetti avversi o timori intrinseci legati alla terapia. La seconda, invece, fa riferimento alle dimenticanze, alla sfera delle difficoltà di organizzazione o cognitive⁵.

Per la valutazione dell'aderenza terapeutica esistono metodi diretti, concretamente attendibili, e indiretti, presentanti varie limitazioni. Questi ultimi comprendono questionari presentati al paziente e interviste, monitoraggio tramite diario o controllo e conteggio delle dosi farmaceutiche; risultano semplici e adattabili ma hanno un grosso limite ossia l'influenza della soggettività del paziente.

I metodi diretti, invece, rappresentano una misura certa dell'aderenza e comprendono il monitoraggio delle prescrizioni, conteggio delle confezioni erogate e il dosaggio plasmatico del farmaco. Questi sono maggiormente affidabili ma risultano avere costi più elevati⁶.

1.2 Epidemiologia della non aderenza terapeutica

Il problema della non aderenza terapeutica rappresenta una delle sfide più grandi che interfacce l'ambito sanitario, con significativa rilevanza sia per la salute dei pazienti sia per la sostenibilità economica.

Secondo l'OMS, circa il 50% dei pazienti affetti da patologie croniche nei paesi sviluppati non assume correttamente la terapia. Nei paesi in via di sviluppo il problema è di rilevanza ancora maggiore¹.

⁴ (Fahrni et al. 2022)

⁵ (Shahin, Kennedy, e Stupans 2019)

⁶ (Farmer 1999)

Negli Stati Uniti solo il 51% dei pazienti segue correttamente le istruzioni del medico in merito la terapia antiipertensiva⁷; nella depressione si riscontra un'adesione compresa tra il 40 e 70%⁸, come riportato nella **Tabella 1**.

Tabella 1. *Elaborazione propria su dati WHO 2003, Haynes et al. 2002, Demyttenaere 1998.*

Patologia cronica	Contesto	Aderenza (%)	Non aderenza (%)
Malattie croniche (media generale OMS)	Paesi sviluppati	50	50
Ipertensione arteriosa	Stati Uniti	51	49
Depressione	Paesi sviluppati	40–70	30–60
Asma	Australia	43	57
Asma (preventiva)	Australia	28	72
HIV/AIDS	Paesi sviluppati e industrializzati	37–83	17–63

La preponderanza della non aderenza terapeutica coinvolge diversi fattori: età, patologia, durata, frequenza e poli farmacoterapia⁹. Le casistiche aumentano in modo esponenziale nel caso delle malattie croniche asintomatiche, come ipercolesterolemia e ipertensione e altre patologie. In queste il paziente non ha un riscontro effettivo, in termini di percezione, dei benefici associati alla terapia¹⁰.

Il problema dell'aderenza terapeutica è una delle sfide più rilevanti nel settore sanitario, con impatti significativi sia per la salute del paziente sia per la sostenibilità dei sistemi sanitari¹¹.

Come citato precedentemente, in patologie come l'ipertensione, la sospensione della terapia farmacologica in maniera autonoma, porta ad un aumento del rischio

⁷ (Haynes et al. 2002)

⁸ (Demyttenaere 1998)

⁹ (Jimmy e Jose 2011)

¹⁰ (Ross, Walker, e MacLeod 2004)

¹¹ (Achterbosch et al. 2026)

cardiovascolare¹². Analogamente succede per il diabete¹³, che assieme allo scarso adattamento alla modifica dello stile di vita, porta all'instaurazione di complicazioni.

Per le patologie psichiatriche invece, la non aderenza si verifica per sospensione autonoma della terapia. Ciò può avvenire per diverse cause, tra le quali troviamo la presenza di effetti collaterali, pregiudizi sociali o non conoscenza della malattia¹⁴.

Bisognerebbe quindi trovare il giusto equilibrio tra aspetti cognitivi e informativi della malattia da un lato e gli aspetti affettivo-motivazionali dall'altro. Concedere la possibilità al paziente di poter esprimere sentimenti, percezioni e riflessioni in merito alla linea da seguire, rappresenta un punto chiave nel trattamento.

Un altro fattore che incide sulla non aderenza è l'età. Nell'anziano è legata soprattutto alla politerapia, diventa quindi difficile la gestione organizzativa dei farmaci. Spesso vengono commessi errori nell'assunzione oppure, a causa della quantità di farmaci da assumere nell'arco della giornata, alcune terapie vengono sospese perché ritenute meno importanti di altre¹⁵.

Anche l'aspetto sociale ed economico del paziente influisce: le difficoltà di carattere economico-finanziario si traducono in un accesso limitato alla sanità e al mantenimento nel tempo delle terapie.

Sul piano epidemiologico, la scarsa aderenza porta a un aumento netto dei ricoveri ospedalieri. Si stima che in Italia, su 8 milioni di ricoveri annui, il 4% (circa 320,000 persone) subisca danni a causa di errori terapeutici¹⁶.

1.3 Cause della scarsa aderenza terapeutica

Le cause della mancata aderenza terapeutica sono molteplici e sono distinte in diverse categorie. L'Organizzazione Mondiale della Sanità evidenzia cinque macrocategorie: fattori legati al paziente, alla terapia, sociali ed economici, legati alla malattia e al sistema sanitario¹⁷, come illustrato in **Tabella 2**.

¹² (Burnier e Egan 2019)

¹³ (Capoccia, Odegard, e Letassy 2016)

¹⁴ (Semahegn et al. 2020)

¹⁵ (Gellad, Grenard, e Marcum 2011)

¹⁶ (La Camera dei Deputati - XV legislatura - Documenti - Resoconti dell'Assemblea s.d.)

¹⁷ (Senato della Repubblica 2008)

Tabella 2. *Elaborazione propria sui dati Organization 2003; Senato della Repubblica 2008.*

Macro-categoria	Principali fattori	Esempi
Paziente	Fattori cognitivi e comportamentali	Dimenticanze, scarsa consapevolezza, timori
Terapia	Complessità del trattamento	Politerapia, frequenza delle dosi, effetti indesiderati
Malattia	Caratteristiche cliniche	Patologie asintomatiche, cronicità
Sociali ed economici	Condizioni socio-economiche	Costi, isolamento, assenza di caregiver
Sistema sanitario	Organizzazione dell'assistenza	Accessibilità, continuità assistenziale, comunicazione tra professionisti

1.3.1 Fattori legati al paziente

Guardando alle cause di mancata aderenza, i fattori legati al paziente sono quelli che incidono maggiormente. All'interno di questa sfera impattano quindi le caratteristiche psicologiche e il comportamento del paziente.

Tra i fattori legati al paziente¹⁵ troviamo: incomprensione delle istruzioni delle prescrizioni e piani terapeutici complessi, dimenticanze, negazione della malattia o del suo significato, mancanza di fiducia nell'efficacia del farmaco, riduzione, variabilità o scomparsa della sintomatologia, timore sull'assunzione dei farmaci, preoccupazioni di natura economica e difficoltà materiali

L'incomprensione delle istruzioni delle prescrizioni e piani terapeutici molto complessi rendono difficile al paziente l'adattamento alla terapia e la convivenza con essa¹⁸. Spesso il medico tende a fornire poche informazioni riguardanti la terapia e il suo funzionamento; oppure parliamo di piani di terapia articolati con frequenti assunzioni, forme farmaceutiche e modi di assunzione differenti. Per il paziente risulta un impegno molto faticoso in cui è più facile incorrere in errori.

Proprio correlato ai fattori appena menzionati, è strettamente correlato il problema delle dimenticanze¹⁹. Il paziente si dimentica di assumere la dose, andando a compromettere

¹⁸ (Smaje et al. 2018)

¹⁹ (Campbell et al. 2012)

l'efficacia della terapia e la sua continuità; oppure proprio dovuto al fatto che ha “saltato” la somministrazione, cerca di rimediare assumendo la dose successiva doppia.

Uno dei fattori che impatta maggiormente è la scarsa coscienza della malattia e la sua negazione. Si verifica soprattutto nelle patologie croniche asintomatiche; il paziente non manifestando sintomi, non percepisce la gravità della sua condizione clinica. Una minore aderenza si verifica maggiormente se i sintomi non sono significativi o dolorosi, non c'è un immediato rischio per la salute; ciò porta a sottovalutare l'effettiva importanza della terapia e la tendenza a sospenderla⁵.

Anche nel caso di patologie croniche che vanno incontro a periodi di riacutizzazione si verifica la medesima situazione. Quando si ha una regressione o scomparsa della sintomatologia, il paziente tende a sospendere la terapia farmacologica.

Un altro aspetto importante è il timore, da parte del paziente, legato all'assunzione di farmaci. Si sviluppa un sentimento di paura correlato alla comparsa di effetti collaterali o dipendenze; scaturisce dalla lettura del foglietto illustrativo che riporta i possibili rischi e effetti indesiderati che possono verificarsi²⁰.

Il paziente, inoltre, potrebbe avere difficoltà materiali che gli impediscono di aderire alla terapia. Tra questi troviamo l'impossibilità ad aprire flaconi, l'incapacità di auto-somministrazione di formulazioni iniettabili oppure la difficoltà di deglutizione di compresse e capsule²¹. Si stima che oltre il 40% degli anziani spezza o frantuma le compresse, alterando quindi la forma farmaceutica e riducendo l'assorbimento ed efficacia.

1.3.2 Fattori legati alla terapia

Le caratteristiche della terapia stessa influiscono in modo rilevante sull'aderenza. Terapie complesse, durature nel tempo e che manifestano effetti indesiderati risultano difficili da seguire²².

Di rilevante importanza sono i fattori legati al farmaco stesso, tra cui: complessità del piano terapeutico; farmaci con aspetto simile, effetti indesiderati, odore e sapore sgradevole e precauzioni poco gradite o troppo restrittive

Ad aumentare il rischio di non aderenza è la poli-farmacoterapia²². I pazienti con patologie croniche hanno dei piani di terapia molto complessi che comprendono diversi farmaci

²⁰ (Horne et al. 2013)

²¹ (Mc Gillicuddy, Crean, e Sahm 2016)

²² (Pantuzza et al. 2017)

assunti con diverse modalità, frequenza, dosi e orari. Questo aumenta esponenzialmente il rischio di errori nell'assunzione.

Assumendo numerosi farmaci nell'arco della giornata, i pazienti cronici possono incorrere in errori dovuti all'aspetto simile tra le forme farmaceutiche, e quindi ingerire il farmaco sbagliato.

Come menzionato precedentemente, i numerosi effetti collaterali correlati all'assunzione scoraggiano il paziente a iniziare o proseguire la terapia.

Lo stesso si verifica in presenza di forme farmaceutiche dotate di odore o sapore sgradevole, il paziente non è incentivato ad assumere la dose.

Quando la terapia prevede delle restrizioni ferree, come limitazioni o restrizioni nel consumo di alimenti o bevande per possibili interazioni con il farmaco, oppure richiede cambi nello stile di vita del paziente, si verifica una riduzione dell'aderenza. Il paziente piuttosto che modificare le proprie abitudini di vita e alimentari, preferisce non assumere il farmaco²³.

La via di somministrazione rappresenta un ulteriore limite all'aderenza insieme alla frequenza di somministrazione²⁴. Le terapie invasive o formule per iniezione sono percepite a un grado di difficoltà maggiore nella somministrazione e sono quindi sfavorite rispetto alla somministrazione orale.

Sempre legato alla sfera delle percezioni, anche l'efficacia del trattamento è un fattore discriminante per il paziente. Se quest'ultimo non osserva benefici nel breve periodo, sviluppa sfiducia nella terapia e tenderà a interrompere la terapia²⁰.

L'obiettivo da perseguire è alleggerire i piani terapeutici con lo scopo di migliorare l'aderenza terapeutica.

1.3.3 Fattori sociali ed economici

Le avversità dal punto di vista economico costituiscono un motivo di non aderenza. Prendendo in esame il Sistema Sanitario Nazionale, alcuni farmaci vengono rimborsati completamente mentre altri hanno quote di differenza maggiori, a carico del paziente. Questo può portare alla riduzione delle dosi o la sospensione del trattamento.

²³ (Brown e Bussell 2011)

²⁴ (Ridyard et al. 2016)

Per quanto riguarda i fattori sociali, un basso livello di istruzione rappresenta una limitazione alla comprensione della malattia e delle prescrizioni e indicazioni, il che si traduce in una difficoltà nell'organizzazione e gestione delle terapie.

Lo stesso avviene in caso di isolamento sociale, come nel caso di anziani e soggetti fragili. La difficoltà nell'autogestione e la mancanza di un supporto familiare compromette l'aderenza.

Altri fattori sociali comprendono pregiudizi legati alla malattia, disparità sanitarie con difficoltà di accesso ai servizi sanitari e assenza di caregiver.

1.4 Conseguenze sul piano economico e clinico

La mancata aderenza terapeutica impatta sia sul piano clinico sia su quello economico²⁵, ed è quindi un motivo di scarsa efficienza dei servizi sanitari.

Per quanto riguarda il piano clinico, la non corretta adesione alla terapia ha conseguenze sull'efficacia del trattamento stesso e impedisce di monitorare e di controllare le patologie, con l'avvento di condizioni croniche e irreversibili.

Aumentano quindi gli effetti avversi, i casi di tossicità dovuti ad un'assunzione scorretta o interruzione della terapia. Si ha un peggioramento del quadro clinico che porta a ospedalizzazioni più frequenti, e di conseguenza un aumento della spesa sanitaria²⁶.

La spesa sanitaria è costituita da più voci: costi diretti, indiretti e intangibili.

I costi diretti sono correlati direttamente all'assistenza sanitaria e comprendono i ricoveri in ospedale, accessi al pronto soccorso, visite e esami e gestione delle complicazioni.

I costi indiretti, invece, si riferiscono al paziente e sono legati alle conseguenze della patologia sulla vita del paziente. Riguardano quindi le perdite economiche come la perdita di produttività lavorativa, invalidità e assenze dal lavoro²⁶.

In conclusione, la mancata aderenza alle terapie rappresenta uno spreco di risorse sanitarie; ciò si evince maggiormente nel caso di patologie croniche.

²⁵ (Achterbosch et al. 2025)

²⁶ (Cutler et al. 2018)

1.5 Strategie di miglioramento dell'aderenza alla terapia

L'investimento nella promozione dell'aderenza terapeutica è una strategia fondamentale per ridurre le ospedalizzazioni e le complicanze associate alla malattia, garantire maggiore sicurezza e efficacia dei trattamenti e migliorare la sostenibilità economica del sistema sanitario.

Ciò è possibile ma non esiste un'unica strategia adattabile a tutti i pazienti; questo in quanto è necessario considerare le caratteristiche individuali del soggetto, della malattia, del contesto socioeconomico e del piano terapeutico²⁷.

Si parla quindi di interventi personalizzati e multidisciplinari, i principali sono: chiarezza delle prescrizioni e spiegazioni esaustive, semplificazione dei piani terapeutici, continuo monitoraggio, interventi del farmacista, supporto psicologico e della famiglia e eventuale utilizzo di sistemi digitali²⁸.

La terapia migliore è sempre quella personalizzata: prescritta dal medico dopo un colloquio approfondito, una visita accurata e una diagnosi precisa. Vengono quindi presi in considerazione gli aspetti legati la paziente, trovano la situazione migliore per il paziente. Deve basarsi su un rapporto di fiducia reciproca tra medico e paziente; il medico deve essere esaustivo e chiarire gli eventuali dubbi e perplessità del paziente.

È necessario lavorare sul messaggio che arriva al paziente, cercare di capire le problematiche, dubbi o criticità nel paziente che potrebbero essere risolte anche dal farmacista^{29 30}.

1.5.1 Educazione terapeutica

L'educazione terapeutica è uno strumento utile a incrementare l'aderenza alle terapie. Vengono sviluppati dei programmi a scopo educativo che aiutano il paziente alla gestione della terapia e consapevolezza della propria malattia.

Questi programmi includono informazione e chiarimenti sulla patologia, dettagli riguardo il funzionamento dei farmaci ed eventuali effetti indesiderati e un aiuto alla modifica delle abitudini e stile di vita.

²⁷ (Viswanathan et al. 2012)

²⁸ (Anderson et al. 2020)

²⁹ (Kripalani, Yao, e Haynes 2007)

³⁰ (Farhana et al. 2025)

È quindi un mezzo con cui viene esposto, con termini comprensibili e semplici, al paziente la malattia e il come gestirla e trattarla. Si basa quindi su uno scambio tra medico e paziente, in cui il medico chiarisce i dubbi del paziente.

Numerosi studi hanno dimostrato la correlazione tra gli interventi a basso costo svolti per migliorare l'aderenza terapeutica e un aumento dell'efficacia dei trattamenti e un risparmio economico evidente³¹.

1.5.2 Tecnologie digitali

Nelle campagne di sensibilizzazione avviate sul territorio per promuovere l'aderenza terapeutica, le tecnologie digitali hanno ottenuto maggior rilievo³². Queste consentono al paziente la semplificazione nella gestione autonoma delle terapie e un maggior monitoraggio delle assunzioni e migliora il controllo del medico.

Sono diverse le tecnologie digitali disponibili: applicazioni e promemoria, dispositivi smart, terapie digitali e telemedicina.

Le applicazioni permettono al paziente di gestire la terapia comodamente dal proprio smartphone, e anche in modo gratuito. Il paziente inserisce i farmaci indicando il dosaggio e la frequenza di assunzione, personalizzando anche gli orari; successivamente riceverà una notifica per l'assunzione della dose.

Queste app permettono sia di fungere da promemoria e offrono statistiche sul rispetto della terapia³³.

I dispositivi smart comprendono portapillole elettronici e dispenser intelligenti³⁴, che erogano la dose corretta e sono progettati per supportare il paziente cronico, **Figura 1**.

Sono inoltre dotati di allarmi sonori, sensori e applicazioni connesse per l'invio di notifiche.

³¹ (Lorig et al. 1999)

³² (Polsook et al. 2026)

³³ (Vervloet et al. 2012)

³⁴ (Checchi et al. 2014a)



Figura 1. Dispositivo portapillole elettronico che consente l'impostazione di timer per l'erogazione, inserimento di allarmi e promemoria. Fonte: <https://www.girodmedical.it>

Il loro funzionamento si basa sulla registrazione dei farmaci da assumere e i loro orari, ci sono diversi scompartimenti all'interno che si apriranno al momento dell'assunzione.

Consentono quindi un controllo dell'aderenza terapeutica e mirano a ridurre il rischio di errore dei pazienti cronici e in politerapia. Una revisione condotta su uno studio precedentemente eseguito, ha riportato dati per un valore di aderenza terapeutica superiore all'80%, considerato il valore di riferimento per considerare una buona aderenza³⁵.

Si evince quindi una significativa riduzione degli errori, evitando dimenticanze, somministrazione doppia di una dose farmacologica o gli errori dati dallo scambio di farmaci; le tecnologie più avanzate permettono anche un'integrazione di questi sistemi con servizi di telemedicina.

I dispositivi smart presentano anche numerosi svantaggi. Sono sistemi che presentano elevati costi, sia di acquisto che di mantenimento, a carico del paziente.

Sono tecnologie innovative che prevedono l'uso di smartphone e applicazioni digitali, il paziente anziano potrebbe avere difficoltà nell'utilizzo.

Inoltre, essendo dispositivi tecnologici, possono incombere guasti fisici, problemi di connessione ed errori nella trasmissione dei dati e delle notifiche.

Risultano essere sistemi efficaci per la dimenticanza dell'assunzione, ma presentano un limite ossia la scelta volontaria del paziente di non assumere la terapia; la scelta può

³⁵ (Gargioni, Fogli, e Baroni 2024)

dipendere da numerosi fattori quali la presenza di effetti collaterali, la negazione della malattia o la scarsa consapevolezza³⁶.

1.5.3 Ruolo del farmacista nel migliorare l'adesione

I farmacisti svolgono un ruolo primario sul territorio per migliorare l'aderenza ai trattamenti³⁰; essi consigliano, forniscono informazioni sui farmaci e il loro utilizzo, controllano le terapie e gli eventuali effetti avversi.

Grazie alle farmacie presenti sul territorio, i farmacisti si trovano giornalmente in contatto diretto con i pazienti, assumendo un ruolo di riferimento a cui rivolgersi per qualsiasi evenienza.

Un compito a carico del farmacista è l'attività di counseling; l'Organizzazione Mondiale della Sanità lo definisce "processo che, attraverso il dialogo e l'interazione, aiuta le persone a risolvere e gestire problemi e a prendere decisioni; esso coinvolge un cliente e un counsellor: il primo è un soggetto che sente il bisogno di essere aiutato, il secondo è una persona esperta, imparziale, non legata al cliente, addestrata all'ascolto, al supporto e alla guida"³⁷.

Il farmacista adempie a numerosi doveri: l'educazione sia del paziente sia delle persone che se ne occupano, ottenere un quadro completo della storia clinica del paziente e le terapie assunte, monitorare i possibili effetti collaterali e accertarsi che il paziente assuma correttamente la terapia e che non riscontri difficoltà.

L'intervento e l'attività di educazione sanitaria svolta dal farmacista sono risultati efficaci per migliorare l'aderenza alle terapie a lungo termine.

³⁶ (Checchi et al. 2014b)

³⁷ (Daniela Scala 2016)

2 Il servizio di deblistering

Nell'ultimo periodo il deblistering ha iniziato a instradarsi e diventare sempre più centrale sia nell'ambito della farmacia territoriale sia in quella ospedaliera³⁸.

Nasce dall'esigenza di seguire la progressione delle patologie croniche e l'aumento dei pazienti trattati con poli-farmacoterapia; è un servizio in grado di migliorare la gestione organizzativa della terapia con l'obiettivo finale di incrementare l'aderenza.

La pratica del deblistering consiste nello sconfezionamento controllato dei medicinali dal packaging primario, originale di produzione, e il loro riconfezionamento in blister personalizzati in base alle esigenze del paziente, come illustrato in **Figura 2** dove si evince il processo operativo del servizio.



Figura 2. Processo del Deblistering riportante le fasi procedurali-operative che compongono il servizio erogato. Fonte: elaborazione propria. Realizzato con AI.

Si aggiunge come tassello nella farmacia dei servizi, il farmacista assume quindi un ruolo ancora più centrale per quanto riguarda il miglioramento dell'adesione alle terapie.

³⁸ (Conn et al. 2015)

2.1 Definizione di deblistering e riconfezionamento

Il deblistering consiste nella rimozione delle unità farmaceutiche dalla confezione primaria, originale del farmaco quindi il blister, e nel loro successivo riconfezionamento in sistemi personalizzati, con la finalità di migliorare la gestione e l'aderenza al trattamento³⁹.

Il servizio si eroga successivamente alla vendita, ed è reso possibile da un sistema di deleghe e regolamenti. Si attua quindi la pratica di sconfezionamento e riconfezionamento in dosi unitarie, può essere eseguito sia mensilmente sia bisettimanalmente, a seconda delle terapie del paziente.

Sulla confezione personalizzata sono riportare informazioni quali: nome del farmaco, dosaggio, data e ora di assunzione, numero di lotto e data di scadenza, utili alla tracciabilità del farmaco, come illustrato nella **Figure 3** (a) e (b).

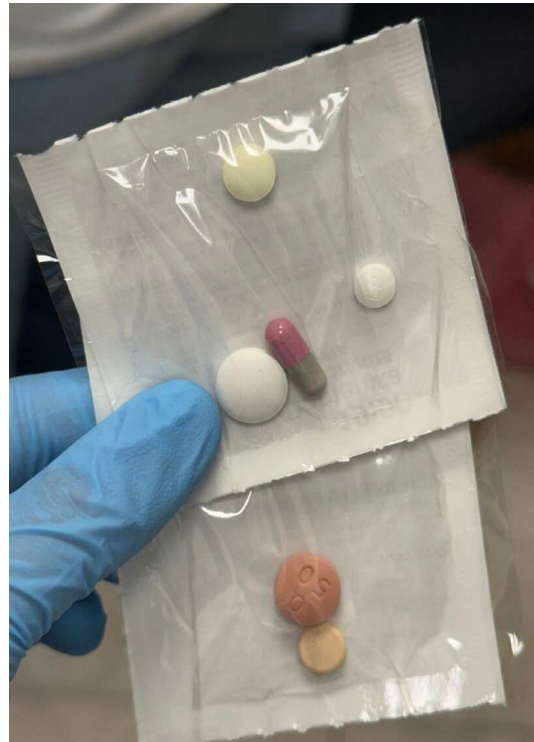
Il servizio di deblistering, erogato dalla farmacia, oltre che a rivolgersi sono ai cittadini e clienti della farmacia, può trovare diversi adattamenti:

- Residenze sanitarie assistenziali RSA
- Case di riposo
- Reparti ospedalieri
- Altre farmacie Hub & Spoke

³⁹ (Lim et al. 2022)



(a)



(b)

Figura 3. (a) Blister personalizzato riportante i formalismi del paziente e dei medicinali, come dosaggio e colore). (b) Blister contenente le terapie giornaliere suddivise per orari di somministrazione. Fonte: Mekasafe srl, Dott.ssa Laila Tindara Raffaele.

Il servizio di deblistering, erogato dalla farmacia, oltre che a rivolgersi sono ai cittadini e clienti della farmacia, può trovare diversi adattamenti: RSA, reparti ospedalieri e farmacie Hub & Spoke.

Trova quindi sbocco nelle RSA⁴⁰ e case di riposo, per la continua richiesta e per sopperire alla mancanza di personale sanitario ottimizzando le risorse.

Ovviamente si inserisce perfettamente nella gestione del paziente cronico privato e politrattato, con anche lo scopo di semplificare la gestione alle persone che lo affiancano, oltre al migliorare l'adesione alla terapia⁴¹.

⁴⁰ (Tappeiner et al. 2024)

⁴¹ (Sinnemäki et al. 2013)

Dalla letteratura scientifica si evince che il debblistering rappresenta una strategia efficace e risolutiva per semplificare la gestione e organizzazione della terapia e ridurre gli errori di somministrazione¹.

L'intera procedura del debblistering deve sottostare e rispettare criteri e normative di sicurezza e qualità, questo dovuto al fatto che lo sconfezionamento del farmaco può portare a fenomeni di alterazione della stabilità chimica, fisica e microbiologica.

I sistemi utilizzati per il debblistering sono differenti ma seguono procedure standard volte a garantire la corretta manipolazione del farmaco, il riconoscimento della forma farmaceutica corretta, la correlazione che permette la tracciabilità e la stabilità.

2.2 L'avvento del debblistering in farmacia

La tecnica del debblistering non nasce applicata e pensata per le realtà della farmacia, ma bensì per ambienti come le strutture di assistenza e gli ospedali.

Prima del suo avvento, le terapie venivano allestite da personale dedicato e infermieri⁴², quindi in modo manuale. Ciò presenta degli svantaggi in termini di tempistiche e di aumento dei possibili errori.

A questo ha posto rimedio l'avvento di tecnologie sempre più evolute che hanno efficientato i processi rendendoli più sicuri.

D'altra parte, la farmacia ha assunto un ruolo sempre più rilevante sul territorio, portando il ruolo del farmacista ad ampliarsi. Si è giunti alla farmacia dei servizi, non più solo dedicata alla dispensazione del farmaco, e ciò ha contribuito all'ascesa del debblistering in farmacia e al suo ruolo nel contrastare la non aderenza⁴³.

Il servizio di debblistering si combina perfettamente con i software informatici, permettendo la comunicazione tra gestionale e servizio, cartelle cliniche elettroniche che garantiscono la creazione di uno storico paziente e la tracciabilità del farmaco.

