

La valutazione dei farmaci tradizionali o di uso consolidato: l'attività dell'EMA

Relatore: *Dott.ssa Marisa Delbò*

XI Corso di riconoscimento e segnalazione di reazioni avverse da
prodotti di origine naturale

Roma, 8 maggio 2017



Dichiarazione di trasparenza/interessi*

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

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

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

N.B. Per questo intervento non ricevo alcun compenso





Dott.ssa Marisa Delbò

Direttore dell'Ufficio Ispezioni e
Autorizzazioni GMP Materie Prime
dell'Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA

Via del Tritone 181, 00187 Roma

e-mail: m.delbo@aifa.gov.it

Presidente dell'HMPC
Membro del HMPC Quality
drafting group



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Disclaimer

"I attend this seminar as individual expert, and do not represent the HMPC. The views expressed here are my personal views, may not be understood or quoted as being made on behalf of the HMPC or reflecting the position of the HMPC"

"Partecipo a questo seminario come esperto e non rappresento l'HMPC. I punti di vista che illustrerò sono personali e non debbono essere intesi come espressione di posizioni dell'HMPC o dell'AIFA"

dr. Marisa Delbò

Agenzia Italiana del Farmaco

Via del Tritone 181, 00187 Roma

Tel: +39 06 5978 4386, Fax 06: +39 06 5978 4313

e-mail: m.delbo@aifa.gov.it



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Pianta
medicinale



Sostanza o
droga vegetale



Preparazione
vegetale
(estratto liquido)

Medicinale di origine
vegetale



Preparazione
vegetale (estratto
secco)

FITOTERAPICO \neq FITOFARMACO

Dal greco: φυτον = pianta + θεραπευω = curo



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

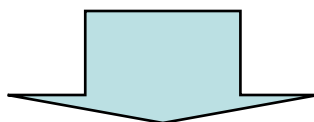
LA NORMATIVA: Direttiva 2004/24/CE

Numerosi fitoterapici tradizionali sono commercializzati negli stati membri UE

MA

non possono essere autorizzati come medicinali di impiego medico ben noto (well-established use).

Ragione principale: dati scientifici insufficienti



Direttiva specifica (2004/24/EC)

che modifica, per quanto concerne i fitoterapici tradizionali, la Direttiva 2001/83/EC



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Direttiva 2004/24/CE

Introduce strumenti specifici per i medicinali di origine vegetale (fitoterapici)

- ✓ Una procedura nazionale di registrazione semplificata per i fitoterapici tradizionali
- ✓ Uno specifico Comitato dei medicinali di origine vegetale (HMPC - Herbal Medicinal Products Committee) presso l'Agenzia Europea di medicinali (EMA)

con strumenti per aumentare l'armonizzazione del mercato e facilitare la registrazione:

monografie dell'UE ed elenco dell'UE

Vantaggi: libero commercio; salvaguardia della salute pubblica; mantenimento delle tradizioni medicinali negli Membri

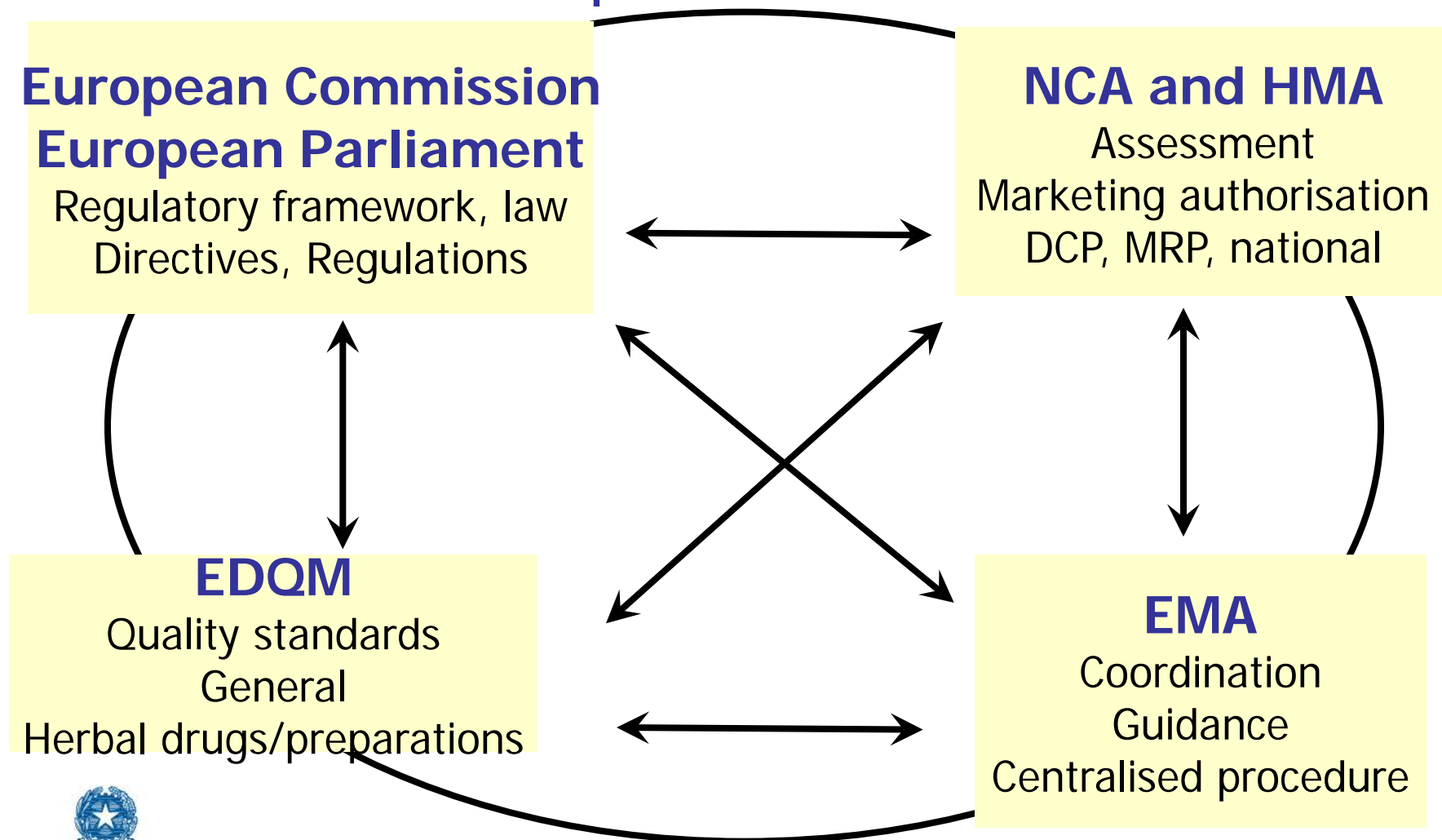


Medicinali di origine vegetale nell'Unione Europea

- Definizioni
- Quadro normativo e regolatorio
- Comitato scientifico (presso l'EMA, collegato alle istituzioni europee)
- Procedure e documenti guida
- Monografie dell'UE ed elenco dell'UE
- Linee guida sulla qualità, sicurezza ed efficacia



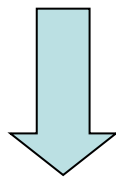
The European Network



MEDICINALI TRADIZIONALI DI ORIGINE VEGETALE o FITOTERAPICI TRADIZIONALI

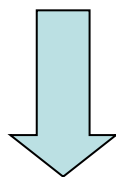
Background

- L'efficacia del medicinale è **verosimile** sulla base dell'uso e dell'esperienza da lunga data.
- La lunga tradizione d'uso del medicinale rende possibile ridurre i trials clinici.
- Anche una lunga tradizione non esclude la possibilità che ci possano essere dei problemi legati alla **sicurezza** del prodotto.