2.3 Tipologie di sistemi utilizzati

I sistemi usati per il debblistering sono diversi e distinti in base a differenti parametri quali: tipologia di confezionamento, modello di organizzazione e automatizzazione.

⁴² (Hänninen et al. 2023)

⁴³ (International Pharmaceutical Federation (FIP) 2020)

Come citato precedentemente, l'avvento di tecnologie sempre più all'avanguardia, consente di scegliere il modello in base vari fattori sia economici, organizzativi, gestionali e clinici.

Uno di questi fattori è il numero di pazienti gestiti; nel caso di ospedali o strutture assistenziali; quindi, dove la mole di lavoro diventa impegnativa, è necessario avere sistemi in grado di lavorare in velocità e ridurre al minimo gli errori terapeutici.

Lo stesso discorso non si può applicare a ambienti più ristretti, come le farmacie territoriali, che non necessitano di rapidità e quindi i sistemi possono essere manuali o semi-automatici.

Bisogna inoltre tenere conto della complessità delle terapie dei pazienti: nel caso di poli-farmacoterapia, le assunzioni saranno ripetute durante l'arco della giornata con differenti orari e farmaci. Sono quindi necessari sistemi multidose e automatizzati che svolgono un controllo serrato sulla gestione delle terapie⁴².

La tipologia di sistema usato dipende anche dal costo economico delle apparecchiature e software, sono soprattutto costi di acquisto e di mantenimento⁴⁴. Il dispendio economico è prettamente iniziale e maggioritario; rimane escluso il discorso della rimborsabilità del servizio.

Tabella 3. *Confronto tra i sistemi di deblistering trattati e analisi delle loro caratteristiche.*

Fonte: elaborazione propria sui dati ^{39, 40, 41, 42, 44}.

Sistema	Automazione	Contesto prevalente	Vantaggi	Principali criticità
Manuale	Bassa	Farmacie territoriali, piccole RSA	Costi iniziali contenuti, flessibilità	Maggiore intervento dell'operatore
Automatico	Alta	Farmacie, strutture assistenziali, ospedali	Standardizzazione, controllo, tracciabilità	Costi e manutenzione
Multidose	Variabile	Pazienti cronici, RSA, domicilio	Semplificazione della terapia	Stabilità post-sconfezionamento
Hub & Spoke	Elevata	Reti di farmacie e strutture	Centralizzazione, grandi volumi, standardizzazione	Logistica e trasporto

⁴⁴ (Batson et al. 2021)

2.3.1 Sistemi manuali

I sistemi manuali sono i primi ad essere stati sviluppati ma rimangono molto tradizionali e ancora attuali⁴⁵. Sono modelli in cui l'operatore, il farmacista, opera sconfezionamento manuale dei farmaci dal loro packaging e li inserisce all'interno di questi macchinari che permettono la creazione di blister personalizzati oppure in pilloliere.

Trovano la loro applicazione soprattutto in farmacie territoriali e piccole RSA, nelle quali il numero di pazienti che richiede il servizio non è elevato.

Le fasi primarie del processo sono standard e comprendono l'erogazione della prescrizione, l'identificazione dei farmaci, lo sconfezionamento, la divisione dei medicinali in base alla somministrazione per giorno e ora, l'inserimento dei medicinali nei contenitori dedicati. Possono essere usati diversi strumenti.

Vengono utilizzati contenitori, settimanali o giornalieri, che sono i sistemi maggiormente diffusi per la gestione delle terapie domiciliari⁴⁶. Sono quindi formati da scompartimenti che consentono l'alloggiamento dei farmaci, suddivisi per fascia oraria, in quelli giornalieri, o per giorno nei settimanali.

Questi risultano utili nella gestione organizzativa della terapia, ma hanno limitazioni legate alla capienza degli alloggiamenti; quindi, sono utili nel caso di terapie con pochi farmaci ma difficilmente adattabili per politerapie.

Ci sono, invece, strumenti più sofisticati come le blisteratrici manuali, che permettono la creazione di blister personalizzati in base alla terapia del paziente, **Figura 4**. Il farmacista posiziona il farmaco all'interno di conchette di plastica, chiamate alveoli, che poi vengono sigillati mediante calore da un velo di materiale alluminio o plastico.

Una volta creato il blister, viene etichettato e riportate informazioni quali nome e cognome del paziente, orari di assunzione della terapia, farmaci presenti all'interno del blister, giorno di preparazione e lotto con data di scadenza⁴⁵.

⁴⁵ (Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) 2019)

⁴⁶ (Zedler et al. 2011)



Figura 4. Blisteratrice manuale impiegata nel processo di deblistering per la rimozione delle unità farmaceutiche dal confezionamento primario, mediante applicazione di una pressione meccanica controllata. *Cheimika*, <https://www.cheimika.it/it-IT/articoli/Blisteratrice-manuale--8647.aspx>

Questo metodo risulta semplice da utilizzare e permette un'efficiente gestione della terapia a bassi costi; quindi, maggiormente sostenibile per chi effettua deblistering. Altri vantaggi comprendono minori costi di manutenzione, gestione anche di terapie limitate a quantità ridotte.

Presenta però degli svantaggi: il processo è lungo in termini di tempi di esecuzione e necessita uno stretto controllo visivo dell'operatore. Infatti, con questa metodica il rischio di errore cresce all'aumentare dei farmaci presenti nella terapia del paziente.

Gli errori⁴⁵, dell'operatore, in cui si incombene sono molteplici e comprendono dimenticanza di inserire il farmaco, posizionamento errato del medicinale, confusione tra forme farmaceutiche simili oppure errori nell'etichettatura, che può riportare diciture errate.

Ovviamente gli errori sono maggiormente frequenti in caso di paziente con patologia cronica e in politerapia; i farmaci da gestire sono diversi e con confezione o forma della compressa e colore simile. Il controllo è operato visivamente dall'operatore⁴⁷.

Numerosi studi riportano dati secondo cui, lo sconfezionamento e confezionamento manuale, costituiscano le fasi in cui le si commettono la maggior parte degli errori di somministrazione della terapia⁴⁸.

⁴⁷ (Tamaki et al. 2018)

⁴⁸ (Keers et al. 2013)

2.3.2 Sistemi automatici

I sistemi automatici utilizzati per il deblistering derivano dallo sviluppo dei sistemi manuali e dall'integrazione con le tecnologie attuali in crescita.

La combinazione del tradizionale con l'innovazione⁴⁴, ha l'intenzione di sopperire alle mancanze che il sistema manuale evidenziava: i frequenti errori, il controllo visivo dell'operatore, il numero limitato di pazienti da trattare e gli elevati tempi di esecuzione.

Il processo si articola in modo simile a quello manuale, ma le singole fasi si discostano per alcuni particolari. In primis avviene l'identificazione automatica del farmaco, tramite la lettura della fustella o barcode presente sul packaging primario.

Successivamente, lo sconfezionamento avviene ad opera del macchinario (**Figura 5**), che in concomitanza tiene il conto delle forme farmaceutiche deblisterate, controlla la forma e integrità tramite delle scansioni ad opera di telecamere o sensori ottici.



Figura 5. Sistema automatizzato Smart Dose utilizzato per il deblistering, controllo qualità dei medicinali e riconfezionamento personalizzato. Fonte: <https://rowa.de/it>

Avviene poi il riconfezionamento⁴⁹, sempre automatico; prima della sigillatura del blister, tramite una scansione, il farmacista esegue il controllo visivo su indicazione del software. Esso identifica le forme farmaceutiche in base alla forma e dimensione, associandole al farmaco corretto tramite scansioni, come mostrato in **Figura 6**.

⁴⁹ (Shah et al. 2016)

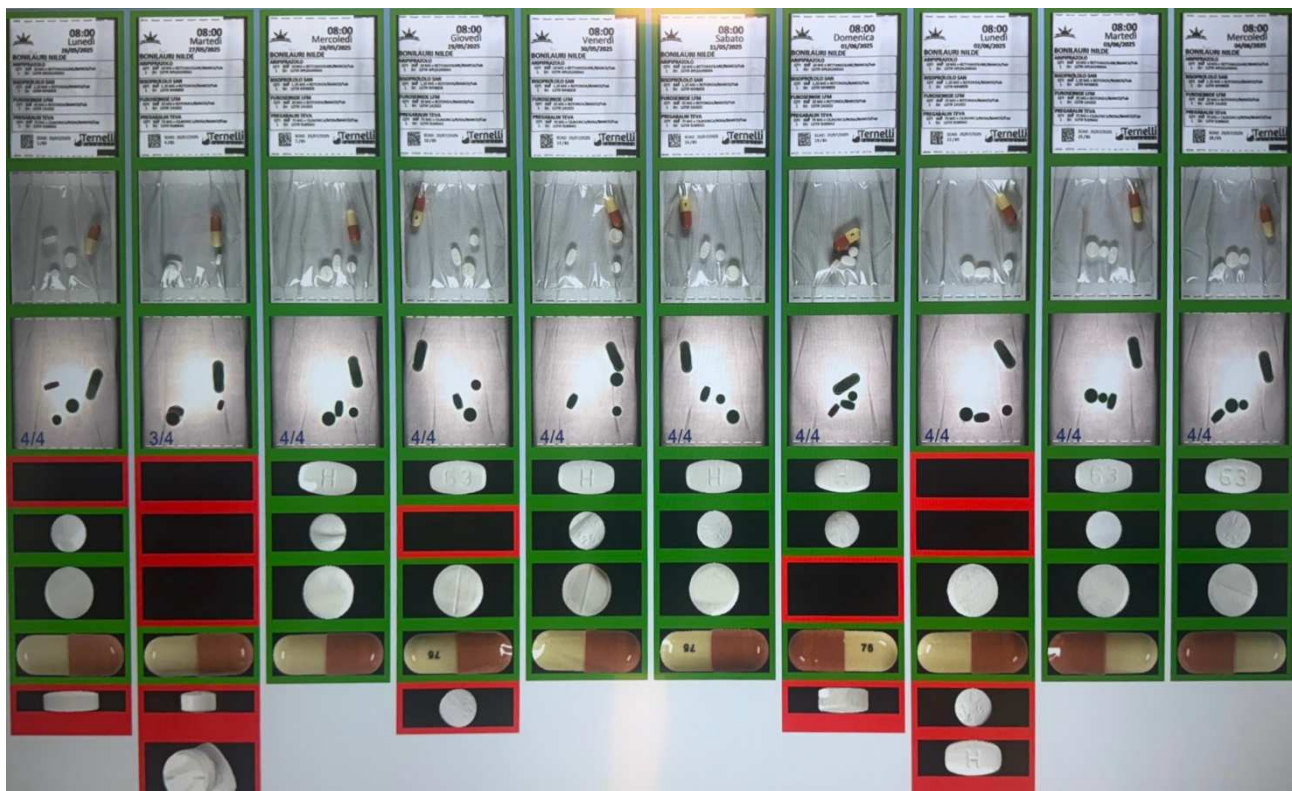


Figura 6 Scansione eseguita da software sui blister. Fonte: Mekasafe srl, Dott.ssa Laila Tindara Raffaele.

Infine, viene elaborata l'etichetta dal software e si ha la registrazione dei dati sulla piattaforma utilizzata; questo conferisce tracciabilità della preparazione.

Il vantaggio principale è la riduzione della componente svolta dall'operatore che viene ora eseguita da software informatici; ciò conferisce maggior standardizzazione al processo e un'uniformità in tutte le fasi.

I sistemi automatici permettono una riduzione dell'errore umano, migliorando ed efficientando la procedura operativa⁴². Questi sistemi risultano essere particolarmente utili nella gestione del paziente cronico politrattato; garantiscono sicurezza, efficienza e praticità.

Eppure, tali sistemi, presentano alcuni svantaggi⁵⁰. Il principale è correlato ai costi di acquisto e manutenzione dell'apparecchiatura, ai costi di gestione del software informatico e costi dei corsi di formazione all'uso del personale.

Le forme farmaceutiche costituiscono un'ulteriore limitazione; infatti, alcuni farmaci possono essere incompatibili con i sistemi di confezionamento e quindi rompersi o alterarsi.

⁵⁰ (Ahtiainen et al. 2020)

2.3.3 Sistemi multidose

I sistemi multidose, Multidose Drug Dispensing System, MDD), costituiscono un avanzamento nell'ambito della gestione terapeutica farmacologica allestita con deblistering. Trova sempre maggior adattamento nel paziente cronico politrattato, per assicurare una maggior aderenza alla terapia senza commettere errori o dimenticanze.

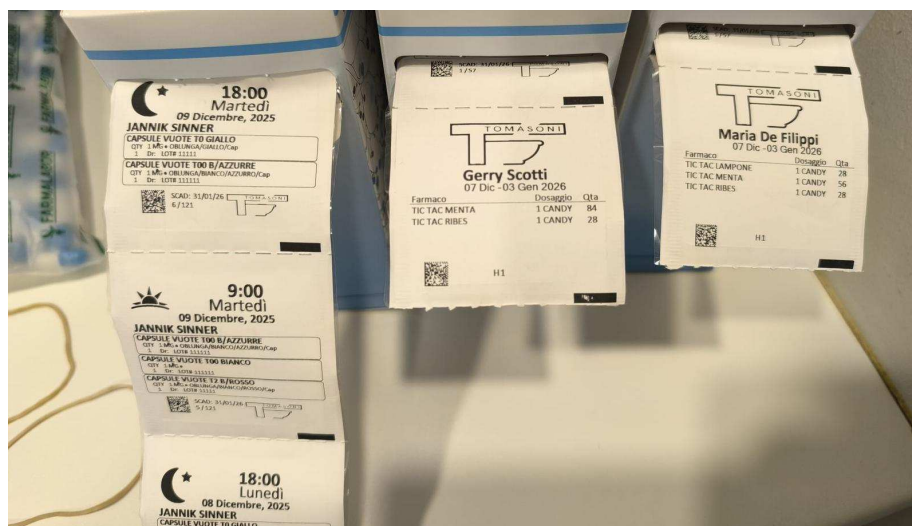


Figura 7. Pack di blister allestiti per orari di assunzione. Fonte: Mekasafe srl, Dott.ssa Laila Tindara Raffaele.

Si tratta di confezioni personalizzate, ognuna delle quali contiene tutte le unità farmaceutiche che il paziente deve assumere; possono essere suddivise per giornate oppure in base alle ore di assunzione, come mostra la **Figura 7**.

La produzione può svolgersi sia manuale sia automatizzata e può avvalersi di macchinari quali, il contatore di unità farmaceutiche. Questo svolge un ruolo fondamentale nel conteggiare le compresse o capsule e controlla anche la loro integrità.

Le fasi di processo sono analoghe ai processi sopracitati, e terminano con la realizzazione di blister personalizzati per il paziente, confezionati mensilmente o bisettimanalmente.

I sistemi multidose vengono maggiormente impiegati nella gestione del paziente cronico politrattato, nella gestione domestica delle terapie, nelle strutture di assistenza come RSA e ambiti ospedalieri di continuità dell'assistenza^{41,44}.

Il punto centrale è il miglioramento dell'aderenza alle terapie in pazienti cronici; differenti studi condotti hanno evidenziato un miglioramento dovuto all'uso di tali sistemi.

I sistemi MDD presentano numerosi vantaggi:

- Riduzione di errori e dimenticanze
- Forniscono maggiore autonomia nella gestione delle terapie domiciliari
- Semplificano l'organizzazione
- Migliorare l'aderenza terapeutica⁵¹

Da un'attenta analisi della metodica (**Tabella 4**) si evincono vantaggi e criticità del sistema. Uno dei principali vantaggi è rappresentato dal controllo della terapia; nel caso di pazienti seguiti a domicilio da assistenti o caregiver, si ha la possibilità di controllare l'effettiva assunzione dei farmaci. Oppure nel caso di assenza di supporto, il paziente è in grado di autogestirsi con le terapie.

Però questi sistemi presentano alcuni svantaggi⁵². La principale è correlata alla stabilità del farmaco successiva al deblistering; infatti, il farmaco una volta sconfezionato può essere esposto a agenti atmosferici, luce e temperatura, che possono alterare le caratteristiche chimico-fisiche.

Tabella 4. *Analisi comparativa di vantaggi e svantaggi associate ai Sistemi Multidose.*

Fonte: elaborazione propria sui dati.

Aspetto	Vantaggi	Criticità
Aderenza	Riduzione di dimenticanze	Non elimina la non aderenza intenzionale
Organizzazione	Terapia suddivisa per giorno/orario	Richiede corretta pianificazione
Sicurezza	Riduzione di scambi e duplicazioni	Possibili errori di allestimento
Autonomia	Facilita la gestione domiciliare	Dipendenza dalla corretta preparazione
Stabilità	—	Possibile esposizione a luce, umidità, temperatura

⁵¹ (Zedler et al. 2011)

⁵² (Lim et al. 2022)

2.3.4 Modelli Hub & Spoke e simili

In questi ultimi anni, la farmacia territoriale ha subito un notevole sviluppo e di pari passo anche la gestione del farmaco, diventando automatizzata.

Questo ha permesso lo sviluppo di modelli organizzativi centralizzati come i sistemi Hub & Spoke; che nascono dalla necessità di perfezionare la gestione dei farmaci e delle terapie e minimizzare gli sprechi in termine economico.

Il modello Hub & Spoke ha un'organizzazione a “mozzo e raggio”, in cui è presente un perno centrale, l'hub, che si occupa di attività complesse di gestione logistica e stoccaggio. Mentre i raggi, gli spoke ossia le farmacie, si occupano di assistenza diretta, servizi al cittadino e distribuzione⁵³.

L'Hub può essere un deposito o magazzino, una farmacia comunale o un centro ospedaliero. Si occupa prettamente di logistica, gestione degli acquisti e stoccaggi dei farmaci e dell'allestimento di terapie come possono essere chemioterapici, farmaci salvavita o preparazioni galeniche.

Lo Spoke possono essere farmacie del territorio e RSA; queste vengono rifornite dalla madre, in questo caso l'hub, di prodotti e preparazioni. Il tutto viene integrato all'erogazione di servizi al cittadino, che comprendo prestazioni di telemedicina come holter e ecg, campagne di screening e ritiro di farmaci.

Nel contesto del debblistering, il modello hub & spoke si sviluppa seguendo una logica precisa: all'hub tramite sistemi informatici sono fornite le prescrizioni del paziente, la terapia viene quindi allestita e vagliata. Una volta pronta viene spedita agli spoke che possono quindi procedere alla dispensazione.

L'operato dell'hub, dipende da un nucleo specializzato e operativo definito “blister center”, ossia una centrale operativa, completamente tecnologica, che si occupa della produzione di blister personalizzati.

Permette la produzione di grandi volumi di blister e quindi sopperire alle richieste provenienti dagli spoke. Inoltre, è in grado di svolgere un controllo di qualità che viene eseguito sia sui farmaci sia sui blister.

⁵³ (Luca Sartoretto Verna 2023)

La tecnologia sempre più all'avanguardia, ha permesso anche l'affiancamento di questi macchinari con robot che gestiscono la selezione delle unità farmaceutiche e controllano attentamente il prodotto durante tutte le fasi di processo.

L'avvento dei blister center volge a migliorare la totalità della produzione di blister personalizzati, ponendo attenzione su passaggi critici come controllo di qualità, alterazione, controlli di sicurezza e ridurre gli errori terapeutici⁵⁴.

Entrambi i modelli, Hub & Spoke e i blister center, presentano diversi vantaggi che comprendono:

- Riduzione della variabilità legata all'operatore
- Incremento della sicurezza e tracciabilità del farmaco
- Sostenibilità economica
- Maggiore controllo

Essendo la gestione dell'allestimento della terapia, preso in carico solo dall'Hub, sono di meno gli operatori coinvolti. La preparazione della terapia non è in carico alle singole farmacie (spoke), si minimizza la componente variabile e di conseguenza si riduce notevolmente il rischio di errore nelle fasi di processo e quindi poi errori nella somministrazione.

Risulta più semplice una standardizzazione dei processi produttivi e l'applicazione di protocolli volti a garantire maggiore controllo e sicurezza sui farmaci e sui blister.

Vengono quindi svolti controlli di qualità sulla forma farmaceutica per verificare che non ci sia stata alterazione durante l'allestimento⁵⁵.

Inoltre, la centralizzazione di produzione consente una più semplice gestione della tracciabilità del blister.

Ovviamente tali modelli presentano anche delle criticità. La più rilevante riguarda la gestione logistica dei trasporti; l'hub di fa carico dell'invio dei blister personalizzati agli spoke. Devono, quindi, essere forniti di efficienti sistemi di trasporto per garantire consegne puntuali

⁵⁴ (Keers et al. 2013)

⁵⁵ (Council Recommendation of 9 June 2009 on patient safety, including the prevention and control of healthcare associated infections 2009)

e ottimali, in modo che i farmaci non vengano danneggiati o subiscano alterazioni. Di conseguenza il trasporto deve essere sicuro e controllato.

Inoltre, deve esserci un ottimale e rapida comunicazione tra l'hub e gli spoke, in modo che sia gestite correttamente le modifiche delle terapie e le urgenze. L'hub deve essere quindi in grado di agire tempestivamente e allestire nel minor tempo possibile le prescrizioni urgenti per rispondere alle esigenze dei pazienti.

Un'altra criticità è legata a fattori economici: i blister center sono macchinari molto costosi; quindi, il capitale iniziale da investire è alto; il tutto è affiancato da costi di manutenzione e di spese di trasporto.

Nonostante le criticità, il modello Hub & Spoke è ritenuto un tassello centrale nel futuro della gestione delle terapie personalizzate.

3 Impatto del deblistering sull'aderenza, vantaggi e criticità

Il deblistering presenta numerosi vantaggi³⁸. Il principale è il miglioramento dell'aderenza terapeutica: fornire blister personalizzati porta il paziente a seguire maggiormente la terapia, come da indicazione del medico; implica quindi per il consumatore una semplificazione nella gestione organizzativa del trattamento.

I blister forniti al paziente garantiscono una maggiore sicurezza, essendo già suddivisi in base al giorno o alla fascia oraria, non si rischia quindi di incorrere in errori di somministrazione, dimenticanze di assunzione e confusione o scambio tra medicinali diversi.

I sistemi MMD presentano anche vantaggi legati all'aspetto economico per il Sistema Sanitario Nazionale. Contribuiscono ad aumentare l'aderenza, riducendo quindi il tasso di ospedalizzazioni e di complicanze associate alla patologia, impattano quindi sulla riduzione dei costi a carico del SSN²⁶.

La maggior parte di farmaci utilizzati per il trattamento di patologie croniche non vengono correttamente assunti.

Il paziente acquista il farmaco come da prescrizione medica, quindi si ha un'erogazione su ricetta sulla quale il SSN rimborsa il costo del medicinale. Se poi il paziente non assume correttamente, non segue le indicazioni del medico o sospende il trattamento si ha una perdita di fondi economici che potrebbero essere indirizzati su altro.

3.1 Miglioramento dell'aderenza terapeutica

Come precedentemente anticipato, il debblistering ha un forte impatto sul miglioramento dell'aderenza terapeutica.

Uno dei principali motivi di mancata aderenza da parte dei pazienti è correlato alla difficoltà autonoma nella gestione delle terapie; si verifica prevalentemente negli anziani politrattati.

I sistemi multidose permettono di semplificare la gestione della terapia, fornendo al paziente blister personalizzati che comprano le assunzioni mensili o bisettimanali. Il paziente, a questo punto, deve solo aprire il blister contenente i vari farmaci e procedere all'assunzione⁵⁶.

3.2 Riduzione degli errori terapeutici

Il debblistering è una tipologia di servizio che mira a semplificare la gestione della terapia del paziente cronico politrattato, che garantisce l'evitamento di errori di somministrazione della terapia.

Gli errori di assunzione più frequenti sono le dimenticanze e da ciò derivano le duplicazioni delle dosi per sopperire alla mancata somministrazione, le assunzioni nell'orario non corretto e molto comune lo scambio tra farmaci simili.

I sistemi multidose sono preparati per garantire la sicurezza del paziente, i farmaci sono controllati come anche il prodotto finito.

Oltre ad aiutare il paziente, si aiutano anche gli assistenti domiciliari e i caregiver nella gestione della terapia, riducendo quindi il rischio di errore⁵⁶.

3.3 Problemi e criticità associati al debblistering

Il debblistering e i sistemi multidose presentano vari vantaggi, nonostante ciò, sono accompagnati da rischi e criticità (**Tabella 5**), soprattutto legati allo confezionamento del farmaco.

Quando il farmaco viene rimosso dal packaging originale, si rischia di compromettere alcuni aspetti legati all'efficacia, stabilità e sicurezza del farmaco.

⁵⁶ (Aldila e Walpola 2021)

Durante il processo di produzione è quindi necessario porre attenzione alle condizioni di lavorazione, l'ambiente di produzione e attuare controlli e protocolli che consentano di lavorare in modo diligente, rispettando rigorosamente le norme sanitarie³⁹.

Tabella 5 *Principali rischi associati al processo di deblistering. Fonte: elaborazione propria.*

Fase	Possibile criticità	Conseguenza	Misura preventiva
Sconfezionamento	Esposizione del farmaco	Alterazione della stabilità	Controllo delle condizioni ambientali
Manipolazione	Errore dell'operatore	Farmaco errato	Procedure standard e doppio controllo
Riconfezionamento	Errata collocazione	Errore di terapia	Controllo visivo/automatico
Etichettatura	Dati errati o incompleti	Perdita di tracciabilità	Sistemi informatizzati
Conservazione	Luce, temperatura, umidità	Degradazione	Condizioni di conservazione controllate

3.3.1 Stabilità del farmaco

È uno degli aspetti più ostili dell'intero processo produttivo. La stabilità di un farmaco è definita come la sua capacità di mantenere inalterate nel tempo le sue caratteristiche chimiche, fisiche, microbiologiche, terapeutiche e tossicologiche entro limiti specificati, che corrispondono alla sua data di scadenza⁵⁷.

Il farmaco sconfezionato dal blister originale viene esposto ad agenti esterni che possono alterarne le caratteristiche, come luce, temperatura, umidità, ossigeno atmosferico o contaminanti.

Un'alterazione delle caratteristiche chimiche, fisiche e microbiologiche del farmaco hanno conseguenze sull'efficacia farmacologica del farmaco, che potrebbe essere aumentata come diminuita³⁹. Si può incorrere in processi di degradazione chimica o fisica del farmaco con successiva perdita di efficacia, oppure in alterazione che portano alla formazione di composti tossici o metaboliti.

⁵⁷ (Research 2020c)

È dunque necessario svolgere le fasi di processo in ambienti idonei, che si adattino alle caratteristiche del farmaco da manipolare, svolgere controlli nell'ambiente di lavoro per evitare contaminazioni esterne e rispettare condizioni di igiene.

3.3.2 Errori di manipolazione

Gli errori di manipolazione non riguardano solo gli aspetti correlati alla stabilità del farmaco, ma anche agli errori commessi durante l'allestimento dei sistemi multidose.

Gli operatori o i macchinari possono sbagliare, gli errori più comuni comprendono il mancato o scorretto inserimento del farmaco nel blister, lo sbagli nel compilamento dell'etichetta e lo scambio di terapia con un paziente⁵⁸.

Ovviamente l'aumento della percentuale di errore cresce in modo proporzionale con il numero di farmaci presenti nel piano terapeutico del paziente⁵⁶; se questo è alto, allora lo sarà anche la percentuale di errore.

La probabilità di errore è maggiore nei sistemi manuali rispetto a quelli automatizzati; c'è una componente maggiore di intervento di un operatore, che è associata a variabilità individuale e al grado di concentrazione⁴².

Una possibilità è ridurre i processi manuali e sostituirli con automazioni, che possono svolgere maggiori controlli contemporaneamente ed è più semplice standardizzare i processi.

3.3.3 Tracciabilità dei farmaci

La tracciabilità di un farmaco è il sistema di monitoraggio continuo che permette di seguire l'intero ciclo di vita di un medicinale, dalla produzione fino alla distribuzione e vendita al paziente finale⁵⁹.

Rappresenta quindi un elemento fondamentale per poter garantire qualità e sicurezza dei farmaci trattati con il servizio di deblistering.

Il farmaco, intero nel suo packaging originale, ha una serie di informazioni che permettono di ripercorrere passo dopo passo l'intera filiera del prodotto⁵⁹. Sono riportate informazioni

⁵⁸ (El Hajj et al. 2025)

⁵⁹ (Commission Delegated Regulation 2016/ 161 - of 2 October 2015 - supplementing Directive 2001/ 83/ EC of the European Parliament and of the Council by laying down detailed rules for the safety features appearing on the packaging of medicinal products for human use s.d.)

quali numero di lotto, codice identificativo del farmaco o fustella, la data di scadenza e l'azienda produttrice.

Queste informazioni sono utili per poter garantire la tracciabilità trasparente di ogni farmaco immesso nel mercato farmaceutico, e risulta essere fondamentale per la farmacovigilanza⁶⁰. Consente di risalire a un determinato lotto di produzione in caso di ritiro dal commercio o nel caso di effetti avversi.

È importante che durante il processo di confezionamento non vengano smarrite le informazioni di tracciabilità di ciascun farmaco all'interno del blister. A prodotto finito, sull'etichetta saranno riportate tutte le informazioni di tracciabilità dei farmaci singoli sia del finale⁶¹.

L'etichetta e le informazioni sono create da sistemi informatici che combinano i dati ed elaborano i nuovi codici identificativi e calcola in automatico la data di scadenza. Questo permette di ridurre al minimo gli errori e garantisce un controllo maggiore.

⁶⁰ (Misure di gestione del rischio s.d.)

⁶¹ (Questions and answers (version 22) - Safety features for medicinal products for human use - Public Health s.d.)

4 Quadro normativo in Italia

Il debblistering è un servizio che dal punto di vista normativo è difficile collocare. In Italia non è presente una normativa dedicata interamente al debblistering, ma provvisoriamente si attinge da disposizioni legislative e linee guida, per la maggioranza appartenenti alla farmacia ospedaliera.

Sono diverse le istituzioni in gioco; i maggiori esponenti coinvolti sono il Sistema Sanitario Nazionale, l'AIFA, l'EMA, i vari sistemi regionali e le farmacie, sia territoriali sia ospedaliere.

4.1 Organizzazione della sanità in Italia

Il sistema sanitario in Italia è stato istituito il 23 dicembre 1978 con la Legge n°883⁶², che ha delineato la nascita del Sistema Sanitario Nazionale.

Ha segnato un cambiamento nella gestione assistenziale italiana, passando a un sistema sanitario di tipo universalistico: vengono quindi introdotti concetti quali equità, uguaglianza nell'accesso alla sanità, indipendentemente dalle condizioni sociali ed economiche.

Con la nascita del SSN, la tutela della salute è stata riconosciuta a tutti i cittadini come diritto fondamentale, nell'articolo 32 della Costituzione Italiana.

Vengono quindi garantiti i LEA⁶³, ossia i livelli essenziali di assistenza, erogati dal SSN e definiti dallo Stato. Questi comprendono l'assistenza territoriale, farmaceutica e ospedaliera e i servizi di prevenzione.

In Italia il sistema sanitario è unico e definisce i principi generali applicati su tutto il territorio nazionale e i LEA, l'organizzazione e la gestione è affidata in maniera autonoma alle regioni. Queste, infatti, hanno ampio controllo sulla gestione organizzativa, economica e finanziaria della sanità della regione stessa.

Ogni regione possiede dunque un proprio Sistema Sanitario Regionale, SSR; questo spiega le differenze organizzative tra le varie regioni e la differenza nella gestione dell'erogazione dei servizi. Si creato un divario nella crescita dell'innovazione, dovuto a discrepanze

⁶² (LEGGE 23 dicembre 1978, n. 833 - Normattiva s.d.)

⁶³ (Ministero della Salute - Il DPCM del 2017 e gli allegati s.d.)

economiche, che ha determinato l'instaurarsi di servizi come il deblistering solo in alcune regioni.

Una fetta sostanziosa dell'economia del SSN è dovuta al mercato e all'assistenza farmaceutica, che comprende la distribuzione di farmaci diretta o distribuzione per conto, distribuzione di farmaci da farmacie ospedaliere e servizi erogati dalle farmacie territoriali.

Il quadro normativo italiano ha investito in modo crescente sull'evoluzione della farmacia territoriale, quindi ad allargare la visione del farmacista legato solo alla distribuzione del farmaco. Questo si è realizzato con il Decreto Legislativo n°153 del 2009⁶⁴, che ha definito chiaramente i nuovi servizi erogabili, tramite SSN, dalle farmacie.

Questa visione ha introdotto un ampliamento di prestazioni eseguibili nella farmacia territoriale; sono più che altro attività incentrate sulla gestione del paziente cronico politrattato e monitoraggio dell'aderenza terapeutica ed educazione sanitaria del paziente.

Andando avanti con gli anni, la popolazione anziana in Italia è in aumento. Dati ISTAT⁶⁵ riportano che l'Italia è uno dei Paesi europei con la più alta percentuale di popolazione anziana; questo delinea un quadro di aumento delle malattie croniche e di pazienti trattati in poli-farmacoterapia.

4.2 Ruolo dell'Agenzia Italiana del Farmaco

L'Agenzia Italiana del Farmaco, AIFA⁶⁶, è stata istituita nell'anno 2003, con effetto dal 1° gennaio 2004, ed è un ente pubblico che si occupa della regolamentazione dei farmaci nel nostro Paese; è controllata dal Ministero della Salute e dell'Economia.

L'AIFA si occupa principalmente di mansioni come:

- Concessione dell'AIC, ossia l'autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci nel mercato farmaceutico nazionale
- Stretto controllo operato sulla sicurezza dei farmaci e gestione della farmacovigilanza, tramite le segnalazioni inviate
- Gestione e monitoraggio della spesa farmaceutica; inoltre ha ruolo decisionale sulla rimborsabilità dei farmaci

⁶⁴ (Repubblica Italiana 2009)

⁶⁵ (ISTAT 2024)

⁶⁶ (L'agenzia s.d.)

In Italia, la legge che disciplina i medicinali ad uso umano è il Decreto Legislativo 24 aprile 2006 n°219, che viene definito “Codice Comunitario dei medicinali”.

Questo codice recepisce le direttive europee e inoltre disciplina l'iter completo del farmaco, partendo dalla produzione, dall'acquisizione dell'AIC e arrivando alla dispensazione del farmaco⁶⁷.

L'AIFA inoltre ha un ruolo nella classificazione dei farmaci, per la definizione della rimborsabilità a carico del SSN, definendo quali farmaci hanno diritto e quali no. Oltre a ciò, definisce anche i possibili regimi di dispensazione dei medicinali, come ad esempio i farmaci soggetti a ricetta non ripetibile, i farmaci per uso ospedaliero e farmaci solo prescrivibili da specialisti con ricetta medica.

Come già anticipato, l'AIFA è coinvolta nei controlli di farmacovigilanza e di tracciabilità dei medicinali, questo per svolgere monitoraggio sul territorio nazionale e garantire sicurezza ai cittadini. Il sistema di tracciabilità è risultato utile per evitare distribuzione illecita di medicinali e contraffazione di farmaci.

Per quanto riguarda invece il debblistering, l'AIFA si è espressa ribadendo concetti di sicurezza, corretta manipolazione delle forme farmaceutiche e tracciabilità; ma non ha pubblicato nessuna normativa nazionale unificata per la gestione del servizio.

4.3 Normativa del debblistering in Italia

In Italia il debblistering non è regolato da una normativa specifica valida su tutto il territorio nazionale, ma da documentazioni e normative, italiane e europee, che fanno riferimento alla manipolazione dei farmaci, alla sicurezza, tracciabilità e alla responsabilità del farmacista preparatore.

La normativa che disciplina i medicinali ad uso umano, D.Lgs 219/2006, è il principale riferimento legislativo a cui ci si deve attenere.

Il servizio di debblistering ha come criticità maggiormente rilevante lo sconfezionamento del farmaco, al fine di garantire nel prodotto finale sicurezza, stabilità, assenza di contaminazioni e tracciabilità.

Un aiuto al quadro normativo del debblistering in Italia è stato dato dal Consiglio di Stato con l'Affare n°539/2023⁶⁸ che tratta del servizio di debblistering operato dalle farmacie territoriali.

⁶⁷ (Repubblica Italiana 2006)

⁶⁸ (Consiglio di Stato, Sezione Prima 2025)

In questo documento si evince, che in Italia seppur sia mancante una regolamentazione univoca per tutto il territorio nazionale, il deblistering può essere svolto in diverse regioni italiane, come Lombardia, Umbria, Emilia-Romagna e Veneto, rifacendosi a documentazioni e normative di altre regioni oppure seguendo regolamenti dei farmacisti preparatori.

Il Consiglio di Stato sottolinea, anche, il ricongiungimento del servizio e delle procedure di deblistering alla Farmacopea Ufficiale, in particolare alle Norme di Buona Preparazione; nonostante queste si rifacciano principalmente alle preparazioni e formulazioni galeniche.

Le NBP sono un valido e riconosciuto riferimento, su territorio italiano, per la manipolazione, allestimento e preparazione dei medicinali; riportano procedure e protocolli standard da rispettare riguardanti:

- Procedure di allestimento, manipolazione e preparazione dei medicinali
- Definizione dei requisiti dell'ambiente di lavoro e le condizioni operative da rispettare
- Controlli di qualità da svolgere, definito da protocolli standard
- La documentazione che tiene traccia delle operazioni svolte e controllo, questo permette di seguire la filiera del medicinale e garantisce sicurezza

“Predisposizione di confezionamenti personalizzati per migliorare l'aderenza terapeutica dei pazienti e ridurre gli errori in terapia nelle farmacie di comunità e ospedaliere”⁶⁹; è il riferimento operativo che ha maggior rilevanza nell'ambito normativo e procedurale del deblistering e sconfezionamento in Italia.

Questa è stata redatta dalla SIFO, Società Italiana di Farmacia Ospedaliera, e SIFAP, Società Italiana Farmacisti Preparatori; il testo sottolinea come il deblistering abbia ruolo centrale nel miglioramento dell'aderenza terapeutica, riduzione degli errori e ne riconosce la validità come servizio erogabile dalla farmacia territoriale.

Il tema centrale è la gestione delle responsabilità. I farmacisti ospedalieri e preparatori si assumono la piena responsabilità del processo produttivo e hanno il consenso operativo a procedere con lo sconfezionamento e manipolazione dei farmaci.

⁶⁹ (SIFO – Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie e SIFAP – Società Italiana Farmacisti Preparatori s.d.)

La stessa responsabilità viene concessa al farmacista territoriale; con tale procedura SIFO e SIFAP vengono inoltre definiti i requisiti da rispettare.

L'acquisizione del paziente rappresenta la parte più importante del processo, per procedere il cittadino deve acconsentire al trattamento dei suoi dati personali. Inoltre, il farmacista acquisisce il piano terapeutico e ne verifica la veridicità.

Avviene la dispensazione dei farmaci, su prescrizioni mediche, e si verifica poi la cessione dei medicinali dal paziente alla farmacia, previo consenso firmato.

Viene definito il concetto di riconciliazione e ricognizione della terapia, basandosi sulla raccomandazione n°17 del Ministero della Salute, secondo cui una volta che il paziente ha firmato il modulo di consenso, eventuali dubbi sulla terapia verranno risolti direttamente dal medico curante.

Il farmacista, nel momento in cui il paziente dà il consenso, assume la responsabilità sul corretto utilizzo e conservazione dei medicinali, della loro manipolazione, della compilazione del foglio di lavoro, conformità alle NBP e del rispetto dei requisiti operativi per locali e personale.

4.3.1 Linee guida e Raccomandazioni Ministeriali

Non essendoci un quadro normativo definito ed uniforme, entrano in gioco le raccomandazioni ministeriali, che hanno il solo scopo di garantire la sicurezza operativa. La normativa nazionale attinge da regolamenti e norme, lo si evince dalla visione del quadro italiano generale riportata in **Tabella 6**.

In particolare, la n°7 incentrata sulla riduzione e prevenzione gli errori terapeutici; si sottolinea infatti l'importanza di protocolli, procedure di controllo e la tracciabilità del prodotto finale⁷⁰.

Parimenti la Raccomandazione Ministeriale n°19, che tratta la manipolazione delle forme farmaceutiche solide, evidenzia le criticità dei processi di divisione e frantumazione del farmaco; queste pratiche portano ad un'alterazione della forma farmaceutica in termini di stabilità ed efficacia⁷¹.

⁷⁰ (Ministero della Salute - Raccomandazione n°7 - Raccomandazione per la prevenzione della morte, coma o grave danno derivati da errori in terapia farmacologica s.d.)

⁷¹ (Ministero della Salute 2019)

Altrettanta attenzione deve essere posta alla manipolazione di farmaci particolari, come fotosensibili, igroscopici, rilascio modificato o rivestimento gastroresistente. Una volta confezionati possono subire processi di degradazione chimica, fisica o microbiologica che porta ad una perdita di efficacia oppure reazioni chimiche con formazione di metaboliti tossici.

Tabella 6 Quadro generale regolatorio italiano.

Fonte: elaborazione propria sui dati ^{62,63,64,66,67,68,69,70,71}.

Riferimento	Ambito	Rilevanza per il debblistering
D.Lgs. 219/2006	Medicinali per uso umano	Quadro legislativo generale
Norme di Buona Preparazione	Manipolazione e allestimento	Procedure, ambiente, controlli e documentazione
Raccomandazione n. 7	Errori terapeutici	Prevenzione e tracciabilità
Raccomandazione sulla manipolazione delle forme solide	Forme farmaceutiche solide	Stabilità ed efficacia
Procedura SIFO-SIFAP	Confezionamenti personalizzati	Riferimento operativo per il servizio
Circolare Regione Lombardia 2022	Deblistering	Indicazioni operative regionali

4.4 Ruolo del farmacista territoriale

Negli ultimi anni, il ruolo del farmacista territoriale si è completamente mutato. Si è passati da un ruolo prettamente dispensatorio e strettamente correlato al farmaco, a un modello di farmacia territoriale più ampio, la farmacia dei servizi, in cui il farmacista è il tassello centrale per far funzionare il tutto.

L'ampliamento del ruolo del farmacista è stato reso possibile con la definizione di farmacia dei servizi⁷², che è diventata un punto di riferimento per la sanità sul territorio. Il farmacista, ad oggi e oltre alla dispensazione dei medicinali, svolge educazione sanitaria, continuità

⁷² (Ministero della Salute - La farmacia dei servizi s.d.)

assistenziale, monitora l'aderenza, svolge prevenzione e eroga servizi sanitari, come holter e prelievi capillari.

Sempre appartenente alla sfera della continuità assistenziale e gestione di pazienti cronici politrattati, ha trovato sede il servizio di debblistering erogato dalle farmacie sul territorio e contribuendo a concedere un ruolo discriminante al farmacista nella gestione degli errori terapeutici³⁸.

Essendo il farmacista a stretto contatto con il paziente, ha la capacità di comprendere i problemi di gestione della terapia, gli errori di assunzione o eventuali effetti collaterali, con lo scopo di agire tempestivamente o prevenirli.

Ed è qui, nella gestione della cronicità e politerapia, che si colloca il debblistering e il ruolo nel migliorare l'aderenza della terapia; è uno degli ambiti in cui il farmacista ha una maggiore rilevanza in termini di cambiamento. Il tutto si basa sul contatto diretto in farmacia e sulla fidelizzazione: creare un rapporto di fiducia consente al farmacista di consigliare e indirizzare il paziente su ciò che è meglio.

L'erogazione di servizi multidose e debblistering ha un impatto rilevante su molti aspetti in primis il miglioramento dell'aderenza terapeutica che deriva da una semplificazione nella gestione della terapia in ambito domiciliare, riduce notevolmente il rischio di errori sia di dimenticanze sia di duplicazione della dose⁴².

4.5 Modelli esistenti: Lombardia e Umbria

Con l'avvento del servizio debblistering, ogni regione italiana si è interfacciata ad esso istituendo e basandosi sulle proprie normative e regolamentazioni relativamente al supporto all'aderenza terapeutica e alla organizzazione della terapia personalizzata.

In Italia attualmente, tra tutte le Regioni italiane, i modelli che assumono maggiore rilevanza sono quelli della Lombardia e dell'Umbria; soprattutto il modello lombardo viene considerato un riferimento per la gestione nazionale del servizio di debblistering, essendo che dispone di un quadro normativo, organizzativo e regolatorio completo.

4.5.1 Il modello della regione Lombardia

La regione Lombardia presenta uno dei modelli più completi ed esaustivi, a livello nazionale, nell'ambito dell'innovazione dei servizi erogati dalle farmacie territoriali e dal nuovo ruolo svolto dal farmacista.

Si fa quindi riferimento alla nuova sfera che assume rilevanza sempre più negli anni, ossia la gestione del paziente cronico politrattato, alla gestione dell'aderenza terapeutica e dei nuovi sistemi per migliorarla.

Uno di questi è il debblistering, vale a dire lo sconfezionamento e riconfezionamento personalizzato in base alle esigenze terapeutiche del paziente. È uno dei servizi che si è dimostrato maggiormente utile nell'incremento dell'aderenza e nella riduzione di errori terapeutici.

La regione Lombardia ha basato il modello sulla collaborazione multidisciplinare, e quindi un rapporto di collaborazione e comunicazione tra le farmacie territoriali, strutture sanitarie e medici curanti. Lo scopo è di sviluppare un assetto assistenziale che supporti il paziente da più fronti per raggiungere un obiettivo di salute.

La Circolare Regionale G1.2022.0007474, pubblicata il 3 febbraio 2022, avente come oggetto "Documento regionale su allestimento di confezionamenti personalizzati per migliorare l'aderenza terapeutica dei pazienti"⁷³, si rivolge sia alle RSA sia alle farmacie. Questo documento ha rappresentato un punto di svolta dell'intero modello regionale, con alla base la garanzia concessa al paziente in termini di sicurezza e assicura l'uniformità di accesso su territorio nazionale al servizio di debblistering.

È quindi il principale atto regionale in materia di debblistering e viene riconosciuto dal Consiglio di Stato come riferimento normativo e regolatorio della Regione Lombardia.

Alla realizzazione della Circolare regionale hanno contribuito la Direzione Generale Welfare e il gruppo di lavoro dedicato al Servizio di accesso personalizzato ai farmaci. Il loro fine era fornire, alle farmacie, una guida operativa in materia di sconfezionamento, riconfezionamento e creazione di blister personalizzati. Definisce quindi la possibilità delle farmacie di erogare il servizio a pazienti cronici politrattati, a strutture assistenziali, RSA e realtà ospedaliere e sanitarie.

Per quanto riguarda la pratica operativa, è consentito l'impiego di sistemi per il debblistering sia manuali sia automatizzati, l'unico punto a cui si deve sottostare riguarda i requisiti di qualità, sicurezza, efficacia e tracciabilità del prodotto finito.

⁷³ (Regione Lombardia 2022)

Inoltre, per la parte normativa, il modello si basa sulle Norme di Buona Preparazione della Farmacopea Ufficiale e sul regolamento redatto dalla SIFO e SIFAP, di sopra citato.

Di rilevante importanza è anche il parere del Consiglio di Stato, Sezione I, n. 992 del 2 settembre 2025⁷⁴, che definisce le linee guida della regione Lombardia le più esaustive e complete nell'ambito del deblistering, vengono quindi prese come riferimento operativo da tutte le regioni italiane.

Il percorso della regione Lombardia evidenzia come il servizio di deblistering possa essere posto tra i servizi erogabili dalle farmacie territoriali; sottolinea gli standard procedurali in ambito normativo, di sicurezza, qualità e in termini di tracciabilità.

4.5.2 Il modello della regione Umbria

L' Umbria è una delle regioni maggiormente rilevante in ambito; ha da poco creato un modello normativo e regolatorio del deblistering e il suo collocarsi nella farmacia dei servizi.

Il modello creato non è equiparabile a quello della regione Lombardia, ma si differenzia da esso per l'aver introdotto un regime di sperimentazione regionale, volto a determinare l'effettivo impatto sull'aderenza terapeutica e per poter valutare al meglio l'intervento dello Stato.

Tale svolta si è formalizzata con la Deliberazione della Giunta Regionale (DGR) n°498 del 29 maggio 2024⁷⁵; con questa è stata ufficialmente approvata l'attuazione della sperimentazione sul deblistering da parte delle farmacie convenzionate.

La sperimentazione non è accessibile a tutti i pazienti, ma sono state selezionate categorie di pazienti affetti da patologie croniche come ipertensione arteriosa, diabete mellito e broncopneumopatia cronica ostruttiva BPCO. Queste patologie richiedono trattamenti protratti nel tempo e sono spesso associate a mancata o scarsa aderenza.

In Umbria, la manipolazione di farmaci da parte del farmacista è regolamentata e fa affidamento a quanto riportato dalla procedura tecnica elaborata da SIFO e SIFAP, denominata "Predisposizione di confezionamenti personalizzati per migliorare l'aderenza terapeutica dei pazienti e ridurre gli errori in terapia nelle farmacie di comunità e ospedaliere".

⁷⁴ (Sul servizio farmaceutico di deblistering s.d.)

⁷⁵ (Regione Umbria 2024)

Secondo tale disposizione, il farmacista effettua attività di deblistering facendo affidamento al piano terapeutico del paziente redatto dal medico. Vengono quindi dispensati blister personalizzati e organizzati in base alle modalità di assunzione.

Tale servizio si inserisce perfettamente nella nuova visione della farmacia territoriale e si integra con il ruolo del farmacista nell'educazione sanitaria. Il programma fornito dalla regione Umbria, e che coinvolge il SSN in termini di rimborsabilità, è dedicato principalmente ai pazienti cronici politrattati, agli anziani e fragili; quindi, categorie in cui si hanno maggiori problemi di aderenza.

Per migliorare la tracciabilità, il modello umbro prevede che ciascuna attività nella filiera di confezionamento e riconfezionamento sia documentata; devono quindi essere registrati i dati del paziente, medicinali, lotti e scadenze, le operazioni eseguite e i dati degli operatori che le hanno svolte.

È un sistema studiato per far fronte ad eventuali problematiche e per ridurre gli errori.

In ambito normativo e di manipolazione dei medicinali, anche il modello della regione Umbria fa affidamento alle NBP della Farmacopea Ufficiale; vengono inoltre considerate le Raccomandazioni Ministeriali, in particolare la n°7⁷⁰ riguardante la prevenzione degli errori terapeutici, e la n°19⁷¹ sulla manipolazione delle forme farmaceutiche solide. Entrambe le raccomandazioni sottolineano l'importanza della stabilità post confezionamento e le possibili alterazioni dei medicinali.

Il modello istituito dalla regione Umbria rappresenta un esempio pratico di applicazione dell'attività di deblistering sul territorio, nonostante per ora sia limitata a un regime di sperimentazione in relazione alla rimborsabilità del servizio da parte del SSN.

In conclusione, il servizio di deblistering su territorio nazionale non ha una normativa definitiva e unificata, ma è soggetto a una regolamentazione multidisciplinare che coinvolge vari organi.

Utile risulta essere l'analisi comparativa tra la gestione organizzativa e normativa dei due differenti modelli attuati (**Tabella 7**); il confronto evidenzia le possibili problematiche ma anche la nascita di proposte di armonizzazione.

Entrambi i modelli analizzati sono risultati utili nella gestione delle terapie e nel miglioramento dell'aderenza terapeutica; nonostante ciò, la pratica generale del deblistering

e il quadro che la circonda necessita di miglioramenti nel futuro imminente. Questi comprendono la redazione di una normativa unitaria per la nazione, la formazione di farmacisti al servizio, le miglorie tecnologiche e soprattutto una maggiore collaborazione tra i protagonisti del deblistering.

Tabella 7 *Analisi di confronto tra il modello della regione Lombardia e Umbria.*

Fonte: elaborazione propria sui dati ^{62, 63, 64, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 73, 74, 75.}

Caratteristica	Lombardia	Umbria
Riferimento regionale	Circolare G1.2022.0007474	DGR n. 498/2024
Organizzazione	Modello strutturato	Sperimentazione regionale
Destinatari	Pazienti cronici, RSA, strutture sanitarie	Pazienti selezionati con patologie croniche
Sistemi	Manuali e automatizzati	Secondo procedura SIFO-SIFAP
Tracciabilità	Richiesta	Documentazione lungo tutta la filiera
Rimborsabilità SSN	Da definire nel quadro nazionale	Prevista nell'ambito della sperimentazione
Obiettivo	Personalizzazione e aderenza	Valutazione dell'impatto del servizio

5 Quadro normativo negli Stati Uniti D'America

5.1 Struttura del sistema sanitario e farmaceutico negli Stati Uniti

Il sistema sanitario degli Stati Uniti presenta un'organizzazione completamente diversa rispetto ai modelli sanitari adottati dalla maggior parte dei Paesi europei.

A differenza dei sistemi in cui la sanità è finanziata dallo Stato tramite il gettito fiscale, il modello statunitense è caratterizzato da un ruolo predominante del settore privato rispetto al pubblico e si basa su modelli assicurativi che garantiscono una copertura privata o pubblica⁷⁶.

Negli Stati Uniti, il modello assicurativo è strettamente connesso al mondo del lavoro e infatti, attualmente sono numerose le aziende che offrono coperture assicurative ai loro dipendenti, permettendogli l'accesso alle prestazioni sanitarie.

Adiacente alla sfera assicurativa del privato, si collocano due programmi pubblici che supportano categorie che altrimenti non avrebbero accesso alla sanità.

Medicare, fondato nel 1965, offre la copertura sanitaria agli over 65 e soggetti disabili; si divide in 4 sezioni principali e copre diverse prestazioni sanitarie dai ricoveri ai farmaci.

Medicaid⁷⁷ è un programma di aiuto basato su accordi finanziari tra il governo federale e i singoli stati; fornisce assistenza a individui con reddito limitato.

Il 23 marzo 2010 è stata firmata, dal Presidente Obama, una delle riforme che ha impattato maggiormente nella svolta del sistema sanitario statunitense. La riforma prende il nome di Affordable Care Act⁷⁸ e ha lo scopo di estendere la copertura assicurativa implementando Medicaid; i punti cardine della riforma sono:

- Concedere protezione assicurativa per le patologie preesistenti
- L'inclusione dei figli nell'assicurazione genitoriale fino ai 26 anni
- Istituzione di marketplace che concedono aiuti e sgravi fiscali per gli individui con reddito basso

⁷⁶ (Bureau s.d.)

⁷⁷ (Centers for Medicare & Medicaid Services 2024)

⁷⁸ (Obama 2016)

La riforma in sé è ritenuta un successo per gli obiettivi prefissati, ma rimane al giorno d'oggi una delle più contestate della storia sanitaria americana.

Malgrado si sia ridotto il numero di individui privi di assicurazione sanitaria, gli Stati Uniti rimangono un paese che presenta evidenti disparità nell'accesso al mondo sanitario e inoltre presentano costi elevati rispetto agli altri Paesi.