MEDICINALI TRADIZIONALI DI ORIGINE VEGETALE o FITOTERAPICI TRADIZIONALI

Background

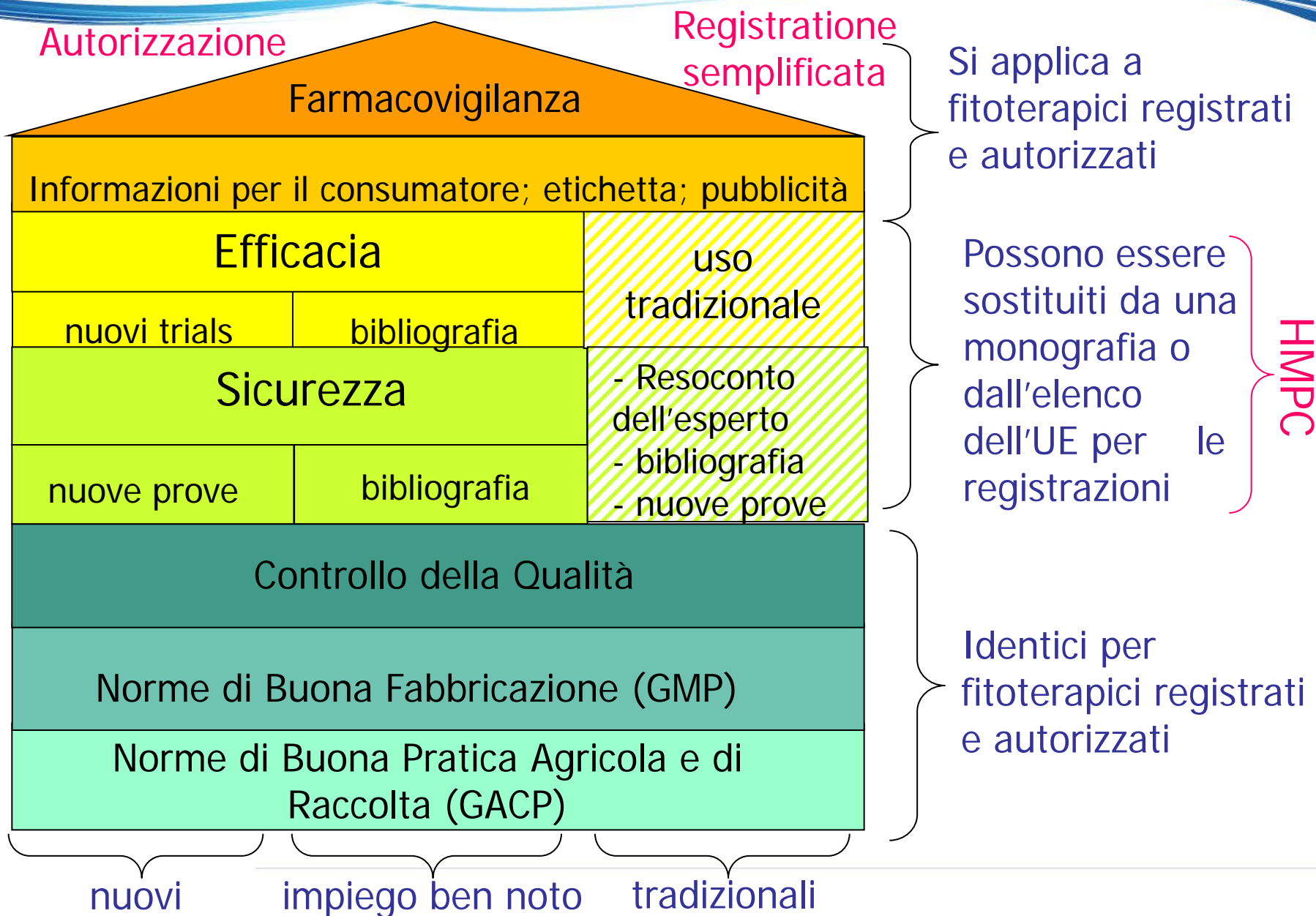


- Dati di impiego tradizionale sufficienti
 - per dimostrare di non essere nocivi nelle condizioni d'uso indicate (**sicurezza**)
 - per indicare che **effetti farmacologici o efficacia risultano verosimili** in base all'esperienza e all'impiego di lunga durata (nell'UE e nel mondo).



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

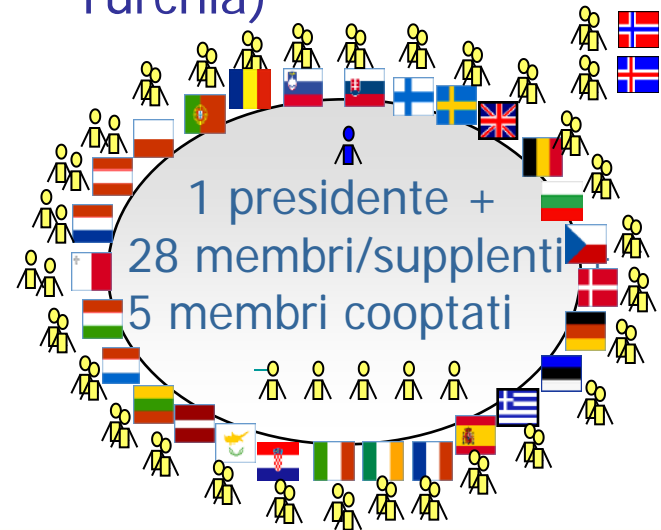


Herbal Medicinal Products Committee (HMPC)