In America, l'ente responsabile della regolamentazione dei medicinali è la Food and Drug Administration (FDA)⁷⁹; è un'agenzia federale che si occupa della valutazione della qualità, sicurezza ed efficacia dei farmaci prima della loro immissione nel mercato farmaceutico. La FDA svolge anche mansioni di monitoraggio sull'intera filiera produttiva del farmaco, gestisce l'ambito della farmacovigilanza e valuta se e quando ritirare dal mercato un medicinale. Non ha un ruolo solo negli Stati Uniti ma un'influenza a livello internazionale.

Il mercato farmaceutico e la distribuzione negli Stati Uniti presentano un iter completamente differente da altri paesi, come per esempio l'Italia.

Le aziende farmaceutiche vendono i medicinali direttamente ai grossisti attivi sul territorio che hanno rilevanza sulla distribuzione nazionale; questi centri poi si interfacciano direttamente con ospedali e farmacie.

All'interno di questo complesso sistema, si inseriscono i Pharmacy Benefit Managers che fungono da filo diretto di contatto tra aziende farmaceutiche, farmacie e compagnie assicurative⁸⁰. I PBM hanno un ruolo ben preciso, ossia stabiliscono i prezzi, le scontiistiche di acquisto e la rimborsabilità dei medicinali.

Negli ultimi tempi, il mercato farmaceutico statunitense è sempre più nelle mani di poche grandi aziende; questo conferisce loro maggiore potere decisionale sui prezzi e nelle contrattazioni di vendita⁸¹. Questo potrebbe portare a una situazione di non trasparenza dei prezzi dei medicinali e sulla possibilità di accesso a questi ultimi.

La distribuzione dei medicinali ai pazienti avviene tramite le farmacie comunitarie, affianco a queste sono presenti farmacie indipendenti ma anche catene, come Walgreens, che hanno diversi punti vendita sul territorio.

⁷⁹ (Commissioner 2026)

⁸⁰ (Pharmacy Benefit Managers 2024)

⁸¹ (Congressional Budget Office 2023)

Grazie allo sviluppo informatico e alla diffusione delle ricette elettroniche, si è andati incontro ad una digitalizzazione dell'intero sistema sanitario, che ha portato alla nascita di servizi come le farmacie per corrispondenza o i sistemi di consegna a domicilio. Questi permettono di ricevere il farmaco direttamente a casa senza doversi recare in farmacia.

Un punto di forza del sistema sanitario statunitense è l'attenzione agli sprechi dei medicinali. A causa della struttura organizzativa complessa, al cambio di terapia e al numero significativo di attori coinvolti, tra cui medici, farmacisti e assicurazioni, una quota maggioritaria di farmaci prescritti non viene poi utilizzata. Queste implicazioni determinano perdita economica e difficoltà nella gestione della spesa farmaceutica⁸².

Proprio in questo tema di riguardo agli sprechi dei medicinali, si colloca il tema del deblistering correlato al riutilizzo dei farmaci che vengono restituiti dai pazienti. I farmaci che vengono riutilizzati devono rispettare rigorose regole volte a garantire sicurezza, integrità e tracciabilità.

I farmaci che devono essere riutilizzati devono riportare la confezione intatta, con riportato lotto e scadenza, e vengono poi sottoposti a severi controlli di qualità e sicurezza. Una volta superati i test, questi possono essere riconfezionati in blister personalizzati; tale iniziativa viene supportata da macchinari dediti allo sconfezionamento e riconfezionamento.

5.2 Ruolo del farmacista nella FDA

La Food and Drug Administration (FDA)⁷⁹ è un ente federale che si occupa della regolamentazione dei medicinali e di altri prodotti sanitari. La sua funzione principale riguarda l'ambito normativo, ma è composta da diverse figure professionali, tra cui medici, tossicologi, farmacisti e biologi che operano in simbiosi e si occupano di sorveglianza, monitoraggio e redazione di valutazione.

Ruolo centrale dei farmacisti è all'interno del Center for Drug Evaluation and Research (CDER), è un nucleo appartenente alla FDA deputato alla valutazione e approvazione dei medicinali. Vengono quindi validate le richieste di immissione in commercio basandosi su test e analisi.

⁸² (Law et al. 2015)

Le aziende farmaceutiche presentano una domanda di autorizzazione: per i nuovi farmaci tramite la New Drug Applications, mentre per i prodotti biologici la Biologics License Applications. Si ha quindi la consegna di un dossier contenente le informazioni riguardanti:

- Composizione chimico-fisica del medicinale
- Metodo di somministrazione
- Tipologia di formulazione farmaceutica
- Test svolti sul prodotto
- Valutazione del packaging primario, secondario e dell'etichetta
- Completezza ed esaustività del foglietto illustrativo⁸³

Inoltre, i farmacisti hanno un ruolo nella gestione degli errori terapeutici, e più nello specifico nella prevenzione. Ne consegue un'attenta valutazione per cercare di diminuire la confusione tra medicinali simili, in termine di nome e confezione.

La riduzione di prodotti con “marchio a ombrello” o “look alike” rappresenta una svolta importante in ambito di prevenzione di errori di somministrazione, prescrizione e dispensazione⁸⁴.

Nella FDA i farmacisti svolgono anche farmacovigilanza post-marketing, ossia una sorveglianza e monitoraggio che viene eseguito sul medicinale dopo l'immissione in commercio. Tale attività contribuisce alla gestione delle segnalazioni e quindi alla valutazione del profilo di sicurezza e tollerabilità del farmaco⁸⁵.

L'ente deputato alla sorveglianza e alla raccolta delle segnalazioni di effetti avversi è Adverse Event Reporting System, costituito da farmacisti della FDA. Questi elaborano poi un report e una valutazione finale volta a valutare il possibile ritiro dal mercato farmaceutico⁸⁶.

⁸³ (Research 2024b)

⁸⁴ (Research 2026)

⁸⁵ (Research 2020b)

⁸⁶ (Research 2024a)

Oltre a ciò, un ulteriore impiego è nella creazione di linee guida nell'ambito della produzione, allestimento, distribuzione e protocolli da rispettare in termini normativi e di standard di qualità.

5.3 Normativa sul riconfezionamento dei farmaci

Nel sistema sanitario statunitense, la pratica di deblistering e riconfezionamento dei farmaci trova applicazione in diversi ambiti: le strutture di assistenza, come le RSA, le farmacie ospedaliere e nelle outsourcing facilities.

Le outsourcing facilities sono delle strutture che si differenziano dalle farmacie di comunità, e sono state introdotte nel modello sanitario degli Stati Uniti nel 2013 con il Drug Quality and Security Act⁸⁷.

Si tratta di strutture a cui è concessa l'autorizzazione alla manipolazione e allestimento di farmaci, tra cui preparazioni sterili per ospedali e cliniche, come riportato in **Figura 8**. Si ha quindi la possibilità di preparare farmaci su larga scala, senza una prescrizione e questa rappresenta la distinzione maggiore con una farmacia territoriale.

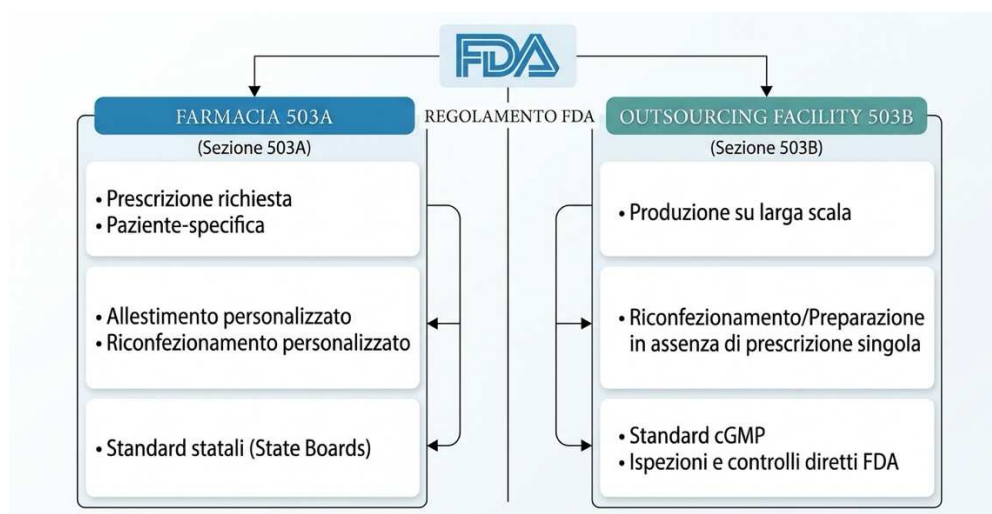


Figura 8 Distinzione secondo la FDA tra farmacie della sezione 503A e le outsourcing facilities della sezione 503B. Fonte: elaborazione propria sui dati ⁸⁷. Realizzato con AI.

Ovviamente le outsourcing facilities sono controllate e monitorate dalla FDA, e devono rispettare precise regole per l'adempimento agli standard di qualità, le Current Good Manufacturing Practices (cGMP).

⁸⁷ (Research 2025)

La FDA ha definito il riconfezionamento come il trasferimento di un medicinale, autorizzato e in commercio, dal packaging originale a un contenitore diverso, senza modificare la composizione, la concentrazione o alterare le caratteristiche del prodotto.

I medicinali vengono quindi personalizzati in termini di confezionamento, rendendo il farmaco maggiormente adattabile alle diverse realtà, rendendo più semplice la gestione delle terapie e migliorando la distribuzione.

Sul piano normativo, la regolamentazione sul riconfezionamento dei medicinali è stata elaborata basandosi su documentazione e linee guida stilate dalla FDA. Il punto di maggiore criticità è rappresentato dal fatto che non si aveva una chiave di discriminazione tra il riconoscere il riconfezionamento come un'attività svolta dal farmacista e quando considerarlo produzione in larga scala.

Sono numerosi le documentazioni pubblicate dalla FDA, tra cui il Compliance Policy Guide 460.100⁸⁸, pubblicato dalla FDA con lo scopo di definire i confini tra attività farmaceutica e produzione industriale.

Nel 2017 fu pubblicata, sempre dalla FDA, la guida “Repackaging of Certain Human Drug Products by Pharmacies and Outsourcing Facilities”⁸⁹ che rappresenta il riferimento principale in ambito regolatorio e normativo per il debblistering.

Tale guida esplica le condizioni operative della FDA e le casistiche in cui vengono applicate le “enforcement discretion”, queste sono sanzioni legali e penali che possono essere applicate alle farmacie o alle outsourcing facilities.

Le sanzioni vengono applicate qualora non vengano rispettati determinati requisiti, tra cui qualità, sicurezza, la tracciabilità e le modalità di conservazione dei medicinali.

Nel 2013 è stato pubblicato il Drug Quality and Security Act, approvato dal Congresso degli Stati Uniti, che ha consolidato la pratica del riconfezionamento e posto una netta separazione tra farmacie territoriali, disciplinate dalla sezione 503A, e le outsourcing facilities, disciplinate dalla sezione 503B⁹⁰.

⁸⁸ (Research 2020a)

⁸⁹ (U.S. Food and Drug Administration 2017)

⁹⁰ (Rep. Upton 2013)

Le farmacie territoriali, disciplinate dalla sezione 503A, sono identificate come farmacie che allestiscono riconfezionamenti personalizzati, previa visione e verifica di una prescrizione effettuata dal medico.

Invece, le outsourcing facilities sono disciplinate dalla sezione 503B, sono strutture deputate all'allestimento di preparazioni sterili; ciò può avvenire senza la presentazione di una prescrizione medica.

La produzione di allestimenti personalizzati avviene su larga scala, inoltre le strutture sono tenute al rispetto dei requisiti di qualità, sicurezza e tracciabilità. Inoltre, sono tenute a sottostare ad alcune condizioni, tra cui la registrazione obbligatoria alla FDA, rispettare le cGMP e subire, a intervalli periodici, dei controlli e ispezioni.

5.4 Linee guida USP

La United States Pharmacopeia è un ente che opera per definire standard di qualità, validi su territorio nazionale e internazionale, linee guida sulla manipolazione, allestimento e riconfezionamento dei farmaci.

Benché i capitoli e le monografie USP non hanno valore di leggi federali, hanno un ruolo fondamentale nell'ambito della pratica farmaceutica. Infatti, tali sezioni, vengono inglobate all'interno delle normative dei singoli stati; mentre la FDA li considera come riferimenti standard in termini di qualità, sicurezza e tracciabilità dei medicinali.

Il capitolo USP <795> Pharmaceutical Compounding – Nonsterile Preparations ⁹¹ fa riferimento agli standard che riguardano le formulazioni non sterili. Vengono stabiliti gli standard in termini di procedure operative, alle materie prime e alla documentazione obbligatoria; risultano valide anche per le attività di sconfezionamento e riconfezionamento di farmaci non sterili.

Un altro capitolo di rilevante importanza è USP <797> Pharmaceutical Compounding – Sterile Preparations ⁹² che invece fa riferimento agli standard definiti per le preparazioni sterili. Decreta gli standard in termini di requisiti che la preparazione sterile finale deve rispettare; si definiscono le procedure operative, l'allestimento e la preparazione, i test che vanno condotti sul prodotto.

⁹¹ (<795> Pharmaceutical Compounding—Nonsterile Preparations s.d.)

⁹² (<797> Pharmaceutical Compounding—Sterile Preparations s.d.)

Vengono inoltre definiti i range di accettabilità per il rischio di contaminazione, si stabilisce l'ambiente di lavoro e il personale autorizzato alla preparazione. In aggiunta viene accordato il Beyond-Use Dates, ossia la data di utilizzo massimo del prodotto dopo il suo allestimento.

Come riferimento aggiuntivo viene anche considerato il capitolo USP <800> Hazardous Drugs – Handling in Healthcare Settings⁹³, che tratta l'argomento della sicurezza nella gestione dei farmaci ritenuti pericolosi. Vengono definite le corrette procedure operative volte alla protezione non solo dei pazienti, ma anche degli operatori e dell'ambiente circostante. Il Fattore di rischio è rappresentato dalla possibile esposizione a sostanze tossiche, cancerogene e genotossiche.

Nell'ambito del deblistering e riconfezionamento, il capitolo principale a cui fare affidamento è USP <1178> Good Repackaging Practices⁹⁴, contenente suggerimenti di processo da seguire nelle pratiche di sconfezionamento e riconfezionamento dei medicinali.

Si pone attenzione al mantenimento delle caratteristiche chimico-fisiche del farmaco, all'evitamento di un'alterazione della forma farmaceutica, al rischio di contaminazione e alla garanzia di qualità, sicurezza, efficienza e tracciabilità.

Le linee guida USP rappresentano l'elemento primario nella gestione delle attività farmaceutiche correlate alle pratiche di deblistering e hanno come obiettivo la sicurezza dei pazienti e la qualità del prodotto finale.

5.5 Ruolo delle farmacie di comunità e ospedaliere

Le farmacie comunitarie sono il luogo deputato alla dispensazione dei medicinali e quindi il luogo di accesso dei pazienti ai farmaci. Non si limitano solo alla distribuzione dei medicinali, ma sono un vero e proprio centro di riferimento sanitario sul territorio.

Propongono numerosi servizi, tra questi il counselling che ha come obiettivo l'ascolto delle problematiche del paziente e il miglioramento della gestione delle terapie; hanno anche un ruolo fondamentale nella prevenzione tramite screening e campagne vaccinali⁹⁵.

È stato possibile l'accrescimento delle farmacie comunitarie, in termini di erogazione dei servizi, e del ruolo del farmacista grazie alla svolta nelle politiche sanitarie degli Stati Uniti.

⁹³ (<800> Hazardous Drugs—Handling in Healthcare Settings s.d.)

⁹⁴ (<1178> Good Repackaging Practices s.d.)

⁹⁵ (Mlotshwa et al. 2016)

Anche nel sistema statunitense, come in Italia, vengono svolte attività di confezionamento e sconfezionamento con lo scopo di migliorare l'aderenza terapeutica nelle patologie croniche.

Il servizio di deblistering segue le normative e linee guida USP, mira quindi a semplificare la gestione della terapia e ridurre il rischio di errore di somministrazione.

D'altra parte, le farmacie ospedaliere, sono inserite all'interno del contesto sanitario, e collaborano in sinergia con medici e altre figure sanitarie nella gestione dei ricoverati. I farmacisti ospedalieri si occupano della preparazione, allestimento e dispensazione dei farmaci e sono quindi responsabili della sicurezza sui pazienti.

Le farmacie ospedaliere sono coinvolte nei processi di allestimento e preparazione dei farmaci indirizzati ai pazienti ricoverati, ad esempio manipolano formulazioni sterili e farmaci chemioterapici, ovviamente sotto regolamentazione della FDA.

5.6 Modelli esistenti negli Stati Uniti

Il deblistering e le attività di riconfezionamento si sono sviluppati e si inseriscono nel sistema sanitario con il fine principale di migliorare la sicurezza e l'aderenza. Oltre a ciò, queste pratiche risultano utili ai fini della gestione della spesa farmaceutica e nell'attenzione agli sprechi di medicinali.

Il modello maggiormente diffuso è il sistema dose unitaria, Unit Dose System, in cui ogni dose di medicinale viene allestita e riconfezionata separatamente e risulta quindi facilmente assumibile.

Un altro sistema utilizzato è il blister packaging, praticamente identico al comune deblistering conosciuto in Italia. Vengono quindi allestiti blister personalizzati, attenendosi al piano terapeutico, in base agli orari o giorni di assunzione⁴².

Nel 2013 nacque PillPack, un'azienda che aveva creato un modello di farmacia online che consegnava a domicilio farmaci organizzati in blister personalizzati; era pensata per pazienti cronici politrattati con terapie complesse.

Nel 2018, questa azienda fu acquisita da Amazon con l'intento di combinare l'attività di farmacia online con le capacità logistiche di Amazon⁹⁶. Dopo l'acquisizione PillPack divenne

⁹⁶ (Amazon to Acquire PillPack 2018)

Amazon Pharmacy, e rappresentava il progetto ambizioso di entrata nella distribuzione dei medicinali negli Stati Uniti.

Nonostante le premesse promettenti del sistema PillPack, l'entrata nel mondo di Amazon e il passaggio a Amazon Pharmacy si è interfacciato con diverse criticità. La principale è correlata alla complessità strutturale del sistema sanitario, in quanto al suo interno convivono diverse figure come medici e assicurazioni.

Per lavorare in modo efficiente e sicuro è necessaria una collaborazione multidisciplinare; Amazon ha riscontrato difficoltà nell'accesso ai dati dei pazienti, al piano terapeutico e alle prescrizioni, non permettendo la possibilità di lavorare efficientemente.

Un'altra problematica è data dalla resistenza degli attori già presenti nel settore, come Walgreens e i Pharmacy Benefit Managers. Questi hanno spinto verso una limitazione all'accesso ai pazienti e alle prescrizioni⁹⁷.

Amazon è partito dal presupposto di automatizzare l'intera gestione del farmaco e dei blister personalizzati, questo però purtroppo non è stato possibile in quanto le prescrizioni richiedono verifiche ed è necessaria una comunicazione continua tra medici e assicurazioni.

Ci sono stati anche problemi organizzativi dopo l'acquisizione: dopo il subentro di Amazon si è verificato un cambio di organizzazione interno dell'azienda PillPack. Il focus principale era il mantenimento dell'elevata performance operativa e una riduzione dell'ideale primario, incentrato sul paziente.

Ciò creò del malcontento interno, ne conseguì la nascita di tensioni interne e il successivo allontanamento dei fondatori originali dell'azienda.

Alla luce di ciò, il modello PillPack non è da considerare un modello completamente fallimentare, ma, nonostante ciò, Amazon Pharmacy è ancora operativo negli Stati Uniti. Rappresenta un bagliore di innovazione che però fu intralciato dalla struttura complessa del sistema sanitario.

⁹⁷ (Farr 2019)

6 Quadro normativo in Unione Europea

6.1 Regolamentazione dell'Unione Europea

Il regolamento dei medicinali in UE si sviluppa a partire da un assetto normativo creato con lo scopo di garantire sicurezza, efficacia e qualità e inoltre un'uniformità nella distribuzione e nell'accesso ai farmaci.

In UE non è presente una centralizzazione nella gestione dell'ambito regolatorio, ma una collaborazione tra le istituzioni dell'UE, l'European Medicines Agency (EMA) e le autorità dei singoli stati membri. Si occupano della concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio e svolgono un ruolo fondamentale in termini di sorveglianza e monitoraggio dei medicinali.

L'evoluzione, dal punto di vista normativo, ha mirato a sopperire alle disuguaglianze legislative tra i diversi stati membri e a favorire una distribuzione ottimale dei medicinali per garantire accesso equo a tutti i pazienti.

Una svolta fondamentale è rappresentata dalla direttiva 2001/83/CE⁹⁸ emanata dal Parlamento e dal Consiglio europeo, che definisce un codice comunitario per i medicinali per uso umano. Stabilisce i criteri per ottenere l'AIC, le normative da seguire durante i processi produttivi e nella distribuzione.

Nell'ambito dell'accessibilità uniforme ai farmaci in tutti gli stati membri, assume un ruolo centrale il Regolamento (CE) n°726/2004⁹⁹ che ha definito una procedura centralizzata per l'ottenimento dell'AIC e il ruolo dell'EMA. Questo si riferisce prettamente ai farmaci innovativi, che possono godere di un'autorizzazione valida in tutti gli stati.

Un ulteriore riferimento è costituito dalle Good Manufacturing Practices (GMP), che stabiliscono gli standard di qualità dei farmaci, e dalle Good Distribution Practices (GPD), che invece governano l'ambito della corretta distribuzione e approvvigionamento.

Un aspetto fondamentale lo assume l'EMA che coordina uno dei sistemi di farmacovigilanza più sviluppato su territorio nazionale. In UE, infatti, è imposto un controllo continuato sulla

⁹⁸ (Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use 2001)

⁹⁹ (Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency (Text with EEA relevance) 2004)

sicurezza dei medicinali sul mercato farmaceutico, ed è un sistema a cui partecipano anche le farmacie tramite le segnalazioni inviate all'AIFA.

Tale sistema trova applicazione nella lotta contro la contraffazione dei medicinali, un fenomeno che negli ultimi periodi si è diffuso notevolmente; con l'emissione di nuove Direttive comunitarie, sono stati delineati nuovi requisiti di sicurezza ed è anche stato introdotto un dispositivo antimanomissione apposto sulle confezioni di farmaci.

A dispetto delle norme comunitarie e l'armonizzazione dell'aspetto legislativo, tra gli stati membri permangono differenze sostanziali riguardo all'organizzazione e gestione dei sistemi farmaceutici.

6.2 Ruolo dell'EMA

L'EMA, European Medicines Agency, fu istituita nel 1995 e nacque per uniformare le procedure di autorizzazione dei farmaci e per assicurare sicurezza e tutela della salute dei cittadini europei. È un'istituzione che si occupa della valutazione e monitoraggio dei medicinali all'interno dell'UE.

Le valutazioni non vengono eseguite solo dall'EMA, bensì essa collabora con diversi attori, tra cui la Commissione Europea e i singoli stati, nella valutazione delle attività scientifiche associate a ciascun medicinale.

L'EMA si occupa della procedura centralizzata di autorizzazione all'immissione in commercio¹⁰⁰, con la quale le aziende farmaceutiche ottengono il via libera all'immissione del medicinale sul mercato internazionale.

¹⁰⁰ (Procedura di autorizzazione centralizzata s.d.)



Figura 9 Iter procedurale di valutazione centralizzata. Fonte: (Procedura di autorizzazione centralizzata, s.d.)¹⁰⁰.

Come illustrato in **Figura 9**, l'azienda farmaceutica è tenuta alla presentazione di un dossier all'EMA contenente le informazioni riguardanti la composizione chimico-fisica del medicinale, la via di somministrazione, l'indirizzo terapeutico, i processi produttivi e i test svolti sul farmaco.

Tramite il Comitato Scientifico, l'EMA analizza i documenti presentati ed esprime poi un parere entro 120 giorni. Se questo è negativo, si ha una sospensione di 6 mesi in cui l'azienda ha la possibilità di intervenire. Se, invece, è positivo si passa al coinvolgimento nella valutazione di due stati membri.

Gli altri stati possono comunque visionare la valutazione emessa dai due stati membri partecipanti, mentre l'azienda farmaceutica è tenuta a soddisfare eventuali domande o dubbi del Comitato Scientifico.

Se l'esito di questa seconda valutazione ha esito positivo, si procede con le pratiche per la concessione dell'AIC e la successiva pubblicazione nel Registro comunitario.

L'EMA è formata da diversi comitati, come appena visto è presente il Comitato Scientifico che si occupa della valutazione delle attività scientifiche dei medicinali. Si aggiunge il Comitato per la valutazione dei rischi per la farmacovigilanza deputato al monitoraggio e valutazione della sicurezza dei medicinali dopo l'immissione in commercio. E infine abbiamo il Comitato per le terapie avanzate che si occupa della valutazione di terapie innovative, come terapie geniche e prodotti di bioingegneria.

Un ruolo fondamentale nella farmacovigilanza è svolto da EudraVigilance, una banca dati a livello europeo in cui vengono registrate le segnalazioni delle reazioni avverse ai fini di monitoraggio, valutazione e tutela della salute pubblica.

Grazie a tali segnalazioni e alla loro analisi, vengono discussi i metodi di approccio volti alla gestione della problematica oppure si può anche valutare il ritiro o sospensione del medicale dal mercato farmaceutico.

Nonostante l'EMA abbia un ruolo ben definito nella gestione delle autorizzazioni e delle valutazioni scientifiche, le attività di deblistering e riconfezionamento sono materia di competenza dei singoli stati.

6.3 Direttiva 2001/83/CE e Falsified Medicines Directive

La Direttiva 2001/83/CE emanata, il 6 novembre 2001⁹⁸, dal Parlamento europeo e dal Consiglio ha istituito un codice comunitario per i medicinali ad uso umano.

Ha uniformato il quadro normativo europeo attingendo alla singola legislazione degli stati membri, creandone una unica per l'UE.

Tale Direttiva tratta vari ambiti a partire dall'autorizzazione all'immissione in commercio, la filiera produttiva, la distribuzione, la farmacovigilanza e aspetti come la tracciabilità dei medicinali. Lo scopo primario è la salvaguardia della salute pubblica e l'accesso uniforme ai medicinali in tutta Europa.

Si è instaurato un processo di armonizzazione per sopperire alle differenze normative e di gestione distributiva dei farmaci, definendo requisiti standard in termini di sicurezza, efficacia e qualità.

Un altro tema di rilevante importanza è la diffusione, crescente nell'ultimo periodo, dei medicinali contraffatti e la loro distribuzione ai pazienti. Si parla di contraffazione in termini di principio attivo differente da quello riportato in etichetta, dosaggio errato o componenti che non rispettano gli standard di qualità vigenti; rappresentano quindi una minaccia per la salute dei cittadini.

Una presa di posizione sull'argomento è stata definita dalla Direttiva 2011/62/UE, nota come Falsified Medicines Directive (FMD)¹⁰¹, entrata in vigore nel 2013 in tutti gli stati membri dell'UE.

Ha introdotto dei sistemi più sofisticati di controllo e inserito dei requisiti dei medicinali per l'ingresso sul mercato farmaceutico; inoltre ha consentito la diffusione di dispositivi di sicurezza. Questi sono costituiti da un codice identificativo univoco riportato sulla confezione come Data Matrix, ossia un codice bidimensionale, e da un dispositivo anti-manomissione, come illustrato in **Figura 10**.

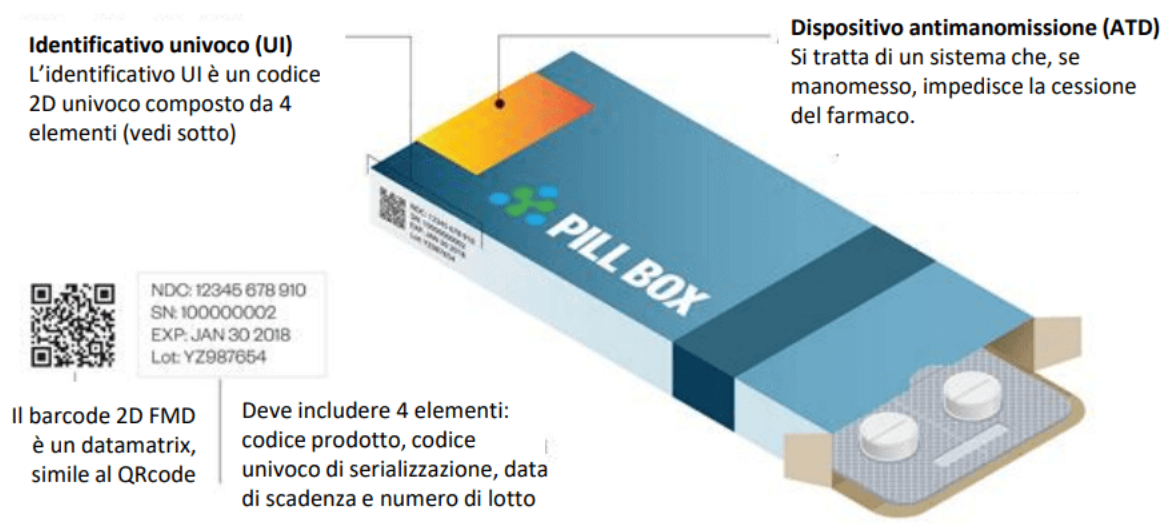


Figura 10 Dispositivi normativi anti-contraffazione. Fonte: (Bruno, 2022)

Tali disposizioni garantiscono la circolazione di medicinali sicuri nel mercato farmaceutico e contrastano invece la contraffazione. Permettono anche gli operatori sanitari di verificare l'autenticità del prodotto prima della dispensazione.

Le FMD hanno anche potenziato i controlli nell'ambito della distribuzione farmaceutica, stabilendo nuovi requisiti di tracciabilità e gestione della documentazione che toccano tutti gli attori coinvolti nei processi di trasporto.

¹⁰¹ (Directive 2011/62/EU of the European Parliament and of the Council of 8 June 2011 amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use, as regards the prevention of the entry into the legal supply chain of falsified medicinal products Text with EEA relevance 2011)

L'obiettivo è aumentare la trasparenza e per questo, si sono adottate misure più stringenti anche per l'importazione dei medicinali da fuori l'UE. Non ne è vietato l'ingresso, ma deve essere regolamentato e accompagnato da dichiarazioni delle autorità dello stato di provenienza.

Le FDM sottolineano l'importanza del rispetto dei requisiti regolatori per quei medicinali soggetti ad attività di debblistering e riconfezionamento; questo volto a garantire la non contraffazione e una corretta tracciabilità.

Osservando il quadro generale, le FDM e la Direttiva 2001/83/CE sono i principali riferimenti nell'ambito regolatorio nel settore farmaceutico europeo. Entrambe hanno come obiettivo il conferimento di elevati standard di sicurezza, qualità e tracciabilità dei farmaci in commercio in UE e stabiliscono le norme riguardanti la distribuzione e le attività di sconfezionamento e riconfezionamento.

6.4 Linee guida dell'UE per il riconfezionamento dei medicinali

In Unione Europea non è presente una normativa unica che regola le attività di debblistering e riconfezionamento dei medicinali nei diversi stati membri. Queste sono regolamentate dalla legislazione farmaceutica europea, dalle GMP, dalle norme europee sulla sicurezza dei farmaci e dalle normative dei singoli stati.

il quadro che si delinea è prettamente eterogeneo dal punto di vista regolatorio; le attività di debblistering sono consentite a patto che non vengano modificate le condizioni di qualità, sicurezza, efficacia e tracciabilità del prodotto finale.

Un pilastro centrale è rappresentato dalle GMP, Good Manufacturing Practices, che sono accorpate nell'EudraLex Volume 4¹⁰². Un manuale tecnico per le procedure operative e produttive di riconfezionamento dei farmaci in UE.

In Ue il riconfezionamento è associato alle pratiche di secondary packaging, definite dalla Commissione Europea come l'inserimento di un medicinale già contenuto nel proprio imballaggio primario all'interno di una nuova confezione esterna. Queste pratiche sono considerate attività produttive e possono essere effettuate solo previa autorizzazione e nel rispetto dei requisiti stabiliti dalle GMP.

Le linee guida dell'Unione Europea prevede che tutte le attività di debblistering e riconfezionamento vengano sottoposte a controlli volti a garantire la tracciabilità e qualità

¹⁰² (EudraLex - Volume 4 - Public Health - European Commission 2026)

del prodotto. È quindi necessario che tutte le procedure operative, le condizioni di processo e i test eseguiti siano riportati in opportuna documentazione.

Le FMD e il Regolamento Delegato UE 2016/161¹⁰³ hanno definito nuovi requisiti, tra cui l'apposizione sulla confezione di un identificativo univoco e un dispositivo antimanomissione; tali regole sono valide anche per i farmaci riconfezionati.

Un altro parametro da considerare, in termini di regolamentazione, è la responsabilità, sia del paziente sia dell'operatore che segue la pratica di riconfezionamento.

Le procedure operative devono essere svolte da personale autorizzato, in ambienti e condizioni consone, seguendo procedure e condizioni di processo che permettano la non alterazione del medicinale. Devono essere garantite le condizioni di qualità efficacia, sicurezza e tracciabilità, evitando quindi l'esposizione a fattori ambientali o contaminazioni esterne.

L'Unione Europea non ha una normativa uniforme per tutti gli stati membri, a differenza degli Stati Uniti, ma grazie all'associazione della Direttiva 2001/83/CE, linee guida EMA e delle GMP si è creato un quadro regolatorio che garantisce elevati standard qualitativi.

6.5 Diversificazione negli Stati Membri

Non essendoci una normativa unificata in tutta l'Unione Europea, i vari stati membri presentano delle disuguaglianze nella gestione del riconfezionamento e della redistribuzione.

Ciascuno stato può applicare la propria normativa e disciplina in materia di dispensazione farmaceutica, l'unico vincolo è il rispetto dei requisiti generali definiti dalla Direttiva 2001/83/CE⁹⁸.

Si è creato un quadro eterogeneo all'interno del quale ci sono Paesi in cui un medicinale non può essere riutilizzato e non subisce processi di riconfezionamento, mentre altre realtà in cui si sono adottate metodiche di recupero antispreco e vengono quindi effettuate attività di allestimento di sistemi multidose, a patto che vengano rispettate le condizioni di qualità, efficienza, sicurezza e tracciabilità.

¹⁰³ (COMMISSION DELEGATED REGULATION (EU) 2016/ 161 - of 2 October 2015 - supplementing Directive 2001/ 83/ EC of the European Parliament and of the Council by laying down detailed rules for the safety features appearing on the packaging of medicinal products for human use s.d.)

6.5.1 Paesi Bassi

Il tema del contenimento della spesa farmaceutica ha dato inizio a numerosi dibattiti in termini di istituzione di politiche antispreco e riutilizzo dei medicinali. Sono quindi nati progetti sperimentali di ricerca, tra cui Medication Reuse and Disposal Study (MEDS), sviluppato nei Paesi Bassi dalla collaborazione tra università, strutture sanitarie e ospedali.

Nel 2018 è stato condotto uno studio che mirava ad identificare le principali cause associate allo spreco dei medicinali e valutare quindi il potenziale delle pratiche di riutilizzo e antispreco¹⁰⁴.

Lo studio fu condotto basandosi sui dati prelevati da 41 farmacie su tutto il territorio dei Paesi Bassi, e furono in totale analizzati 759 medicinali restituiti dai pazienti. Lo scopo dello studio era definire i fattori associati allo spreco e quali di questi era possibile riutilizzare.

Tabella 8 Motivi della restituzione dei medicinali da parte dei pazienti e quota di farmaci potenzialmente idonei al redispensing. Adattata da Bekker et al. (2018).

Tabella 1 Motivi per la restituzione del farmaco

Motivi della restituzione	Tutti i farmaci n=759* (%)	Farmaci idonei al ridispensamento n=145* (%)
Paziente deceduto	170 (22.4)	44 (30.3)
Condizione risolta	151 (19.9)	17 (11.7)
Data di scadenza superata	111 (14.6)	–
Altro	81 (10.7)	23 (15.9)
Nessun effetto/effetto insufficiente	73 (9.6)	18 (12.4)
Trattamento modificato	68 (9.0)	28 (19.3)
Sconosciuto	54 (7.1)	5 (3.5)
Eventi avversi	55 (7.3)	12 (8.3)
Inconvenienza d'uso	10 (1.3)	1 (0.7)

*Più di una risposta possibile

La **Tabella 8** mostra i principali motivi associati alla restituzione dei medicinali in farmacia, attuando una distinzione tra il totale dei farmaci restituiti e quelli che risultano utilizzabili per le pratiche di redistribuzione.

¹⁰⁴ (C. L. Bekker et al. 2018)

Tra le maggiori cause di restituzione troviamo il decesso del paziente (22,4%), la guarigione (19,9%) e la scadenza del farmaco (14,6%); invece tra i farmaci destinati al riutilizzo le cause principali sono associate al decesso (30,3%) e alla modifica del trattamento (19,3%).

I dati pongono in risalto che una parte dello spreco dei medicinali non dipende da un uso errato e non consumo dei medicinali, ma dipende maggiormente da cause che determinano l'interruzione dei trattamenti, come il decesso. In tali contesti, è più frequente la restituzione di confezioni ancora integre che potrebbero essere riutilizzate al fine di garantire sostenibilità economica e ridurre la spesa farmaceutica.

La restituzione di medicinali conservati in confezionamenti ancora integri fu un'iniziativa nata con l'intenzione di ridurre lo spreco di medicinali ancora ben conservati. Furono quindi istituiti dei parametri per la valutazione dell'idoneità della forma medicinale, con scopo finale la garanzia della corretta conservabilità del prodotto e il rispetto delle condizioni di qualità, sicurezza ed efficacia.

L'integrità della confezione e una data di scadenza residua di sei mesi erano i parametri che definivano un medicinale idoneo per il riutilizzo. I dati hanno evidenziato che circa il 20% dei medicinali restituiti rispettava i requisiti, ed inoltre si delineava un margine di rientro maggiore rispetto alla loro distruzione.

Tabella 9 Fattori associati all'idoneità dei medicinali restituiti per il redispensing. Adattata da Bekker et al. (2018).

Tabella 3 Fattori associati con l'eleggibilità alla medicazione per la rimborsabilità

Rimborsazione	Elegibile n = 145 (%)	Non elegibile n = 614 (%)	OR grezzo (IC 95%)	OR aggiustato (IC 95%)
Paziente correlato				
Genere				
Femmina	67 (46.2)	388 (63.2)	Rif	Rif
Maschio	78 (53.8)	214 (34.9)	2.1 (1.5–3.0)	1.9 (1.3–2.9)
Sconosciuto	0 (–)	12 (2)	–	–
Età				
0–65	56 (38.6)	328 (53.4)	Rif	Rif
> 65	89 (61.4)	274 (44.6)	2.3 (1.4–3.7)	1.3 (0.9–2.0)
Sconosciuto	0 (–)	12 (2.0)	–	–
Correlato alla medicazione				
Motivi per la rimborsabilità				
Condizione risolta	17 (11.7)	132 (21.5)	Rif	Rif
Eventi avversi	12 (8.3)	42 (6.8)	2.2 (1.0–5.0)	1.7 (0.7–4.1)
Nessun effetto/effetto insufficiente	15 (10.3)	53 (8.6)	2.2 (1.0–4.7)	1.5 (0.7–3.5)
Paziente deceduto	44 (30.3)	125 (20.4)	2.7 (1.5–5.0)	1.6 (0.8–3.2)
Altro	54 (37.2)	242 (39.4)	1.7 (1.0–3.1)	1.3 (0.7–2.4)
Sconosciuto	3 (2.1)	20 (3.3)	–	–
Durata dell'uso				
Acuto	12 (8.3)	128 (20.9)	Rif	Rif
Cronico	102 (70.3)	273 (44.5)	4.0 (2.1–7.5)	2.1 (1.0–4.3)
Episodico	31 (21.4)	213 (34.7)	1.6 (0.8–3.1)	1.6 (0.8–3.4)
Unità di prezzo				
€0–1	121 (83.5)	514 (83.7)	Rif	Rif
€1–5	13 (9.0)	45 (7.3)	1.2 (0.6–2.3)	1.6 (0.8–3.4)
> €5	11 (7.6)	47 (7.7)	1.0 (0.5–2.0)	1.5 (0.7–3.3)
Sconosciuto	0 (–)	8 (1.3)	–	–
Importo erogato				
0–14 giorni	14 (9.7)	163 (26.6)	Rif	Rif
15–30 giorni	22 (15.2)	172 (28.0)	1.5 (0.7–3.0)	1.3 (0.6–2.6)
1–3 mesi	78 (53.8)	130 (21.2)	7.0 (3.8–12.9)	4.6 (2.3–8.9)
> 3 mesi	20 (13.8)	23 (3.8)	10.1 (4.5–22.8)	7.8 (3.3–18.5)
Sconosciuto	11 (7.6)	126 (20.5)	–	–

Le associazioni significative sono evidenziate in grassetto.

La **Tabella 9** riporta i requisiti dei medicinali per poter essere idonei al riutilizzo. I dati sottolineano come lo spreco di verifici maggiormente nei trattamenti cronici e prolungati, e come la maggior parte di essa venga quindi smaltita nonostante mantenga le caratteristiche primarie di produzione.

Benché venga notato che la prevalenza di medicinali resi alle farmacie siano poco dispendiosi in termini economici, lo studio risalta come la redistribuzione sia benefica e costituisca un risparmio notevole all'interno sistema sanitario.

Per quanto riguarda il riutilizzo dei medicinali, una delle maggiori limitazioni è legata alla valutazione della loro sicurezza e la loro durabilità economica.

A questo proposito, nel 2019 è stato condotto uno studio di micro-costing¹⁰⁵ in quattro farmacie ospedaliere nei Paesi Bassi, con lo scopo di stabilire i costi associati alle attività di riconfezionamento e l'annessa distribuzione.

Nei costi sono stati inclusi anche le pratiche utili alla verifica della qualità del medicinale reso, quindi le corrette modalità di conservazione, la confezione integra e il controllo della data di scadenza.

Il fine primario era la determinazione del valore economico del processo di riutilizzo, comparato con i costi associati alla distruzione del medicinale per stabilire il più conveniente in termini di sostenibilità economica.

La **Tabella 10** Mostra le procedure operative da eseguire necessariamente per poter riutilizzare i medicinali restituiti dai pazienti in farmacia. Le procedure comprendono la valutazione da parte del farmacista dell'integrità della confezione e le corrette modalità di conservazione, a questo punto si definisce se il medicinale verrà smaltito, se non rispetta i requisiti, oppure verrà reintrodotta nel magazzino della farmacia¹⁰⁵.

Per ciascuna fase operativa sono riportati i costi associati e il tempo, si evidenzia che il costo aggiuntivo per la valutazione dei medicinali destinati al riutilizzo e la loro ridistribuzione è 5,54€ per i medicinali conservati ad una temperatura inferiore ai 25°C e 7,61€ per quelli conservati in frigorifero. Questo suggerisce come il recupero di farmaci ad alto costo sia benefico per controbilanciare la spesa farmaceutica.

Tabella 10 *Fasi operative, tempi e costi associati al processo di redispensing dei medicinali inutilizzati restituiti in farmacia. Adattata da Bekker et al. (2019).*

¹⁰⁵ (Charlotte L. Bekker et al. 2019)

Tabella 1 Fasi del processo necessarie per la restituzione dei farmaci non utilizzati in farmacia, il tempo medio trascorso per ciascuna fase e i costi associati. Tutte le fasi del processo possono essere eseguite da un tecnico di farmacia, a meno che non sia indicato diversamente

Fasi del processo	Farmaco che richiede conservazione a temperatura ambiente		Farmaco che richiede refrigerazione	
	Tempo medio (minuti; min-max)	Costo (€)	Tempo medio (minuti; min-max)	Costo (€)
Fase 1. Preparare il farmaco prima della dispensazione	1.6 (1.4–1.7)	2.90	2.0 (1.8–2.3)	4.30
• Registrare le informazioni del paziente e il farmaco destinato alla dispensazione nel PHIS^a • Raccogliere una borsa sigillabile e un dispositivo per la misurazione della temperatura • Attivare il dispositivo per la misurazione della temperatura • Inserire il farmaco con il dispositivo per la misurazione della temperatura nella borsa sigillabile • Informare il paziente riguardo al processo di restituzione				
Fase 2. Valutare la qualità del farmaco restituito	2.9 (2.4–3.6)	2.14	3.9 (3.5–4.2)	2.73
• Registrare il farmaco restituito nel PHIS • Conservare il farmaco in un'area di stoccaggio se non valutato direttamente • Determinare la qualità del farmaco e registrare la conservazione della temperatura, l'integrità della confezione e la data di scadenza • Inserire il farmaco nell'area di stoccaggio • Rivedere e firmare la lista di controllo da parte del farmacista				
Fase 3a. Reintegrare in stock il farmaco che soddisfa tutti i criteri di qualità	0.8 (0.6–1.0)	0.50	0.9 (0.8–0.9)	0.58
• Prelevare il farmaco dall'area di stoccaggio • Rimuovere la vecchia etichetta del paziente dalla confezione del farmaco • Documentare la reintegrazione in stock nel PHIS • Inserire il farmaco nello stock della farmacia^b				
Fase 3b. Smaltire il farmaco che non soddisfa i criteri di qualità	0.7 (0.7–0.8)	0.48	0.8 (0.7–1.0)	0.53
• Prelevare il farmaco dall'area di stoccaggio • Documentare lo smaltimento nel PHIS • Inserire il farmaco nel contenitore per lo smaltimento				
Fase 4a. Raccogliere e reintegrare in stock i registratori di temperatura restituiti dal servizio postale	–	–	0.4 (0.3–0.4)	1.28
Fase 4b. Raccogliere e reintegrare in stock i registratori di temperatura restituiti come normale assistenza	–	–	0.4 (0.3–0.4)	0.25
• Prelevare il registratore dalla busta (pagato dalla farmacia) • Disattivare il registratore • Inserire il registratore nello stock				
Totale				
Farmaco che ritorna nello stock (fasi 1,2,3a)	5.3 (SD ±0.3)	5.54	6.8 (SD ±0.3)	7.61
Farmaco che viene smaltito (fasi 1,2,3b)	5.2 (SD ±0.4)	5.52	6.7 (SD ±0.5)	7.56

^aSistema informativo della farmacia, ^bLe rettifiche dello stock e la comunicazione con il reparto finanziario non potevano essere simulate

Regno Unito

Anche nel Regno Unito è stato analizzato il tema del riutilizzo dei medicinali in termini di politica antispreco; il Sistema Sanitario Nazionale (NHS) ha attenzionato l'impatto che i farmaci dispensati ma non utilizzati, che venivano quindi resi integri, hanno sulla spesa farmaceutica¹⁰⁶.

Nonostante ciò, la legislazione attualmente vieta il riutilizzo e la ridistribuzione dei medicinali restituiti in farmacia integri. La decisione scaturisce dal fatto che secondo gli enti regolatori

¹⁰⁶ (Managing medicines safely in pharmacy 2025)

sanitari nazionali, non è possibile verificare con accuratezza il rispetto delle condizioni di qualità e corretta conservazione dopo la dispensazione.

Un'eccezione temporanea è stata concessa durante la pandemia da Covid-19 per poter far fronte alle carenze di medicinali; tali condizioni sono applicabili solo in regime di emergenza sanitaria nazionale.

6.5.2 Germania e Francia

In Germania la situazione non si discosta da quella precedentemente analizzata per il Regno Unito, questo dovuto all'impostazione del sistema sanitario incentrato su un'elevata attenzione e monitoraggio regolatorio sulla qualità dei medicinali.

Le farmacie sono autorizzate a effettuare procedure di deblistering e riconfezionamento personalizzato, seguendo la normativa nazionale e le linee guida imposte. Nonostante ciò, il riutilizzo di medicinali resi integri dai pazienti in farmacia non è consentito in quanto non è ritenuto sicuro per il paziente, ai fini della garanzia di qualità.

Analogamente avviene in Francia, dove la principale limitazione al riutilizzo dei medicinali è la verifica del rispetto dei requisiti di qualità del prodotto originale uscito dalla filiera produttiva¹⁰⁷. Le farmacie non possono quindi procedere al riutilizzo, ma devono smaltire il medicinale secondo le normative vigenti.

6.5.3 Svezia e Danimarca

I Paesi Nordici sono contraddistinti per l'elevata attenzione nei confronti degli sprechi farmaceutici e alla sostenibilità economica.

Si sono quindi sviluppati in senso altamente tecnologico, con l'avvento della digitalizzazione in farmacia, per lo sviluppo di sistemi che, svolgendo un attento controllo delle prescrizioni, cercano di sopperire agli sprechi.

Benché si abbia tale organizzazione, il riutilizzo e quindi la reintroduzione di medicinali già dispensati continua a creare dibattiti, in cui il principale problema è rappresentato dalla verifica delle corrette modalità di conservazione, l'integrità del farmaco e il rispetto dei requisiti di qualità.

¹⁰⁷ (Pedersen et al. 2021)

In una visione di insieme, la realtà europea risulta essere molto eterogenea anche dal punto di vista normativo. Ogni stato presenta quindi una propria normativa applicabile alla gestione delle attività di deblistering, riconfezionamento e riutilizzo dei medicinali.

7 Confronto tra USA, UE e Italia

7.1 Differenze normative

Stati Uniti, UE e Italia presentano delle significative differenze, in termini normativi e legislativi, sulla gestione organizzativa del debblistering e riconfezionamento di medicinali. Nonostante le diversità, in tutte le realtà analizzate è comune il rispetto dei requisiti di qualità, sicurezza, efficacia e tracciabilità.

Negli Stati Uniti, l'intera filiera produttiva e distributiva del medicinale è regolata e normata dalla Food and Drug Administration (FDA), che non si occupa solo dei processi produttivi ma regola anche le attività effettuate dalle farmacie e strutture sanitarie.

Una di queste è il debblistering e le attività di riconfezionamento personalizzato; tali servizi sono autorizzati e regolamentati dalla FDA tramite specifiche linee guida. Nello specifico il documento "Repackaging of Certain Human Drug Products by Pharmacies and Outsourcing Facilities"⁸⁹, reso pubblico nel 2017, pone distinzione tra riconfezionamento personalizzato dalle attività di compounding.

Stabilisce le condizioni operative e i requisiti da rispettare per le farmacie e le outsourcing facilities, consentendo il trasferimento di un farmaco dal confezionamento originale a un nuovo contenitore nel rispetto degli standard di qualità e sicurezza.

Le Outsourcing Facilities costituiscono l'intermediario tra le aziende farmaceutiche e le farmacie, hanno l'autorizzazione all'allestimento di preparazioni sterili e effettuano attività di sconfezionamento e riconfezionamento su larga scala, seguendo le cGMP. Questa tipologia di struttura è unica e non trova applicazione nella realtà europea.

In Unione Europea sono due i pilastri normativi principali, la Direttiva 2001/83/CE⁹⁸ e il Regolamento CE n°726/2004⁹⁹; la prima definisce il codice comunitario che regola i medicinali ad uso umano, il secondo controlla le procedure per l'ottenimento dell'AIC e definisce il ruolo dell'EMA.

A differenza degli USA, in Europa non è presente una normativa unificata, valida per tutti gli stati membri, in materia di debblistering e riconfezionamento. Ogni stato attua la propria normativa attenendosi alle GMP, linee guida e la legislazione sulla sicurezza e distribuzione dei medicinali.

Il sistema europeo è caratterizzato da diversificazione tra i vari stati. In Italia, la regolazione del settore farmaceutico è affidata all'AIFA, la quale ha un rapporto multidisciplinare con il Ministero della Salute e i Sistemi Sanitari Regionali.

Le attività di riconfezionamento di farmaci sono autorizzate, prevalentemente, per la gestione organizzativa delle terapie ma finalizzato a una distribuzione interna; a differenza, il riutilizzo dei medicinali restituiti non ha una regolamentazione propria.

Nel contesto europeo, l'Italia si differenzia per l'introduzione di linee guida in materia di recupero di medicinali, come strategia antispreco. La Legge Gadda¹⁰⁸ ha promosso il recupero e la donazione di beni invenduti a scopo solidaristico, e all'interno di questi beni sono inclusi anche alcuni medicinali. I medicinali devono rispettare i requisiti per il riutilizzo e possono essere ritirati da organizzazioni senza scopo di lucro che effettuano aiuti assistenziali e solidarietà.

¹⁰⁸ (LEGGE 19 agosto 2016, n. 166 - Normattiva s.d.)

Tabella 11 Confronto del quadro normativo in materia di riconfezionamento e riutilizzo dei medicinali negli Stati Uniti, nell'Unione Europea e in Italia. Fonte: elaborazione propria su dati FDA (2017; 2024), Direttiva 2001/83/CE, Direttiva 2011/62/UE, Regolamento Delegato (UE) 2016/161, D.Lgs 219/2006 e Legge 166/2016.

	Stati Uniti	Unione Europea	Italia
Autorità regolatoria	FDA	EMA e CE	AIFA e Ministero della Salute
Normativa di riferimento	Federal Food, Drug and Cosmetic Act; DQSA (2013)	Direttiva 2001/83/CE; Regolamento (CE) 726/2004	D.Lgs 219/2006
Disciplina specifica del riconfezionamento	Presente (FDA 2017)	Non esiste una disciplina unica	Non esiste una disciplina unica
Riconfezionamento in farmacia	Consentito in condizioni definite dalla FDA	Variabile tra gli Stati membri	Consentito soprattutto in ambito ospedaliero
Outsourcing Facilities	Previste dalla Sezione 503B del DQSA	Non previste	Non previste
Serializzazione dei medicinali	Drug Supply Chain Security Act (DSCSA)	FMD 2011/62/UE e Reg. 2016/161	Applicazione della normativa europea
Dispositivi antimanomissione	Non universalmente obbligatori come in UE	Obbligatori per la maggior parte dei farmaci soggetti a prescrizione	Obbligatori secondo normativa UE
Riutilizzo dei farmaci restituiti	Consentito solo in specifici programmi statali	Generalmente non consentito	Generalmente non consentito

Programmi di recupero farmaci	Prescription Drug Repository Programs in alcuni Stati	Presenti solo in progetti sperimentali nazionali	Donazione tramite Legge 166/2016
Approccio prevalente	Maggiore flessibilità operativa	Maggiore enfasi su tracciabilità e sicurezza	Approccio prudenziale in linea con l'UE

Dal confronto, **Tabella 11** e **12**, si evince una diversità in termini di organizzazione. Negli USA il riconfezionamento è una pratica regolamentata da normative e linee guida, eseguibile in strutture adatte. In Europa, come anche in Italia, è consentito ma si pone maggiore attenzione sulla garanzia di qualità, sicurezza e tracciabilità.