- Presidente: Marisa Delbò
- Vice-Presidente: Emiel Van Gahlen
- 28 Stati Membri
 - 28 Membri + 28 Supplenti
- 5 Membri cooptati
 - Farmacologia clinica
 - Farmacologia sperimentale/non clinica
 - Tossicologia
 - Medicina generale di base
 - Pediatria
- Norvegia, Islanda (Stati EEA-EFTA)

Osservatori:

- Commissione Europea
 - EDQM
 - candidati EU (Albania, Bosnia Herzegovina, Kosovo, Macedonia, Montenegro, Serbia, Turchia)
- Stati EEA- EFTA: NO, IS



Mandato: 3 anni rinnovabili

HMPC Struttura di lavoro

- **HMPC Plenary meetings:** 6 meetings / anno all'EMA - Londra
- **Working Party on Community Monographs and List Entries (MLWP)**
 - 24 membri- esperti,
 - Presidente I. Chinou (EL),
 - Vice- Presidente B. Kroes (NL)
- **Quality Drafting Group (QDG)**
 - 10 membri, Presidente Linda Anderson, UK
- **Organisational Matters Drafting Group (ORGAM DG)**
 - 10 membri, Presidente Gert Laekeman, coopt. member



Compiti del HMPC

- Monografie dell'UE sulle sostanze e preparazioni vegetali per l'uso nella fabbricazione di fitoterapici di uso medico ben noto (WEU) o fitoterapici tradizionali (TU) (art. 16 nonies)
- Proposte di inclusione nell'Elenco dell'UE delle sostanze vegetali, preparazioni e loro associazioni per l'uso nei fitoterapici tradizionali (art. 16 septies)
- Pareri scientifici (inclusi referrals)
- Scientific advice
- Linee guida scientifiche
- Coordinamento
- Risposte a domande



MONOGRAFIE UFFICIALI IN EUROPA

Monografie della Farmacopea Europea e delle
Farmacopee Ufficiali degli SM

QUALITÀ

Monografie del HMPC (Unione Europea)

SICUREZZA ed EFFICACIA



Agenzia Italiana del Farmaco

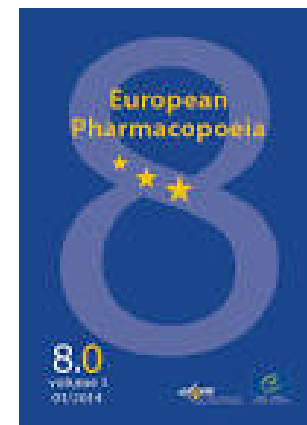
AIFA

Allegato 1 della Direttiva 2001/83/EC

- Stabilisce basi legali:

- Farmacopea europea

Le monografie della farmacopea europea sono applicabili a a tutte le sostanze, preparazioni e forme farmaceutiche che vi sono definite (monografie generali e specifiche)



- Linee guida europee

‘I richiedenti devono tener conto delle linee guida scientifiche relative alla qualità, sicurezza ed efficacia adottate dal CHMP, HMPC e dalla Commissione europea’



La qualità dei medicinali di origine vegetale



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

SICUREZZA

- La qualità dei medicinali di origine vegetale deve rispondere ai requisiti stabiliti dalla Direttiva 2001/83/CE come modificata dalla Direttiva 2003/63/CE



- La fabbricazione dei fitoterapici deve essere effettuata in ottemperanza all'allegato 7 delle EU GMP "Manufacture of Herbal Medicinal Products"

EFFICACIA



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Sfide particolari: identificazione degli ingredienti

Guideline on Quality of Herbal Medicinal Products/THMPs

Per i prodotti di origine vegetale è possibile assicurare una qualità riproducibile:

Solo se i **materiali di partenza** sono definiti **in maniera rigorosa e dettagliata**, compresa in particolare l'esatta identificazione botanica del materiale utilizzato.