Tabella 12 Confronto tra Stati Uniti, Unione Europea e Italia in relazione ai fattori normativi che influenzano il riconfezionamento e il riutilizzo dei medicinali. Fonte: elaborazione propria su dati FDA, Commissione Europea, EMA, AIFA e normativa nazionale vigente.

	USA	UE	Italia
Tracciabilità del farmaco	Elevata	Molto elevata	Molto elevata
Facilità di riconfezionamento	Alta	Media	Media
Complessità regolatoria	Media	Elevata	Elevata
Possibilità di recupero dei farmaci	Limitata ma prevista in alcuni Stati	Molto limitata	Limitata alla donazione
Ostacoli principali	Differenze tra Stati	Serializzazione e FMD	Normativa europea e responsabilità professionale

Opportunità future	Espansione dei repository programs	Sviluppo di sistemi digitali di verifica	Estensione dei programmi di recupero e redistribuzione
--------------------	------------------------------------	--	--

7.2 Differenze organizzative

Stati Uniti, Unione Europea e Italia presentano differenze sostanziali anche dal punto di vista organizzativo, in particolare nella gestione dell'intera filiera dei medicinali e il ruolo delle farmacie all'interno del sistema sanitario.

Queste differenze impattano sull'andamento del sistema stesso, ma anche sul paziente finale in termini di efficienza e sicurezza del servizio; si ripercuotono anche sullo sviluppo di nuove metodiche, tra cui il deblistering e pratiche di riutilizzo.

Il sistema farmaceutico negli Stati Uniti si basa sulla coesistenza tra sanità privata e pubblica, con un predominio della porzione privata. Gli attori principali nella dispensazione dei medicinali sono le farmacie comunitarie, che possono essere indipendenti o parte di grandi catene; esse erogano anche altre prestazioni e rientrano quindi nella definizione di "farmacie dei servizi".

Nel settore farmaceutico statunitense sono molto diffusi i Pharmacy Benefit Managers⁸⁰, che fungono da punto di contatto tra le aziende farmaceutiche, le farmacie e gli enti assicurativi. Hanno un ruolo nella definizione della rimborsabilità dei medicinali, determinando i prezzi e gestendo l'accesso ai farmaci.

Negli ultimi anni in USA si sono anche diffuse le mail-order Pharmacies, che sono a tutti gli effetti dei servizi di consegna a domicilio di medicinali. Grazie alla digitalizzazione è possibile trasmettere le prescrizioni direttamente in farmacia e ricevere comodamente i prodotti a casa.

In Europa il sistema sanitario ha un fondamento prettamente sul pubblico basato sulla fiscalità generale, così come in Italia. Sul territorio, maggiormente diffuse rispetto agli stati uniti, troviamo le farmacie comunitarie o dei servizi, che oltre alla dispensazione erogano servizi sanitari, come holter e ecg.

Il farmacista assume quindi un ruolo centrale nella sanità territoriale e le farmacie diventano un vero e proprio presidio territoriale, assumendo un ruolo centrale nella prevenzione,

erogazione di servizi sanitari primari, gestione delle terapie croniche e miglioramento dell'aderenza terapeutica.

Nella realtà europea è predominante il coordinamento pubblico nella gestione dei medicinali; quindi, rispetto agli Stati Uniti è minore la frammentazione tra i finanziatori delle cure e chi le eroga. Questo permette l'utilizzo di normative uniformi per la gestione della preparazione, dispensazione, monitoraggio e regolamentazione del settore farmaceutico. Il che comporta una maggiore facilitazione nello sviluppo di pratiche come deblistering e riconfezionamento.

Un ruolo centrale in Europa lo assumono le farmacie ospedaliere centralizzate, che non si occupano solo della distribuzione dei medicinali ma anche del loro allestimento, come nel caso di farmaci chemioterapici, e svolgono attività di riconfezionamento.

In Italia, il modello strutturale del Sistema Sanitario Nazionale definisce il modello organizzativo italiano, con prevalenza del settore pubblico rispetto al privato.

Ampiamente diffuse sono le farmacie territoriali, che negli ultimi anni hanno assunto un ruolo centrale nella sanità territoriale diventando presidi erogatori di servizi. Oltre a queste, sono presenti le farmacie ospedaliere e le ASL dedite alla preparazione e allestimento dei medicinali, attività di riconfezionamento e distribuzione diretta.

Nella realtà italiana la distribuzione può avvenire in diversi modi, distribuzione convenzionata tramite le farmacie e distribuzione diretta o per conto (DPC). Questa gestione della distribuzione può influire sul numero di farmaci inutilizzati o riutilizzabili.

Un'altra differenza tra le tre realtà è in ambito della digitalizzazione e intervento tecnologico nei processi farmaceutici. Negli Stati Uniti è ampiamente diffuso l'intervento tecnologico per favorire una logistica avanzata e centralizzare la distribuzione; in Europa la digitalizzazione è in fase di espansione grazie alla legge antimanomissione dei farmaci e l'avvento della serializzazione. In Italia, la situazione è la medesima con l'ampliamento della circolazione delle ricette elettroniche, anche se le varie regioni presentano ancora notevoli differenze.

Le differenze organizzative tra gli USA, UE e Italia evincono l'esistenza di tre modelli diversi: il sistema degli Stati Uniti è prettamente privato e frammentato, il modello europeo maggiormente regolamentato e caratterizzato dalla sanità pubblica e infine il modello italiano, eterogeneo dal punto di vista regionale ma anche centralizzato.

7.3 Standard di sicurezza e qualità

Un aspetto centrale, in ogni sistema sanitario e farmaceutico, lo assumono qualità e sicurezza che sono due elementi centrali nella regolamentazione di vari processi, come produzione, confezionamento, distribuzione e riconfezionamento.

Tutte e tre i modelli analizzati hanno come obiettivo principale il rispetto dei requisiti standard di qualità e sicurezza, ma presentano delle differenze regolatorie, normative e legislative nella gestione.

Negli Stati Uniti, è la FDA che si occupa del controllo eseguito sui medicinali volto a verificarne la qualità. Tutti i farmaci devono essere prodotti seguendo le cGMP, ossia un insieme di norme che disciplina la produzione, confezionamento e processi operativi. L'obiettivo delle cGMP è la conformità e uniformità nei lotti, e il rispetto si elevati standard di qualità per tutelare la salute pubblica.

Un ulteriore riferimento in materia è dato dalla Farmacopea statunitense (USP), che stabilisce linee guida applicabili a livello nazionale. Forniscono procedure applicabili alle varie preparazioni farmaceutiche; non rappresentano leggi a tutti gli effetti ma vengono inglobate nei regolamenti dei vari stati e sono riconosciute dalla FDA.

Nel contesto europeo, è la Direttiva 2001/83/CE⁹⁸, il Regolamento CE n°726/2004⁹⁹ e le GMP che si occupano della regolazione e monitoraggio della sicurezza e qualità dei medicinali immessi nel mercato farmaceutico. Le GMP europee hanno lo stesso ruolo e scopo di quelle americane, definiscono quindi linee guida rispettabili nei processi produttivi.

Oltre a ciò, in Europa entra in gioco anche l'EMA che coordina l'aspetto regolatorio su tutto il territorio e definisce standard tecnici applicabili nei vari stati membri. Questo garantisce un'uniformità regolatoria e una semplificazione nella gestione e garanzia di qualità e sicurezza.

In ambito di sicurezza e qualità, assumono importanza le FMD con cui sono state introdotte in Unione Europea delle manovre per contrastare la contraffazione dei medicinali, il tutto con il fine di tutelare la salute dei cittadini. Tali misure comprendono l'apposizione di un codice univoco sulla confezione del medicinale e un dispositivo antimanomissione, che consentono la verifica da parte dell'operatore prima della dispensazione.

In Italia vengono applicati gli standard validi per l'UE in termini di qualità e sicurezza dei medicinali. È l'AIFA ad avere il ruolo regolatorio gestendo le autorizzazioni all'immissione in

commercio, la definizione di standard procedurali e operativi e avendo un ruolo centrale nella farmacovigilanza.

Le farmacie sono quindi obbligate a rispettare requisiti riguardanti la gestione, conservazione e tracciabilità dei medicinali. Possono effettuare attività di allestimento e riconfezionamento attenendosi alle linee guida della Farmacopea Ufficiale e i requisiti di sicurezza imposti dalle normative vigenti.

Benché le numerose differenze normative e organizzative, si evince come i tre sistemi siano accomunati dai principi sulla sicurezza e qualità dei medicinali lungo l'intera filiera dei medicinali.

7.4 Ruolo dei farmacisti nei diversi contesti

Nel modello statunitense, il ruolo del farmacista ha subito numerosi cambiamenti negli ultimi anni diventando una figura sanitaria e clinica. La mansione principale di un farmacista era la dispensazione di medicinali, si è passati ad una visione maggiormente incentrata sulla gestione della terapia farmacologica da parte del farmacista.

Ora, tramite accordi normativi con i medici, il farmacista può partecipare attivamente al piano terapeutico del paziente modificando i dosaggi, svolgendo attività di monitoraggio della terapia ed ha assunto un ruolo centrale nella gestione delle patologie croniche.

Le farmacie comunitarie, oltre alla dispensazione, erogano servizi sanitari di prevenzione, educazione terapeutica. Un altro aspetto rilevante è il ruolo dei farmacisti ospedalieri che si occupano dell'allestimento e preparazione di farmaci per la distribuzione interna, collaborano con medici e operatori sanitari nella messa a punto delle terapie, nel garantire l'appropriatezza prescrittiva e si occupano della gestione delle reazioni avverse.

Negli Stati Uniti, la figura del farmacista è riscontrabile anche all'interno della FDA, in cui svolgono attività di valutazione dei dossier presentati dalle aziende farmaceutiche per l'autorizzazione all'immissione in commercio. Vagliano quindi informazioni riguardo la stabilità, corretta etichettatura e monitorano le segnalazioni di effetti avversi dopo la commercializzazione.

Il ruolo del farmacista in UE è diverso a seconda dello stato membro in cui ci troviamo. Si occupa di programmi di prevenzione, come campagne di vaccinazione e screening, educazione sanitaria e gestione dell'aderenza terapeutica nei pazienti cronici. In alcuni

contesti europei, il farmacista è coinvolto nella gestione di patologie minori, maggiormente incentrata sull'attività di consulenza.

Mentre per quanto riguarda i farmacisti ospedalieri partecipano alla gestione clinica, preparazione e allestimento di medicinali, analisi e gestione del rischio associato ai trattamenti ed effettuano anche riconfezionamento di medicinali.

Nel contesto europeo, anche nell'EMA è presente la figura del farmacista che si occupa della valutazione dei medicinali, collaborando con medici, biologi e altre figure specialistiche.

In Italia, invece, il farmacista si occupa prettamente della dispensazione dei farmaci e attività di counselling. Con l'avvento della farmacia dei servizi, la figura del farmacista è diventata un riferimento per la sanità territoriale erogando servizi di telemedicina, prevenzione e educazione sanitaria. I farmacisti ospedalieri italiani si occupano della preparazione e allestimento di formulazioni sterili, farmaci chemioterapici; inoltre sono coinvolti nei processi di farmacovigilanza, attività di riconfezionamento e distribuzione in dose unitaria.

Il ruolo del farmacista presenta analogie e differenza nei tre contesti analizzati (**Tabella 13**), in termini di attività professionali sia nella gestione della terapia e nei servizi.

Tabella 13 *Ruolo del farmacista analizzato nei tre diversi contesti trattati. Fonte: elaborazione propria.*

Attività	USA	UE	Italia
Dispensazione	✓	✓	✓
Counselling	✓	✓	✓
Gestione della terapia	Elevata	Variabile	In crescita
Monitoraggio aderenza	✓	✓	✓
Riconfezionamento	Regolamentato	Variabile	Consentito secondo procedure
Attività regolatoria	FDA	EMA/autorità nazionali	AIFA/SSN
Farmacovigilanza	✓	✓	✓
Servizi sanitari territoriali	✓	Variabili	Farmacia dei servizi

7.5 Possibili modelli di armonizzazione

Il tema del deblistering e riconfezionamento viene trattato e gestito in modo diverso nei tre contesti analizzati precedentemente.

Gli Stati Uniti sono caratterizzati da una maggiore ottimizzazione dei processi e flessibilità operativa grazie alla presenza di linee guida e strutture come le outsourcing facilities; Europa e Italia, invece, sono maggiormente concentrate sul tema della tutela della sicurezza del cittadino e sulla tracciabilità del prodotto.

Visto il tema sempre più rilevante del controllo della spesa farmaceutica e la sostenibilità economica sanitaria, il dibattito ha assunto carattere globale con la volontà di creare un'armonizzazione per la gestione del riutilizzo dei medicinali e per il riconfezionamento.

Il primo passo da muovere nella direzione è la definizione di procedure operative e standard, per il riconfezionamento dei medicinali, unificati a livello internazionale. il fondamento deve essere uniformare in termini di requisiti di qualità, sicurezza, tracciabilità, etichettatura e conservazione; l'obiettivo deve essere semplificare la gestione dei medicinali e ridurre le diversità tra i vari Paesi.

Un secondo punto su cui lavorare è la diffusione di sistemi avanzati di tracciabilità digitali, che non siano ostacolati dalle differenze gestionali tra sistemi sanitari e permettano la creazione di una storia digitale del farmaco. ciò risulterebbe utile ai fini di valutare l'iter compiuto dal farmaco, e inoltre sarebbe sfruttato in ambiti di riutilizzo e riconfezionamento per valutare la storia distributiva del medicinale.

In maggiore espansione sono i programmi istituiti nei vari contesti sanitari per fronteggiare lo spreco dei medicinali e il contenimento della spesa farmaceutica. Negli Stati Uniti sono stati creati i Prescription Drug Repository Program¹⁰⁹, ossia strutture in cui è possibile restituire medicinali integri e che si occupano della redistribuzione a pazienti bisognosi. Anche nel contesto europeo, sono presenti Paesi che hanno avviato campagne e sperimentazioni sul riutilizzo di alcune categorie di medicinali, rispettando i requisiti di sicurezza e qualità.

Una strategia di armonizzazione potrebbe comprendere la selezione di alcune categorie di medicinali, ad alto costo, idonee al riutilizzo e l'istituzione di parametri standard per la

¹⁰⁹ (Heater et al. 2024)

valutazione dell'idoneità, applicabili a livello internazionale. Tale meccanismo porterebbe alla riduzione dei rischi associati e renderebbe la pratica applicabile nei diversi contesti.

Anche il ruolo del farmacista andrebbe proporzionato alle pratiche in via di sviluppo, come deblistering, riconfezionamento e riutilizzo. creando una normativa uniforme che conferisca il potere e la responsabilità ad esso di operare, non più basandosi su normative adattate.

In ambito del riconfezionamento, in Italia assume rilevante importanza della Dose Unitaria Personalizzata (DUP).

L'articolo 11 del Decreto Legge n°179/2012¹¹⁰ conferisce l'autorizzazione alle diverse Regioni di sperimentare sistemi di riconfezionamento personalizzato e distribuzione di farmaci alle strutture assistenziali e ospedaliere. Recentemente sono state presentate nuove proposte con l'obiettivo di allargare le prospettive di servizio anche ai pazienti cronici politrattati a livello domiciliare. Ovviamente nel rispetto delle normative di riferimento vigenti e nel rispetto dei criteri di qualità, sicurezza e tracciabilità.

Lo scopo è l'aumento dell'aderenza terapeutica, la riduzione degli errori e soprattutto la limitazione degli sprechi farmaceutici, che comportano un aumento della spesa farmaceutica.

Il modello DUP pone le sue basi sulla convergenza tra il modello americano, più flessibile, e quello europeo, maggiormente restrittivo e fiscale. Si ha la combinazione tra il riconfezionamento controllato e gli standard di sicurezza e qualità europei, consentendo di operare nella tutela della sicurezza dei pazienti.

In conclusione, le strategie di armonizzazione rappresentano uno strumento volto a minimizzare lo spreco farmaceutico e il contenimento della spesa; un aspetto fondamentale è l'integrazione delle varie esperienze su territorio internazionale per contribuire al miglioramento dei servizi e gestione personalizzata delle terapie.

Alla luce degli elementi analizzati nei paragrafi precedenti, emerge come i tre contesti considerati presentino differenze significative sotto il profilo normativo, organizzativo e operativo. Al fine di offrire una visione d'insieme, la **Tabella 14** sintetizza e confronta le principali caratteristiche dei sistemi statunitense, europeo e italiano, con particolare riferimento alla regolamentazione, alla tracciabilità, al ruolo del farmacista.

¹¹⁰ (DECRETO-LEGGE 18 ottobre 2012, n. 179 - Normattiva s.d.)

Tabella 14 Confronto complessivo e integrato tra Italia, UE e USA. Fonte: elaborazione propria.

Dimensione	Stati Uniti	Unione Europea	Italia
Autorità principali	FDA	EMA + autorità nazionali	AIFA + Ministero + Regioni
Normativa specifica sul riconfezionamento	Presente	Non uniforme tra Stati	Non unificata a livello nazionale
Deblistering	Regolamentato	Variabile	Basato su più riferimenti normativi
Outsourcing facilities	Presenti	Non previste nello stesso modello	Non previste
Tracciabilità	Elevata	Molto elevata	Molto elevata
Ruolo del farmacista	Clinico e regolatorio	Variabile tra Stati	Centrale nella farmacia dei servizi
Digitalizzazione	Avanzata	In sviluppo	In sviluppo con differenze regionali
Modelli centralizzati	Diffusi	Presenti in alcuni contesti	In sviluppo
Riutilizzo medicinali	Programmi specifici in alcuni Stati	Generalmente limitato	Principalmente donazione/recupero regolamentato

7 Prospettive future e innovazione

7.6 Automazione e nuove tecnologie sviluppate

L'avvento della tecnologia con il progredire dei tempi ha conferito una svolta rilevante nel settore farmaceutico soprattutto nell'ambito della dispensazione e distribuzione. L'introduzione di macchinari automatizzati e la combinazione dei software informatici avanzati ha permesso la standardizzazione dei processi con la riduzione degli errori operatore dipendente e l'aumento della sicurezza operativa. Queste accortezze risultano molto utili in processi come deblistering e riconfezionamento personalizzato.

Un'innovazione all'avanguardia è rappresentata dai sistemi automatizzati di distribuzione dei medicinali, presenti soprattutto all'interno dei plessi sanitari ospedalieri. Sia in America che in alcuni Stati europei si stanno diffondendo gli Automated Dispensing Cabinets¹¹¹: armadi intelligenti, controllati da software gestionali, che consentono il controllo e la sicurezza nella dispensazione dei medicinali e la semplificazione nella gestione delle scorte ospedaliere, **Figura 11**.



Figura 11 Armadio intelligente automatizzato per la gestione e la dispensazione dei medicinali in ambiente ospedaliero. Fonte: <https://hospitaltimes.co.uk/automation-key-to-relieving-pressure-on-nurses-and-supporting-their-retention-in-nhs/>.

¹¹¹ (Francois et al. 2025)

Si stanno inoltre sviluppando modelli di dose unitari automatizzata, con cui i farmaci vengono riconfezionati da robot¹¹² che applicano sulle singole confezioni le informazioni richieste dalle normative vigenti sull'etichettatura, quindi forma farmaceutica all'interno, dosaggio, data di scadenza, data di allestimento e lotto; come illustrato in **Figura 12**. Procedendo in questa direzione viene ridotta la necessità di intervento di un operatore sanitario e si riduce la variabilità di errore associata.



Figura 12 Blister personalizzato con etichettatura creata dal software e apposta dal macchinario.
Fonte: Mekasafe srl, Dott.ssa Laila Tindara Raffaele.

Un ruolo fondamentale di questi sistemi è nell'attività di deblistering e riconfezionamento. Sono stati creati macchinari in grado di rimuovere i farmaci dai loro blister originali, riconfezionare in contenitori personalizzati e strumenti in grado di contare le unità farmaceutiche e svolgere controlli sulla loro integrità, come mostrato in **Figura 13**.

Questi strumenti permettono di condurre procedure operative ad elevati gradi di standardizzazione e permettono la riduzione di rischi associati alla contaminazione, data dall'esposizione a fattori esterni durante la lavorazione.

¹¹² (Mekasafe • RxSafe™ 2025)



Figura 13 Strumentazione utilizzata per processi di riconfezionamento personalizzato.
Fonte: Mekasafe srl, Dott.ssa Laila Tindara Raffaele.

In questi ultimi anni si è assistito ad una digitalizzazione in ambito sanitario, uno dei modelli maggiormente funzionali e ampiamente diffuso è l'avvento delle prescrizioni elettroniche. Esse costituiscono un sistema efficiente di trasmissione tra medico, paziente e farmacia; si riducono notevolmente gli errori di prescrizione e di compilazione dei formalismi da parte del medico. Inoltre, migliorano la gestione e la consultabilità della storia clinica e prescrittiva del paziente ed hanno un ruolo di monitoraggio dell'aderenza terapeutica, grazie al rapporto tra medicinali prescritti ed erogati.

Si sta inoltre diffondendo, grazie allo sviluppo recente e repentino dell'intelligenza artificiale, la robotica applicata in campo farmaceutico. Sistemi informatici e robotizzati vengono utilizzati nei processi di allestimento dei medicinali, tra cui farmaci oncologici o pericolosi, e permettono la salvaguardia degli operatori all'esposizione a sostanze pericolose. Viene incrementata notevolmente la precisione di processo e di conseguenza qualità e sicurezza.

7.7 Integrazione con la sanità digitale

La principale innovazione è rappresentata dalla digitalizzazione dei sistemi sanitari, con l'intento rendere la gestione sanitaria maggiormente efficiente e sicura. Tale impostazione risulta più facilmente applicabile ai servizi di deblistering per migliorare la tracciabilità e la sicurezza. Inoltre, facilita la comunicazione e collaborazione tra i diversi attori del mondo sanitario: medici, farmacisti e pazienti.

Nell'ultimo decennio si sono ampiamente diffuse le cartelle cliniche elettroniche, ossia sistemi digitali che sostituiscono i vecchi cartacei, in cui è possibile raccogliere e annotare la storia clinica del paziente avendo quindi accesso immediato agli esami diagnostici effettuati e le terapie in corso.

Un pilastro fondamentale nella digitalizzazione sanitaria è costituito dalle prescrizioni elettroniche¹¹³, che sono subentrate come alternative alle classiche ricette cartacee. Presentano numerosi vantaggi, ma il principale è il fattore comodità: il paziente per avere le prescrizioni non deve più recarsi dal medico, ma può riceverle in modo immediato in formato digitale.

In Italia, accanto alle ricette elettroniche, assume importanza l'introduzione del Fascicolo Sanitario Elettronico (FSE)¹¹⁴ che ha rappresentato una svolta nella digitalizzazione sanitaria nazionale. Il FSE costituisce un database digitale in cui sono presenti tutte informazioni sanitarie e la storia clinica del paziente.

il farmacista, previo consenso del paziente, può accedere a tale fascicolo e gestire le prescrizioni effettuate dal medico curante; è quindi solo necessario che il paziente si rechi in farmacia con la Tessera Sanitaria per il ritiro dei medicinali.

L'impronta di innovazione digitale assume rilevante importanza nei servizi di deblistering e riconfezionamento. L'utilizzo di software informatici gestionali nelle farmacie permette la riconciliazione automatica con le prescrizioni del paziente evitando quindi errori di trascrizione e rendendo più sicuro l'operato.

Lo sviluppo digitale implica la presenza di strumenti per l'analisi di dati sanitari, volti a raccogliere informazioni inerenti alle prescrizioni, ai medicinali, dati di consumo, erogazione

¹¹³ (Ministero della Salute - La ricetta elettronica s.d.)

¹¹⁴ (Ministero della Salute - Fascicolo sanitario elettronico. Con te, per la tua salute. s.d.)

e dispensazione. Questi risultano utili nella creazione di analisi di impatto economico o in strategie per il miglioramento dei servizi.

Ed è qui che insorge una delle principali problematiche: la privacy. La raccolta di informazione a scopo di analisi dati deve avvenire previa concessione del consenso da parte del paziente; si entra nell'ambito della protezione dei dati e gestione di dati confidenziali.

L'integrazione con la sanità digitale è un tassello fondamentale per lo sviluppo futuro dei sistemi sanitari e farmaceutici, improntati verso la riduzione degli errori prescrittivi, la facilitata gestione, la miglioria nella tracciabilità e la trasparenza.

Conclusioni

Il tema centrale su cui si basa l'efficienza di una terapia farmacologica, la sicurezza e la sostenibilità economica è l'aderenza terapeutica. La bassa aderenza rappresenta una delle criticità assolute per i sistemi sanitari globali, riflettendosi primariamente sull'aumento delle spese farmaceutiche.

Sono quindi state sviluppate strategie per migliorala, tra queste il servizio di debblistering che consiste nello sconfezionamento e riconfezionamento personalizzato dei medicinali secondo le esigenze di assunzione del paziente. Contribuisce alla riduzione degli errori di somministrazione e semplifica la gestione organizzativa delle politerapie nei pazienti cronici.

La letteratura scientifica ha sottolineato come il debblistering e l'allestimento di sistemi multidose determinino un aumento dell'aderenza terapeutica. I risultati non si traducono solamente in vantaggi per il paziente, ma anche alla riduzione dei costi associati alla mancata aderenza, come le ospedalizzazioni.

Nonostante ciò, l'analisi ha evidenziato delle criticità legate al debblistering. Le principali sono legate alla fase operativa dello sconfezionamento, in cui il medicinale viene rimosso dal packaging primario e potrebbe andare incontro a meccanismi di degradazione e alterazione chimica, fisica e microbiologica.

Proprio per sopperire a tali problematiche sono state e sono in via di definizione delle normative apposite e linee guida operative per garantire sicurezza e qualità dei prodotti. Ad oggi un aiuto fondamentale lo stanno fornendo le tecnologie automatizzate che riducono la variabilità dell'operatore e consentono la riduzione degli errori associati.

Le normative vigenti e le linee guida risultano quindi utili nella standardizzazione delle procedure operative, legislative e burocratiche di gestione del debblistering; con il fine unico di sicurezza e tracciabilità.

Dal confronto normativo svolto si evidenzia una sostanziale diversità tra i modelli presi in considerazione. Negli Stati Uniti il debblistering e le attività di riconfezionamento sono maggiormente inseriti nei contesti ospedalieri, assistenziali e nelle diverse pratiche farmaceutiche supportati da una regolamentazione solida.

Invece, in Europa e Italia non esiste una normativa ad hoc per il servizio di debblistering e le pratiche correlate, ma la legislazione attuale si appoggia a linee guide e norme promulgate in ambiti diversi e riadattate al contesto. In Italia, ad esempio, le normative procedurali per il debblistering fanno riferimento alle procedure operative definite dalla SIFO e SIFAP per i farmacisti ospedalieri.

Un aspetto sicuramente rilevante e conflittuale è rappresentato dal ruolo del farmacista territoriale. Negli ultimi anni si è assistito ad un'evoluzione della farmacia territoriale in farmacia dei servizi e anche della figura del farmacista.

Esso ha assunto una posizione maggiormente attiva sul territorio, diventando un vero e proprio riferimento sanitario, nell'ambito della gestione del paziente cronico politrattato avendo un ruolo nel monitoraggio dell'aderenza terapeutica e nella continuità terapeutica, ed è proprio in questa sottile sfaccettatura che si inserisce il debblistering.

Tenendo in considerazione quanto emerso, il debblistering è uno strumento in grado di avere effetti positivi sull'aumento dell'aderenza terapeutica. Il suo sviluppo futuro in Italia risulta ancora limitato dalla mancanza di una normativa specifica valida a livello nazionale, che uniformi la situazione eterogenea delle diverse regioni italiane.

A mio parere, per avere la diffusione effettiva del servizio, saranno necessari due sviluppi: una normativa unificata e la discussione della rimborsabilità. L'introduzione di una normativa univoca a livello nazionale creerebbe un quadro armonizzato di gestione del servizio e ridurrebbe le differenze significative tra i contesti in termini di qualità, sicurezza, efficacia e tracciabilità.

Inoltre, attualmente il servizio di debblistering è a carico delle singole farmacie, determinando un investimento iniziale non indifferente da sostenere. Tale servizio non diventerà mai totalmente rimborsato, ma potrebbe esserci l'intervento del Sistema Sanitario Nazionale in casi di pazienti cronici politrattati, che rispettino requisiti definiti dall'SSN.

Per concludere, in una realtà che prosegue verso l'invecchiamento della popolazione e l'aumento delle patologie croniche, il servizio di deblistering potrebbe diventare una componente rilevante nella farmacia dei servizi. Il deblistering non deve quindi essere solo identificato come servizio che si aggiunge a quelli già presenti, ma come un mezzo per rendere l'assistenza farmaceutica personalizzata in base alle esigenze del paziente; uno strumento efficace orientato esclusivamente verso i bisogni della popolazione.

Bibliografia

- ¹ Organization, World Health. 2003. *Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action*. Geneva: World Health Organization.
- ² De Las Cuevas, Carlos. 2011. «Towards a Clarification of Terminology in Medicine Taking Behavior: Compliance, Adherence and Concordance Are Related Although Different Terms with Different Uses». *Current Clinical Pharmacology* 6(2): 74–77. doi:10.2174/157488411796151110.
- ³ Vrijens, Bernard, Sabina De Geest, Dyfrig A. Hughes, Kardas Przemyslaw, Jenny Demonceau, Todd Ruppar, Fabienne Dobbels, et al. 2012. «A New Taxonomy for Describing and Defining Adherence to Medications». *British Journal of Clinical Pharmacology* 73(5): 691–705. doi:10.1111/j.1365-2125.2012.04167.x.
- ⁴ Fahrni, Mathumalar Loganathan, Kamaliah Md Saman, Ali Saleh Alkhoshaiban, Faiza Naimat, Farzan Ramzan, e Khairil Anuar Md Isa. 2022. «Patient-Reported Outcome Measures to Detect Intentional, Mixed, or Unintentional Non-Adherence to Medication: A Systematic Review». *BMJ open* 12(9): e057868. doi:10.1136/bmjopen-2021-057868.
- ⁵ Shahin, Wejdan, Gerard A. Kennedy, e Ieva Stupans. 2019. «The Impact of Personal and Cultural Beliefs on Medication Adherence of Patients with Chronic Illnesses: A Systematic Review». *Patient Preference and Adherence* 13: 1019–35. doi:10.2147/PPA.S212046.
- ⁶ Farmer, Kevin C. 1999. «Methods for Measuring and Monitoring Medication Regimen Adherence in Clinical Trials and Clinical Practice». *Clinical Therapeutics* 21(6): 1074–90. doi:10.1016/S0149-2918(99)80026-5.
- ⁷ Haynes, R. B., H. McDonald, A. X. Garg, e P. Montague. 2002. «Interventions for Helping Patients to Follow Prescriptions for Medications». *The Cochrane Database of Systematic Reviews* (2): CD000011. doi:10.1002/14651858.CD000011.
- ⁸ Demyttenaere, K. 1998. «Noncompliance with Antidepressants: Who's to Blame?». *International Clinical Psychopharmacology* 13 Suppl 2: S19-25.
- ⁹ Jimmy, Benna, e Jimmy Jose. 2011. «Patient Medication Adherence: Measures in Daily Practice». *Oman Medical Journal* 26(3): 155–59. doi:10.5001/omj.2011.38.
- ¹⁰ Ross, S, A Walker, e M J MacLeod. 2004. «Patient Compliance in Hypertension: Role of Illness Perceptions and Treatment Beliefs». *Journal of Human Hypertension* 18(9): 607–13. doi:10.1038/sj.jhh.1001721.
- ¹¹ Achterbosch, Maria, Nilay Aksoy, George D. Obeng, David Ameyaw, Tamas Ágh, e Job F. M. Van Boven. 2026. «Correction: Clinical and economic consequences of medication nonadherence: a review of systematic reviews». *Frontiers in Pharmacology* 17: 1822926. doi:10.3389/fphar.2026.1822926.

- ¹² Burnier, Michel, e Brent M. Egan. 2019. «Adherence in Hypertension: A Review of Prevalence, Risk Factors, Impact, and Management». *Circulation Research* 124(7): 1124–40. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.313220.
- ¹³ Capoccia, Kam, Peggy S. Odegard, e Nancy Letassy. 2016. «Medication Adherence With Diabetes Medication: A Systematic Review of the Literature». *The Diabetes Educator* 42(1): 34–71. doi:10.1177/0145721715619038.
- ¹⁴ Semahegn, Agumasie, Kwasi Torpey, Adom Manu, Nega Assefa, Gezahegn Tesfaye, e Augustine Ankomah. 2020. «Psychotropic Medication Non-Adherence and Its Associated Factors among Patients with Major Psychiatric Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis». *Systematic Reviews* 9(1): 17. doi:10.1186/s13643-020-1274-3.
- ¹⁵ Gellad, Walid F., Jerry L. Grenard, e Zachary A. Marcum. 2011. «A Systematic Review of Barriers to Medication Adherence in the Elderly: Looking beyond Cost and Regimen Complexity». *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy* 9(1): 11–23. doi:10.1016/j.amjopharm.2011.02.004.
- ¹⁶ *La Camera dei Deputati - XV legislatura - Documenti - Resoconti dell'Assemblea*. https://leg15.camera.it/resoconti/resoconto_allegato.asp?idSeduta=88¶m=bt41&resoconto=bt41 (20 settembre 2026).
- ¹⁷ Senato della Repubblica. 2008. *Atto di Sindacato Ispettivo n° 3-00097*. Roma: Senato della Repubblica. Atto di sindacato ispettivo. http://www.senato.it/show-doc?id=304548&idoggetto=0&leg=16&tipodoc=Sindisp&utm_source=chatgpt.com&rif=0.
- ¹⁸ Smaje, Ashley, Maryse Weston-Clark, Ranjana Raj, Mine Orlu, Daniel Davis, e Mark Rawle. 2018. «Factors Associated with Medication Adherence in Older Patients: A Systematic Review». *Aging Medicine (Milton (N.S.W.))* 1(3): 254–66. doi:10.1002/agm2.12045.
- ¹⁹ Campbell, Noll L., Malaz A. Boustani, Elaine N. Skopelja, Sujuan Gao, Fred W. Unverzagt, e Michael D. Murray. 2012. «Medication Adherence in Older Adults with Cognitive Impairment: A Systematic Evidence-Based Review». *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy* 10(3): 165–77. doi:10.1016/j.amjopharm.2012.04.004.
- ²⁰ Horne, Rob, Sarah C. E. Chapman, Rhian Parham, Nick Freemantle, Alastair Forbes, e Vanessa Cooper. 2013. «Understanding Patients' Adherence-Related Beliefs about Medicines Prescribed for Long-Term Conditions: A Meta-Analytic Review of the Necessity-Concerns Framework» a c. di Yinglin Xia. *PLoS ONE* 8(12): e80633. doi:10.1371/journal.pone.0080633.
- ²¹ Mc Gillicuddy, Aoife, Abina M. Crean, e Laura J. Sahm. 2016. «Older Adults with Difficulty Swallowing Oral Medicines: A Systematic Review of the Literature». *European Journal of Clinical Pharmacology* 72(2): 141–51. doi:10.1007/s00228-015-1979-8.
- ²² Pantuzza, Laís Lessa, Maria Das Graças Braga Ceccato, Micheline Rosa Silveira, Luane Mendes Ribeiro Junqueira, e Adriano Max Moreira Reis. 2017. «Association between Medication doi:10.1007/s00228-017-2315-2.

- ²³ Brown, Marie T., e Jennifer K. Bussell. 2011. «Medication Adherence: WHO Cares?» *Mayo Clinic Proceedings* 86(4): 304–14. doi:10.4065/mcp.2010.0575.
- ²⁴ Ridyard, Colin H., Dalia M. M. Dawoud, Lorna V. Tuersley, e Dyfrig A. Hughes. 2016. «A Systematic Review of Patients' Perspectives on the Subcutaneous Route of Medication Administration». *The Patient* 9(4): 281–92. doi:10.1007/s40271-015-0160-x.
- ²⁵ Achterbosch, Maria, Nilay Aksoy, George D. Obeng, David Ameyaw, Tamás Ágh, e Job F. M. Van Boven. 2025. «Clinical and economic consequences of medication nonadherence: a review of systematic reviews». *Frontiers in Pharmacology* 16: 1570359. doi:10.3389/fphar.2025.1570359.
- ²⁶ Cutler, Rachelle Louise, Fernando Fernandez-Llimos, Michael Frommer, Charlie Benrimoj, e Victoria Garcia-Cardenas. 2018. «Economic Impact of Medication Non-Adherence by Disease Groups: A Systematic Review». *BMJ Open* 8(1): e016982. doi:10.1136/bmjopen-2017-016982.
- ²⁷ Viswanathan, Meera, Carol E. Golin, Christine D. Jones, Mahima Ashok, Susan J. Blalock, Roberta C. M. Wines, Emmanuel J. L. Coker-Schwimmer, et al. 2012. «Interventions to Improve Adherence to Self-Administered Medications for Chronic Diseases in the United States: A Systematic Review». *Annals of Internal Medicine* 157(11): 785–95. doi:10.7326/0003-4819-157-11-201212040-00538.
- ²⁸ Anderson, Laura J., Teryl K. Nuckols, Courtney Coles, Michael M. Le, Jeff L. Schnipper, Rita Shane, Cynthia Jackevicius, et al. 2020. «A Systematic Overview of Systematic Reviews Evaluating Medication Adherence Interventions». *American journal of health-system pharmacy: AJHP: official journal of the American Society of Health-System Pharmacists* 77(2): 138–47. doi:10.1093/ajhp/zxz284.
- ²⁹ Kripalani, Sunil, Xiaomei Yao, e R. Brian Haynes. 2007. «Interventions to Enhance Medication Adherence in Chronic Medical Conditions: A Systematic Review». *Archives of Internal Medicine* 167(6): 540–50. doi:10.1001/archinte.167.6.540.
- ³⁰ Farhana, Lubna, Fima Perdani Rahayu, Shofuro Sholihah, Waleed Sweileh, Rizky Abdulah, e Sofa D. Alfian. 2025. «Effectiveness of Pharmacist-Led Intervention on Medication Adherence in Chronic Diseases: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials». *Patient Preference and Adherence* 19: 2161–78. doi:10.2147/PPA.S530503.
- Regimen Complexity and Pharmacotherapy Adherence: A Systematic Review». *European Journal of Clinical Pharmacology* 73(11): 1475–89.
- ³¹ Lorig, K. R., D. S. Sobel, A. L. Stewart, B. W. Brown, A. Bandura, P. Ritter, V. M. Gonzalez, D. D. Laurent, e H. R. Holman. 1999. «Evidence Suggesting That a Chronic Disease Self-Management Program Can Improve Health Status While Reducing Hospitalization: A Randomized Trial». *Medical Care* 37(1): 5–14. doi:10.1097/00005650-199901000-00003.
- ³² Polsook, Rapin, Pinhatai Supametaporn, Sunisa Suktrakul, e Lunchakorn Wuttisittikulkij. 2026. «Self-Management Technology of Medication Adherence in Patient Chronic

Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis». *Worldviews on Evidence-Based Nursing* 23(2): e70137. doi:10.1111/wvn.70137.

- ³³ Vervloet, Marcia, Annemiek J. Linn, Julia C. M. van Weert, Dinny H. de Bakker, Marcel L. Bouvy, e Liset van Dijk. 2012. «The Effectiveness of Interventions Using Electronic Reminders to Improve Adherence to Chronic Medication: A Systematic Review of the Literature». *Journal of the American Medical Informatics Association: JAMIA* 19(5): 696–704. doi:10.1136/amiajnl-2011-000748.
- ³⁴ Checchi, Kyle D., Krista F. Huybrechts, Jerry Avorn, e Aaron S. Kesselheim. 2014a. «Electronic Medication Packaging Devices and Medication Adherence: A Systematic Review». *JAMA* 312(12): 1237–47. doi:10.1001/jama.2014.10059.
- ³⁵ Gargioni, Luigi, Daniela Fogli, e Pietro Baroni. 2024. «A Systematic Review on Pill and Medication Dispensers from a Human-Centered Perspective». *Journal of Healthcare Informatics Research* 8(2): 244–85. doi:10.1007/s41666-024-00161-w.
- ³⁶ Checchi, Kyle D., Krista F. Huybrechts, Jerry Avorn, e Aaron S. Kesselheim. 2014b. «Electronic Medication Packaging Devices and Medication Adherence: A Systematic Review». *JAMA* 312(12): 1237–47. doi:10.1001/jama.2014.10059.
- ³⁷ Daniela Scala. 2016. «Il counselling e le abilità comunicativo-relazionali nella professione del farmacista clinico/ospedaliero». SIFO – PDF ufficiale.
- ³⁸ Conn, Vicki S., Todd M. Ruppert, Keith C. Chan, Jacqueline Dunbar-Jacob, Ginette A. Pepper, e Sabina De Geest. 2015. «Packaging Interventions to Increase Medication Adherence: Systematic Review and Meta-Analysis». *Current Medical Research and Opinion* 31(1): 145–60. doi:10.1185/03007995.2014.978939.
- ³⁹ Lim, Chiao Xin, Mozghan Aliakbari, Vithiya R. Gokulanathan, Sadeem Noah, Rabia Taskin, Ieva Stupans, e Ayman Allahham. 2022. «Stability Implications of Repackaged Medications in Dose Administration Aids: A Systematic Review». *The International Journal of Pharmacy Practice* 30(2): 93–107. doi:10.1093/ijpp/riac001.
- ⁴⁰ Tappeiner, Waltraud, Heike Wieser, Rita Obkircher, Jessica Pigneter, Jacob Roth, e Dietmar Ausserhofer. 2024. «Nursing Home Staff's Experiences with the Implementation of an Automated Blister Packaging System for Solid, Orally Ingestible Drugs: A Qualitative Study in Northern Italy». *BMJ open* 14(12): e091616. doi:10.1136/bmjopen-2024-091616.
- ⁴¹ Sinnemäki, Juha, Sinikka Sihvo, Jaana Isojärvi, Marja Blom, Marja Airaksinen, e Antti Mäntylä. 2013. «Automated Dose Dispensing Service for Primary Healthcare Patients: A Systematic Review». *Systematic Reviews* 2: 1. doi:10.1186/2046-4053-2-1.
- ⁴² Hänninen, Kaisa, Hanne Katriina Ahtiainen, Eeva Maria Suvikas-Peltonen, e Ann Marie Tötterman. 2023. «Automated Unit Dose Dispensing Systems Producing Individually Packaged and Labelled Drugs for Inpatients: A Systematic Review». *European Journal of Hospital Pharmacy: Science and Practice* 30(3): 127–35. doi:10.1136/ejhpharm-2021-003002.

- ⁴³ International Pharmaceutical Federation (FIP). 2020. «The role of the pharmacist in encouraging adherence to long-term treatments». <https://www.fip.org/file/1540>.
- ⁴⁴ Batson, Sarah, Ana Herranz, Nicolas Rohrbach, Michela Canobbio, Stephen A. Mitchell, e Pascal Bonnabry. 2021. «Automation of In-Hospital Pharmacy Dispensing: A Systematic Review». *European Journal of Hospital Pharmacy: Science and Practice* 28(2): 58–64. doi:10.1136/ejhpharm-2019-002081.
- ⁴⁵ Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). 2019. *Patient-Specific Blister Packaging: IQWiG Reports – Commission No. A18-35*. Cologne (Germany): Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549622/> (20 settembre 2026).
- ⁴⁶ Zedler, Barbara K., Priyanka Kakad, Susan Colilla, Lenn Murrelle, e Nirav R. Shah. 2011. «Does Packaging with a Calendar Feature Improve Adherence to Self-Administered Medication for Long-Term Use? A Systematic Review». *Clinical Therapeutics* 33(1): 62–73. doi:10.1016/j.clinthera.2011.02.003.
- ⁴⁷ Tamaki, Hirofumi, Hiroki Satoh, Satoko Hori, e Yasufumi Sawada. 2018. «[Questionnaire Survey for Pharmacists to Identify Factors Associated with Confusion Errors Involving Similar-appearing Press-through Package (Blister Pack)]». *Yakugaku Zasshi: Journal of the Pharmaceutical Society of Japan* 138(10): 1305–12. doi:10.1248/yakushi.18-00021.
- ⁴⁸ Keers, Richard N., Steven D. Williams, Jonathan Cooke, e Darren M. Ashcroft. 2013. «Causes of Medication Administration Errors in Hospitals: A Systematic Review of Quantitative and Qualitative Evidence». *Drug Safety* 36(11): 1045–67. doi:10.1007/s40264-013-0090-2.
- ⁴⁹ Shah, Kieran, Clifford Lo, Michele Babich, Nicole W. Tsao, e Nick J. Bansback. 2016. «Bar Code Medication Administration Technology: A Systematic Review of Impact on Patient Safety When Used with Computerized Prescriber Order Entry and Automated Dispensing Devices». *The Canadian Journal of Hospital Pharmacy* 69(5): 394–402. doi:10.4212/cjhp.v69i5.1594.
- ⁵⁰ Ahtiainen, Hanne Katriina, Miia Marjukka Kallio, Marja Airaksinen, e Anna-Riia Holmström. 2020. «Safety, Time and Cost Evaluation of Automated and Semi-Automated Drug Distribution Systems in Hospitals: A Systematic Review». *European Journal of Hospital Pharmacy: Science and Practice* 27(5): 253–62. doi:10.1136/ejhpharm-2018-001791.
- ⁵¹ Zedler, Barbara K., Priyanka Kakad, Susan Colilla, Lenn Murrelle, e Nirav R. Shah. 2011. «Does Packaging with a Calendar Feature Improve Adherence to Self-Administered Medication for Long-Term Use? A Systematic Review». *Clinical Therapeutics* 33(1): 62–73. doi:10.1016/j.clinthera.2011.02.003.
- ⁵² Lim, Chiao Xin, Mozghan Aliakbari, Vithiya R. Gokulanathan, Sadeem Noah, Rabia Taskin, Ieva Stupans, e Ayman Allahham. 2022. «Stability Implications of Repackaged Medications in Dose Administration Aids: A Systematic Review». *The International Journal of Pharmacy Practice* 30(2): 93–107. doi:10.1093/ijpp/riac001.

- ⁵³ Luca Sartoretto Verna. 2023. «L'APPLICAZIONE DEL MODELLO HUB-AND-SPOKE NELLA FARMACIA». <https://www.farmaciacvincente.it/modello-hub-and-spoke-in-farmacia.html>.
- ⁵⁴ Keers, Richard N., Steven D. Williams, Jonathan Cooke, e Darren M. Ashcroft. 2013. «Causes of Medication Administration Errors in Hospitals: A Systematic Review of Quantitative and Qualitative Evidence». *Drug Safety* 36(11): 1045–67. doi:10.1007/s40264-013-0090-2.
- ⁵⁵ Council Recommendation of 9 June 2009 on Patient Safety, Including the Prevention and Control of Healthcare Associated Infections. 2009. [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32009H0703\(01\)&utm_source=chatgpt.com](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32009H0703(01)&utm_source=chatgpt.com) (27 maggio 2026).
- ⁵⁶ Aldila, Fatma, e Ramesh L. Walpola. 2021. «Medicine Self-Administration Errors in the Older Adult Population: A Systematic Review». *Research in social & administrative pharmacy: RSAP* 17(11): 1877–86. doi:10.1016/j.sapharm.2021.03.008.
- ⁵⁷ Research, Center for Drug Evaluation and. 2020c. «Q1A(R2) Stability Testing of New Drug Substances and Products». <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/q1ar2-stability-testing-new-drug-substances-and-products> (21 settembre 2026).
- ⁵⁸ El Hajj, Maguy Saffouh, Rayah Asiri, Andy Husband, e Adam Todd. 2025. «Medication Errors in Community Pharmacies: A Systematic Review of the International Literature» a c. di Naeem Mubarak. *PLOS One* 20(5): e0322392. doi:10.1371/journal.pone.0322392.
- ⁵⁹ «COMMISSION DELEGATED REGULATION (EU) 2016/ 161 - of 2 October 2015 - Supplementing Directive 2001/ 83/ EC of the European Parliament and of the Council by Laying down Detailed Rules for the Safety Features Appearing on the Packaging of Medicinal Products for Human Use».
- ⁶⁰ «Misure di gestione del rischio». <https://www.aifa.gov.it/misure-di-gestione-del-rischio> (21 settembre 2026).
- ⁶¹ «Questions and Answers (Version 22) - Safety Features for Medicinal Products for Human Use - Public Health». https://health.ec.europa.eu/latest-updates/questions-and-answers-version-22-safety-features-medicinal-products-human-use-2026-07-10_en (21 settembre 2026).
- ⁶² «LEGGE 23 dicembre 1978, n. 833 - Normattiva». <https://www.normattiva.it/atto/caricaDettaglioAtto?atto.codiceRedazionale=078U0833&atto.dataPubblicazioneGazzetta=1978-12-28&bloccoAggiornamentoBreadCrumb=true&dataVigenza=04%2F03%2F2026&generaTabId=true&qId&tabId&tipoDettaglio=singolavigenza&title=lbl.dettaglioAtto&> (21 settembre 2026).
- ⁶³ «Ministero della Salute - Il DPCM del 2017 e gli allegati». <https://www.salute.gov.it/new/it/tema/livelli-essenziali-di-assistenza/il-dpcm-del-2017-e-gli-allegati/?> (21 settembre 2026).

- ⁶⁴ Repubblica Italiana. 2009. 153 D.Lgs. *Decreto Legislativo 3 Ottobre 2009, n.153*. <https://www.normattiva.it/uri-res/N2Ls?urn:nir:stato:decreto.legislativo:2009;153=> (24 aprile 2026).
- ⁶⁵ ISTAT. 2024. *Rapporto annuale 2024. La situazione del Paese*. Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT). Rapporto annuale. <https://www.istat.it/wp-content/uploads/2024/05/Rapporto-Annuale-2024.pdf>.
- ⁶⁶ «L'agenzia». <https://www.aifa.gov.it/l-agenzia> (21 settembre 2026).
- ⁶⁷ Repubblica Italiana. 2006. 219 D.Lgs. *Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219*. https://www.normattiva.it/uri-res/N2Ls?urn%3Anir%3Astato%3Adecreto.legislativo%3A2006-04-24%3B219=&utm_.
- ⁶⁸ Consiglio di Stato, Sezione Prima. 2025. *Parere n. 992 del 2 settembre 2025, Affare n. 539/2023, in materia di attività di debblistering*. Roma: Consiglio di Stato. Parere.
- ⁶⁹ SIFO – Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie e SIFAP – Società Italiana Farmacisti Preparatori. *Predisposizione di confezionamenti personalizzati per migliorare l'aderenza terapeutica dei pazienti e ridurre gli errori in terapia nelle farmacie di comunità e ospedaliere*. Milano: SIFO - SIFAP. Procedura operativa.
- ⁷⁰ «Ministero della Salute - Raccomandazione n°7 - Raccomandazione per la prevenzione della morte, coma o grave danno derivati da errori in terapia farmacologica». <https://www.salute.gov.it/new/it/pubblicazione/raccomandazione-ndeg7-raccomandazione-la-prevenzione-della-morte-coma-o-grave-danno/?> (21 settembre 2026).
- ⁷¹ Ministero della Salute. 2019. *Raccomandazione per la manipolazione delle forme farmaceutiche orali solide*. Roma: Ministero della Salute – Direzione Generale della Programmazione Sanitaria, Ufficio 3. Raccomandazione.
- ⁷² «Ministero della Salute - La farmacia dei servizi». <https://www.salute.gov.it/new/it/tema/farmacie/la-farmacia-dei-servizi/?paragraph=0> (21 settembre 2026).
- ⁷³ Regione Lombardia. 2022. *Documento regionale su allestimento di confezionamenti personalizzati per migliorare l'aderenza terapeutica dei pazienti*. Milano: Direzione Generale Welfare, Regione Lombardia. Circolare Regionale. <https://farmaciavirtuale.it/wp-content/uploads/2022/02/3154-Regione-Lombardia-Allestimento-di-confezionamenti-personalizzati-per-migliorare-laderenza-terapeutica-dei-pazienti.pdf?>
- ⁷⁴ «Sul servizio farmaceutico di debblistering». *giustizia.amministrativa*. <https://www.giustizia-amministrativa.it/-/105486-1147> (21 settembre 2026).
- ⁷⁵ Regione Umbria. 2024. *Sperimentazione della Farmacia dei Servizi e introduzione del servizio di accesso personalizzato ai farmaci per garantire l'aderenza terapeutica*. Perugia: Giunta Regionale dell'Umbria. Deliberazione della Giunta Regionale.

- ⁷⁶ Bureau, US Census. «Health Insurance Coverage in the United States: 2025». *Census.gov*. <https://www.census.gov/library/publications/2026/demo/p60-291.html> (21 settembre 2026).
- ⁷⁷ Centers for Medicare & Medicaid Services. 2024. *Medicare & Medicaid Program Overview*. Centers for Medicare & Medicaid Services. <https://www.cms.gov/files/document/brief-summaries-medicare-medicaid-november-15-2024.pdf>.
- ⁷⁸ Obama, Barack. 2016. «United States Health Care Reform: Progress to Date and Next Steps». *JAMA* 316(5): 525. doi:10.1001/jama.2016.9797.
- ⁷⁹ Commissioner, Office of the. 2026. «About FDA». *FDA*. <https://www.fda.gov/about-fda> (21 settembre 2026).
- ⁸⁰ «Pharmacy Benefit Managers: The Powerful Middlemen Inflating Drug Costs and Squeezing Main Street Pharmacies». 2024. *Federal Trade Commission*. <https://www.ftc.gov/reports/pharmacy-benefit-managers-report> (21 settembre 2026).
- ⁸¹ Congressional Budget Office. 2023. *Prices for Brand-Name Drugs Under Selected Federal Programs*. Congressional Budget Office. Report Governativo. <https://www.cbo.gov/system/files/2021-02/56978-Drug-Prices.pdf>.
- ⁸² Law, Anandi V., Prashant Sakharkar, Amir Zargarzadeh, Bik Wai Bilvick Tai, Karl Hess, Micah Hata, Rudolph Mireles, Carolyn Ha, e Tony J. Park. 2015. «Taking Stock of Medication Wastage: Unused Medications in US Households». *Research in social & administrative pharmacy: RSAP* 11(4): 571–78. doi:10.1016/j.sapharm.2014.10.003.
- ⁸³ Research, Center for Drug Evaluation and. 2024b. «New Drug Application (NDA)». *FDA*. <https://www.fda.gov/drugs/types-applications/new-drug-application-nda> (21 settembre 2026).
- ⁸⁴ Research, Center for Drug Evaluation and. 2026. «Medication Errors Related to CDER-Regulated Drug Products». *FDA*. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/medication-errors-related-cder-regulated-drug-products> (3 giugno 2026).
- ⁸⁵ Research, Center for Drug Evaluation and. 2020b. «Postmarketing Surveillance Programs». *FDA*. <https://www.fda.gov/drugs/surveillance-post-drug-approval-activities/postmarketing-surveillance-programs> (21 settembre 2026).
- ⁸⁶ Research, Center for Drug Evaluation and. 2024a. «FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Database». *FDA*. <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-adverse-event-reporting-system-faers-database> (21 settembre 2026).
- ⁸⁷ Research, Center for Drug Evaluation and. 2025. «Information for Outsourcing Facilities». *FDA*. <https://www.fda.gov/drugs/human-drug-compounding/information-outsourcing-facilities> (21 settembre 2026).
- ⁸⁸ Research, Center for Drug Evaluation and. 2020a. «CPG Sec. 460.100 Hospital Pharmacies - Status as Drug Manufacturer». <https://www.fda.gov/regulatory-information/search->

fda-guidance-documents/cpg-sec-460100-hospital-pharmacies-status-drug-manufacturer (3 giugno 2026).

- ⁸⁹ U.S. Food and Drug Administration. 2017. «Repackaging of Certain Human Drug Products by Pharmacies and Outsourcing Facilities». <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/repackaging-certain-human-drug-products-pharmacies-and-outsourcing-facilities>.
- ⁹⁰ Rep. Upton, Fred [R-MI-6. 2013. «H.R.3204 - 113th Congress (2013-2014): Drug Quality and Security Act». <https://www.congress.gov/bill/113th-congress/house-bill/3204> (3 giugno 2026).
- ⁹¹ «〈795〉 Pharmaceutical Compounding—Nonsterile Preparations». doi:10.31003/USPNF_M99595_06_01.
- ⁹² «〈797〉 Pharmaceutical Compounding—Sterile Preparations». doi:10.31003/USPNF_M99925_08_01.
- ⁹³ «〈800〉 Hazardous Drugs—Handling in Healthcare Settings». doi:10.31003/USPNF_M7808_07_01.
- ⁹⁴ «〈1178〉 Good Repackaging Practices». doi:10.31003/USPNF_M523_05_01.
- ⁹⁵ Mlotshwa, Sizolwenkosi, Gail J. Pruss, John L. MacArthur, Jason W. Reed, e Vicki Vance. 2016. «Developmental Defects Mediated by the P1/HC-Pro Potyviral Silencing Suppressor Are Not Due to Misregulation of AUXIN RESPONSE FACTOR 8». *Plant Physiology* 172(3): 1853–61. doi:10.1104/pp.16.01030.
- ⁹⁶ «Amazon to Acquire PillPack». 2018. *US Press Center*. <https://press.aboutamazon.com/2018/6/amazon-to-acquire-pillpack> (22 settembre 2026).
- ⁹⁷ Farr, Christina. 2019. «Amazon’s PillPack Is Battling with CVS and Walgreens over Getting Patient Prescriptions». *CNBC*. <https://www.cnbc.com/2019/08/06/amazons-pillpack-expansion-faces-resistance-from-cvs-and-walgreens.html> (4 giugno 2026).
- ⁹⁸ *Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community Code Relating to Medicinal Products for Human Use*. 2001. 311 OJ L (EP, CONSIL) <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/83/oj> (6 giugno 2026).
- ⁹⁹ *Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 Laying down Community Procedures for the Authorisation and Supervision of Medicinal Products for Human and Veterinary Use and Establishing a European Medicines Agency (Text with EEA Relevance)*. 2004. 136 OJ L <http://data.europa.eu/eli/reg/2004/726/oj> (6 giugno 2026).
- ¹⁰⁰ «Procedura di autorizzazione centralizzata». <https://www.aifa.gov.it/procedura-di-autorizzazione-centralizzata> (6 giugno 2026).

- ¹⁰¹ *Directive 2011/62/EU of the European Parliament and of the Council of 8 June 2011 Amending Directive 2001/83/EC on the Community Code Relating to Medicinal Products for Human Use, as Regards the Prevention of the Entry into the Legal Supply Chain of Falsified Medicinal Products Text with EEA Relevance*. 2011. 174 OJ L (EP, CONSIL) <http://data.europa.eu/eli/dir/2011/62/oj> (22 settembre 2026).
- ¹⁰² «EudraLex - Volume 4 - Public Health - European Commission». 2026. https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_en (7 giugno 2026).
- ¹⁰³ «COMMISSION DELEGATED REGULATION (EU) 2016/ 161 - of 2 October 2015 - Supplementing Directive 2001/ 83/ EC of the European Parliament and of the Council by Laying down Detailed Rules for the Safety Features Appearing on the Packaging of Medicinal Products for Human Use».
- ¹⁰⁴ Bekker, C. L., B. J. F. Van Den Bemt, A. C. G. Egberts, M. L. Bouvy, e H. Gardarsdottir. 2018. «Patient and Medication Factors Associated with Preventable Medication Waste and Possibilities for Redispensing». *International Journal of Clinical Pharmacy* 40(3): 704–11. doi:10.1007/s11096-018-0642-8.
- ¹⁰⁵ Bekker, Charlotte L., Helga Gardarsdottir, Antoine C. G. Egberts, Hendrik A. Molenaar, Marcel L. Bouvy, Bart J. F. Van Den Bemt, e Anke M. Hövels. 2019. «What Does It Cost to Redispense Unused Medications in the Pharmacy? A Micro-Costing Study». *BMC Health Services Research* 19(1): 243. doi:10.1186/s12913-019-4065-6.
- ¹⁰⁶ «Managing Medicines Safely in Pharmacy». 2025. *SPS - Specialist Pharmacy Service*. <https://sps.nhs.uk/articles/managing-medicines-safely-in-pharmacy/> (22 settembre 2026).
- ¹⁰⁷ Pedersen, Craig A, Philip J Schneider, Michael C Ganio, e Douglas J Scheckelhoff. 2021. «ASHP National Survey of Pharmacy Practice in Hospital Settings: Dispensing and Administration—2020». *American Journal of Health-System Pharmacy* 78(12): 1074–93. doi:10.1093/ajhp/zxab120.
- ¹⁰⁸ «LEGGE 19 agosto 2016, n. 166 - Normattiva». <https://www.normattiva.it/atto/caricaDettaglioAtto?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2016-08-30&atto.codiceRedazionale=16G00179&atto.articolo.numero=0&atto.articolo.sottoArticolo=1&atto.articolo.sottoArticolo1=0&qId=0f741fb0-d004-4615-97ef-dd21516c71a3&tabID=0.2062751745039738&title=lbl.dettaglioAtto> (9 giugno 2026).
- ¹⁰⁹ Heater, Natalie K., Sheetal Kircher, Christine Weldon, Julia Trosman, e Al Benson. 2024. «Oncologic Drug Repository Programs in the United States: A Review and Comparison». *Health Affairs Scholar* 2(3): qxae031. doi:10.1093/haschl/qxae031.
- ¹¹⁰ «DECRETO-LEGGE 18 ottobre 2012, n. 179 - Normattiva». <https://www.normattiva.it/atto/caricaDettaglioAtto?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2012-10->

19&atto.codiceRedazionale=012G0201&atto.articolo.numero=0&atto.articolo.sottoArticolo=1&atto.articolo.sottoArticolo1=0&qId=d368f91d-f4ce-41e8-88f7-97249262d709&tabID=0.07031490018015885&title=lbl.dettaglioAtto (13 giugno 2026).

¹¹¹ Francois, Olivia, Edith Hufschmid Thurnherr, Cedric Blatrie, Etienne Cousein, Ana Herranz, Farshid Sadeghipour, e Pascal Bonnabry. 2025. «Integrating Automated Dispensing Cabinets into the Medication Dispensing Process: Feedback from the Practice in European Hospitals». *European Journal of Hospital Pharmacy: Science and Practice* 32(4): 354–60. doi:10.1136/ejhpharm-2024-004195.

¹¹² «Mekasafe • RxSafe™». 2025. <https://www.mekasafe.com/rxsafe/> (23 settembre 2026).

¹¹³ «Ministero della Salute - La ricetta elettronica». <https://www.salute.gov.it/new/it/tema/ricetta-elettronica-e-cup/la-ricetta-elettronica/?> (23 settembre 2026).

¹¹⁴ «Ministero della Salute - Fascicolo sanitario elettronico. Con te, per la tua salute.» <https://www.salute.gov.it/new/it/social-network/fascicolo-sanitario-elettronico-con-te-la-tua-salute/?> (23 settembre 2026).

Ringraziamenti

Alla mia gentilissima relatrice, Prof.ssa Dorati Rossella, desidero rivolgerle un sincero ringraziamento per la disponibilità, la professionalità e la preziosa guida durante la realizzazione di questo elaborato. La ringrazio per i consigli, il sostegno e l'attenzione che mi ha dedicato durante questo percorso.

A Mamma e Papà,

Questo traguardo, prima ancora che mio, è vostro.

Siete state, da sempre, le mie ancore. Le persone che mi hanno sostenuta più di chiunque altro, che hanno creduto in me dall'inizio alla fine, anche nei momenti in cui io per prima avevo smesso di farlo. Avete visto le mie cadute, le mie paure, i miei momenti di sconforto e tutte le volte in cui ho pensato di non essere abbastanza, eppure non avete mai smesso di ricordarmi chi sono e quanto valgo.

Sono caduta tante volte lungo questo percorso, e ogni volta voi siete stati lì ad aiutarmi a rialzarmi. Senza giudicarmi, senza chiedermi di essere diversa, semplicemente standomi accanto. Avete creduto in me anche quando io non riuscivo più a farlo e, forse senza nemmeno rendervene conto, mi avete insegnato la cosa più importante: a credere in me stessa e a non arrendermi mai.

A te, mamma, devo una forza che non avrei mai immaginato di avere. Mi hai insegnato, con il tuo esempio, cosa significhi essere determinati, andare avanti, stringere i denti e trovare dentro di sé la forza per ricominciare ogni volta. Una parte della donna che sono oggi la devo a te, e spero di portare sempre con me quella forza che mi hai trasmesso.

A te, papà, devo un amore che non ha bisogno di essere sempre raccontato per essere immenso. Anche se, probabilmente, riusciamo a litigare circa 750 volte al giorno, sappiamo entrambi che dietro ogni discussione c'è un bene che non si può spiegare e che non cambierei con niente al mondo. Sei sempre stato al mio fianco, anche a modo tuo, e sapere di poterti avere accanto ha significato molto più di quanto io riesca a mettere in queste parole.

Perché dentro queste pagine ci sono anche tutti i vostri sacrifici, le vostre parole, i vostri abbracci, le vostre preoccupazioni, le vostre attese e tutte le volte in cui mi avete detto di andare avanti. C'è una parte di voi in ogni passo che mi ha portata fin qui. La laurea la dedico a voi, in primis, perché siete i genitori migliori che potessi desiderare e perché, senza di voi al mio fianco, non sarei arrivata dove sono oggi e, soprattutto, non sarei la persona che sono.

Se oggi sono qui, è anche grazie a voi.

E per questo, questo traguardo è tanto mio quanto vostro.

Grazie per aver creduto in me sempre. Grazie per avermi insegnato a non arrendermi.

Grazie per essere stati casa, anche nei momenti in cui io mi sentivo persa. Vi amo più di quanto queste parole potranno mai riuscire a raccontare.

A mia sorella Gaia,

Non è facile scrivere di noi, forse perché il nostro rapporto non è mai stato semplice da raccontare. Siamo sempre state un po' difficili da incastrare, due caratteri diversi, eppure, nonostante tutto, in qualche modo ci siamo sempre trovate.

Non siamo mai state brave a dirci quanto ci vogliamo bene. Forse ci è sempre venuto più naturale dimostrarcelo, anche senza accorgercene. Nei piccoli gesti, nelle preoccupazioni, nei momenti in cui una aveva bisogno dell'altra.

Abbiamo avuto le nostre difficoltà, i nostri silenzi, i nostri momenti in cui sembrava impossibile capirci. Ma, nonostante tutto, non ci siamo mai davvero lasciate andare. Perché alla fine, nei momenti importanti, ci siamo sempre state. Ci siamo sostenute nelle difficoltà e ci siamo cercate nei momenti belli. E credo che questo dica molto più di qualsiasi "ti voglio bene".

Oggi siamo qui, e so quanto tu sia felice di questo traguardo. Ma, guardandoti, io penso soprattutto a quanto sono felice di averti al mio fianco. Perché, in mezzo a tutte le cose che cambiano nella vita, tu sei una delle certezze che sento di avere. Sei la mia ancora fissa.

E forse è proprio questo che significa essere sorelle: non avere necessariamente un rapporto perfetto, non capirsi sempre, non dirsi tutto, ma sapere che, alla fine, ci si sarà.

E quindi oggi voglio semplicemente dirti grazie. Grazie per esserci stata, per avermi sostenuta, per avermi voluto bene anche quando non siamo riuscite a dimostrarcelo nel modo giusto. E soprattutto grazie per essere mia sorella.

Spero che, qualunque strada prenderemo nella vita, riusciremo sempre a ritrovarci. Perché io, per il resto della mia vita, voglio averti accanto. Ti voglio bene, Gaia.

A mia nonna Gabriella,

Ci sono persone che fanno parte della nostra vita e poi ci sono persone che, della nostra vita, sono una parte. Tu, nonna, sei questo per me.

Se penso a tutto il percorso che mi ha portata fin qui, non riesco a immaginare nemmeno un passo senza pensare a te. Sei la persona che mi ha cresciuta, che mi è stata accanto sempre, anche nei momenti più difficili, e che non ha mai smesso, neanche per un istante, di credere in me. Sei stata casa, presenza, certezza. Sei stata quella persona che c'era, semplicemente. E sapere di averti sempre al mio fianco è una delle fortune più grandi che la vita potesse regalarmi.

Da te ho imparato tantissimo, forse molto più di quanto riuscirò mai a spiegarti. Mi hai insegnato ad amare, a prendermi cura degli altri, ad apprezzare le piccole cose e a trovare un motivo per sorridere anche quando sarebbe stato più facile guardare soltanto ciò che non andava. Ti ho sempre vista affrontare le difficoltà con il sorriso, cercando prima di tutto di rassicurare gli altri, di essere forte per chi ti stava accanto. E forse è proprio guardando te che ho imparato che la vera forza non è non avere paura o non attraversare momenti difficili, ma riuscire comunque a trovare la luce e a regalarla agli altri.

Se oggi sono la persona che sono, una parte enorme di questo merito è tua.

Il nostro è un legame che non saprei descrivere con le parole giuste, perché alcune forme d'amore sono talmente grandi che qualsiasi frase sembra troppo piccola. So soltanto che darei la vita per te, così come so che tu la daresti per me. E non cambierei il nostro rapporto con niente al mondo.

Ricordo ancora quando, dal primo anno di università, dicevi con orgoglio che in casa c'erano ormai due dottoresse: una era la mamma e l'altra ero io. Lo dicevi quando ancora mancava tantissimo a questo momento, ma tu eri già certa che ci sarei arrivata. Hai sempre creduto in me anche quando io facevo fatica a farlo, hai festeggiato ogni piccolo passo e hai attraversato con me ogni difficoltà, sempre convinta che ce l'avrei fatta.

E poi c'erano le scommesse sui voti con lo zio e le tue preghiere prima di ogni esame, perché secondo te portavano bene. Forse avevi davvero ragione, perché, in qualche modo, eccoci qui.

Oggi finalmente mi laureo. E tra tutte le emozioni che provo, ce n'è una che per me vale più di tutte: la felicità di sapere che tu puoi vedermi arrivare fin qui.

Perché questa laurea è mia, ma una parte di questa corona è anche tua.

È tua per tutte le volte che ti sei fatta in quattro per me. È tua per tutte le volte che mi hai rassicurato. È tua per tutte le volte che hai creduto in me senza chiedermi nulla in cambio.

È tua per ogni preghiera, per ogni sorriso, per ogni parola, per ogni momento in cui mi hai ricordato che potevo farcela. E soprattutto è tua perché non mi hai mai lasciata sola.

Quindi sì, nonna, oggi sono io a laurearmi. Ma se c'è una cosa che vorrei portassi con te da questo giorno è la certezza che, in questo traguardo, ci sei anche tu. Perché senza di te non sarei arrivata qui nello stesso modo, e probabilmente non sarei nemmeno diventata la persona che sono.

E c'è una cosa che mi emoziona particolarmente: da oggi, quando mi chiamerai "dottoressa", sarà davvero così. E forse, quando lo dirai, dentro quella parola ci sarà anche tutto quello che abbiamo vissuto insieme.

Grazie nonna, per avermi cresciuta, per avermi insegnato ad amare la vita anche nelle sue giornate più difficili, per aver creduto in me sempre e, soprattutto, per essere stata il mio porto sicuro in ogni momento.

Se oggi posso guardarmi indietro ed essere fiera del cammino fatto, è anche perché so che, lungo quel cammino, tu non hai mai smesso di camminare accanto a me. Ti voglio bene.

A mio zio Fabio,

grazie per esserci sempre stato, con il tuo modo tutto tuo di esserci, discreto ma sempre presente. Grazie per aver creduto in me e nelle mie capacità, per avermi ricordato, anche nei momenti in cui facevo più fatica a crederci, che ero brava in quello che facevo e che avrei potuto farcela. Le tue parole, i tuoi incoraggiamenti e il tuo sostegno hanno significato per me molto più di quanto forse immagini.

Grazie per avermi ascoltata, per aver accolto le mie idee e le mie preoccupazioni e per avermi dato i tuoi consigli ogni volta che ne avevo bisogno. Quando ho iniziato a scrivere questa tesi sei stato tra i primi a offrirmi una mano, interessandoti a quello che stavo facendo e facendomi sentire che non dovevo affrontare tutto da sola.

E soprattutto, grazie per la tua presenza. Anche quando le parole sono poche, ho sempre sentito che c'eri, e sapere di poterti avere accanto mi ha dato una sicurezza e una serenità che porterò con me. Sono grata di averti avuto vicino in questo percorso e di poter condividere con te questo traguardo. Grazie di cuore, zio.

A mia zia Dany e zio Ale,

grazie per essere sempre stati presenti e per aver sempre creduto nelle mie potenzialità, mi avete sempre sostenuto e incoraggiato.

Nel corso degli anni ci siamo sostenuti a vicenda, condividendo momenti belli, ma anche periodi più difficili. E credo che sia proprio questo ad aver reso ancora più speciale il nostro rapporto: esserci stati l'uno per l'altra, sempre, e aver affrontato insieme ogni momento.

Grazie per il vostro sostegno, per la vostra presenza e per aver sempre creduto in me. Essere arrivata fin qui significa anche avere accanto persone come voi. Vi voglio bene.

Alle mie due cuginete Francesca e Alessia,

grazie per esserci sempre state e per essere sempre state così dolci con me. Anche se siete ancora piccole, riuscite sempre a regalarmi un sorriso e a rendere più belli anche i momenti più semplici.

Sono davvero fortunata ad avere due cuginete come voi e spero che, anche crescendo, resteremo sempre così unite e continueremo a volerci bene. Vi voglio un bene enorme.

A Giovanni,

Ci siamo conosciuti ormai nove anni fa, quando ero ancora indecisa sul da farsi della mia vita. Mi hai preso sotto alla tua ala e mi hai fatto sentire al sicuro, come fossi una figlia.

Hai sempre assecondato tutte le mie proposte pazzе, senza giudicarmi e scoraggiarmi; anzi mi sono sentita spronata e mai sola.

Mi hai sempre ascoltata e capita, e senza di te ora non sarei qui. Ti devo ringraziare per avermi fatta uscire dal guscio e spinto a inseguire i sogni che avevo dentro, senza reprimerli per paura del fuori. Non so dove sarei ora altrimenti.

Ma sono qui, ufficialmente farmacista, e ora da Dottoressa a Dottore volevo solo ringraziarti di cuore per esserci stato e per esserci sempre.

Ad Agostino,

a te che sei così diverso da me, eppure sei riuscito a capirmi come poche persone hanno saputo fare. Ci sono io che parlo anche con i muri, come mi hai sempre detto, e tu, più riservato e fatto di poche parole e tanti pensieri.

Eppure, in mezzo a queste differenze, ci siamo sempre capiti. Abbiamo imparato a sostenerci senza bisogno di troppe spiegazioni, a esserci nei momenti difficili e a non arrenderci mai, nemmeno quando sarebbe stato più semplice farlo.

Con te ho capito che non sempre servono le parole per sentirsi vicini e che alcuni legami non hanno bisogno di essere spiegati: a volte basta un silenzio o semplicemente la consapevolezza di avere qualcuno accanto. E forse è proprio questo che rende speciale il nostro rapporto: riuscire a capirci anche quando non diciamo nulla. Ci siamo sostenuti quando tutto sembrava più difficile, ci siamo ricordati a vicenda di non mollare e, anche senza dirlo, abbiamo sempre saputo di poter contare l'uno sull'altra.

Grazie per essere stato parte di questo percorso, per avermi sopportato e per esserci stato anche nei momenti in cui non sapevo di averne bisogno. Perché, nonostante tutte le nostre differenze, in qualche modo ci siamo sempre trovati. E forse è questa la cosa più bella di tutte.

A Simone,

Non ci sono parole per descrivere il nostro rapporto e nemmeno per descrivere te.

Credo sia praticamente impossibile racchiudere in poche righe tutto quello che sei stato per me in questi anni, anche perché probabilmente finiremmo per litigare pure su come scrivere questi ringraziamenti.

Siamo due persone incredibilmente simili e, allo stesso tempo, completamente diverse. Io riesco a farmi prendere dall'ansia, dai pensieri e dalle paranoie; tu, invece, hai sempre quel sorriso stampato in faccia e quella capacità irritante di trovare un lato positivo anche quando io sto vivendo il dramma della mia vita. E forse è proprio per questo che ci siamo trovati così bene.

Ti ringrazio per tutti i consigli che mi hai dato, anche se il fatto che io li abbia seguiti è un altro discorso... e forse è meglio non approfondire la qualità di questi consigli. Ti ringrazio per avermi ascoltata in ogni situazione, per aver sopportato ore e ore di ripetizioni dei miei esami, probabilmente fino all'esasperazione.

Credo che una delle cose più belle che mi hai insegnato sia proprio questa: anche quando le cose sembrano pesanti, vale sempre la pena trovare un motivo per sorridere.

Grazie per essere esattamente come sei e per essere, nel modo tutto nostro, una delle persone più importanti della mia vita.

A Beatrice e Giulia,

anche se non ci conosciamo da tanto tempo, in un attimo siete riuscite a diventare due persone davvero importanti nella mia vita. Siete state presenti, sempre, anche nei momenti in cui non era tutto semplice, e non avete mai smesso di starmi vicino.

Vi ringrazio per ogni consiglio, per ogni parola detta al momento giusto e per tutte le volte in cui mi avete aiutato ad affrontare le situazioni con un po' più di serenità. Non mi avete mai scoraggiato, anzi, avete sempre cercato di sostenermi e di farmi vedere le cose da un'altra prospettiva.

Forse non ve lo dico abbastanza, ma per me significa davvero tanto sapere di poter contare su di voi. In poco tempo siete riuscite a ritagliarvi un posto speciale nella mia vita e mi auguro con tutto il cuore che questa cosa non cambi mai.

Grazie per esserci state e per esserci ancora. Vi voglio davvero un bene dell'anima.

Ai ragazzi,

volevo semplicemente ringraziarvi per questi cinque anni condivisi insieme.

Grazie per aver reso questi anni di università ancora più speciali, più leggeri e sicuramente molto più divertenti. Insieme abbiamo condiviso tantissimo: giornate infinite, risate, momenti belli e soprattutto un sacco di ricordi che porterò con me.

Sono davvero contenta di quello che siamo riusciti a creare in questi anni: un gruppo bellissimo, fatto di persone con cui è stato bello condividere e che, in un modo o nell'altro, hanno lasciato un pezzetto di sé.

Alla fine, credo che una delle cose più belle di questi cinque anni siate proprio voi.

A Martina,

incontrarti è stata una delle cose più belle che potesse capitarmi e, guardando indietro a questi anni, non posso che essere grata per tutte le cose che abbiamo vissuto insieme.

Grazie per esserci sempre stata, nei momenti belli e soprattutto in quelli più difficili. Sei una persona speciale, sempre amorevole e affettuosa, capace di sostenere chi ami in ogni modo possibile e di esserci senza pensarci due volte, ogni volta che qualcuno ha bisogno di te. Con te ho sempre saputo di poter contare su una presenza sincera e costante.

Abbiamo condiviso tantissimi ricordi: dalle giornate più divertenti alle nostre interminabili giornate di studio, dalle mille avventure alle piccole cose che, proprio perché vissute insieme, sono diventate ricordi preziosi. Ma abbiamo condiviso anche momenti più difficili, in cui ci siamo sostenute a vicenda senza mai permettere all'altra di mollare.

Sono felice di poter vivere questo giorno così importante con te accanto e spero che questo sia solo uno dei tantissimi traguardi che avremo la fortuna di festeggiare insieme. Sono davvero fortunata ad averti nella mia vita.

A Eva,

la mia socia, la mia metà, mia sorella. Non so davvero da dove iniziare, perché per raccontare quello che sei per me forse non basterebbero queste pagine, e probabilmente non basterebbero nemmeno tutte le parole del mondo.

Ci siamo trovate, ci siamo riconosciute e, in qualche modo, ci siamo salvate a vicenda. Fin dall'inizio c'è stata tra noi una connessione difficile da spiegare, una di quelle che non hanno bisogno di troppe parole per essere comprese. Abbiamo sempre saputo che il nostro legame era qualcosa di più, qualcosa che assomigliava a quello tra due sorelle: profondo, istintivo, indissolubile.

In questi anni abbiamo condiviso una miriade di cose: risate, avventure, ricordi che porterò sempre con me, ma anche momenti difficili, paure, fragilità e giornate in cui tutto sembrava troppo. Ed è proprio nei momenti più complicati che abbiamo capito ancora di più quanto fosse forte quello che ci legava. Ci siamo sostenute nella vita e nell'università, ci siamo spronate quando ne avevamo bisogno e ci siamo ricordate a vicenda chi eravamo quando una delle due rischiava di dimenticarlo.

Non abbiamo mai avuto bisogno di mettere in dubbio quello che provavamo l'una per l'altra. C'era, semplicemente. E c'è sempre stato. Con la certezza, diventata nel tempo una promessa, che non ci saremmo mai abbandonate.

Oggi guardo indietro e mi fa stranissimo pensare a quanta strada abbiamo fatto. Siamo cresciute, cambiate, abbiamo attraversato pezzi di vita che ci hanno rese quelle che siamo oggi. E continueremo a crescere, a cambiare, a costruire le nostre vite. Ma se c'è una cosa che desidero più di tutte è che, in mezzo a tutto quello che verrà, continueremo a esserci. Sempre. Perché se penso al futuro, non riesco a immaginarlo senza sapere che, in qualche modo, ci sarai anche tu.

Grazie per essere stata casa, forza, complicità e famiglia. Grazie per ogni ricordo, per ogni risata, per ogni abbraccio e per esserci stata, sempre, anche quando non servivano parole. Non so cosa ci aspetti ancora, ma so che voglio viverlo sapendo che, qualunque cosa succeda, io e te saremo sempre noi.

Ti voglio bene, socia. E spero che questa sia solo una delle tantissime cose che avremo ancora da festeggiare insieme.