Devono essere specificati:

- » Il **nome botanico** in accordo con il sistema binominale (genere, specie, varietà e autore) e la parte della pianta utilizzata.
- » Lo **stato fisico** (fresco o secco) della sostanza vegetale

Importante conoscere l'**origine geografica** e le **condizioni** in cui la sostanza vegetale è stata ottenuta



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA



Sfide particolari: identificazione degli ingredienti

Per conoscenza dell'**origine geografica** e le **condizioni** in cui la sostanza vegetale è stata ottenuta

Good Agricultural and Collection Practice
(EMA/HMPWP/31/99)

GMP

Da applicare insieme alle linee guida sulla qualità

Guideline on Quality of HMPs/THMPs

Guideline on Specifications: Test procedures and Acceptance Criteria for Herbal Substances, Herbal Preparations and Herbal Medicinal Products



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

La qualità delle sostanze e preparazioni vegetali

A seconda del grado di conoscenza della composizione in costituenti ad attività terapeutica nota si distinguono:

- **Sostanze/preparazioni vegetali standardizzate (titolate):** contengono uno o più costituenti ad attività terapeutica nota (da DICHIARARE).
- **Sostanze/preparazioni vegetali quantificate:** per le quali si conoscono alcuni costituenti attivi (marker attivi - da DICHIARARE), ma non tutti i costituenti responsabili dell'attività terapeutica.
- **Altre sostanze/preparazioni vegetali:** per le quali non si conoscono i componenti responsabili dell'attività terapeutica (definite dal metodo di preparazione e specifiche, eventuali → marker analitici).

Importante dichiarare:

- *quantità della sost/prep in rapporto* alla quantità di sost vegetale corrispondente (*sing. valore/range o DER*)
- *composizione eventuale solvente/miscela di solventi di estrazione*



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Costituenti dei medicinali di origine vegetale

Markers: costituenti o gruppi di costituenti chimicamente definiti che **hanno un interesse ai fini del controllo** (indipendentemente dal fatto che abbiano un'attività terapeutica).

Servono per calcolare la quantità di sostanza/preparazione vegetale nel fitoterapico qualora il marker sia stato determinato in maniera quantitativa nella sostanza o preparazione vegetale.

- ✓ *markers analitici* sono costituenti o gruppi di costituenti che servono solo per scopi analitici
- ✓ *markers attivi* sono costituenti o gruppi di costituenti che contribuiscono all'attività terapeutica.

Markers caratteristici: di un genere o di una famiglia di piante

Markers ubiquitari nelle piante: sono utili per la determinazione quantitativa (es. controllo lotto per lotto): es. rutina, acido clorogenico



DROGA VEGETALE
Fresca o essiccata

lavorazione

PREPARAZIONE VEGETALE

DROGA VEGETALE
sminuzzata/polverizzata

PIANTE PER TISANE

**PREPARAZIONI
PER TISANE
ISTANTANEE**

ESSUDATI LAVORATI

OLI ESSENZIALI

SUCCHI SPREMITI

TINTURE

1:10

1:5

Liquidi

ESTRATTI VEGETALI

Molli

Oleoresine

Secchi

Estratti primari

Estratti titolati

Estratti quantificati

Altri estratti

Estratti purificati



Linee guida europee - Qualità

- Generali – alcuni esempi chiave



- Impurities: **Residual solvents**
CPMP/ICH/283/95
- Quality of **water** for pharmaceutical use
CPMP/QWP/158/01 rev
- **Validation of Analytical Procedures**: Text and Methodology *CPMP/ICH/381/95 - ICH Q2 (R1)*
- **Stability testing** of existing active substances and related finished products
CPMP/QWP/122/02, rev 1

Linee guida europee - Qualità



- Medicinali di origine vegetale – linee guida chiave
 - **Quality** of Herbal Medicinal Products and THMP *CPMP/QWP/2819/00 Rev 2*
 - **Specifications**: Test procedures and acceptance criteria for herbal substances, preparations and herbal medicinal products *CPMP/QWP/2820/00 Rev 2*

Medicinali di origine vegetale altre linee guida sulla qualità

- Guideline on **Declaration** of Herbal Substances and Herbal Preparations in Herbal Medicinal Products/Traditional Herbal Medicinal Products in the SPC (EMA/HMPC/CHMP/CVMP/287539/05 Rev. 1)
- Guideline on **Good Agricultural and Collection Practice** for starting materials of Herbal Origin (EMA/HMPC/246816/05)
- Guideline on Quality of **combination** herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products (EMA/HMPC/CHMP/CVMP/287539/05 Rev. 1)
- **Questions and Answers** (Q&A) on quality of herbal medicinal products/ traditional herbal medicinal products (EMA/HMPC/41500/2010 Rev. 5)
- Glossary on **herbal teas** (EMA/HMPC/5829/2010 Rev.1)



Medicinali di origine vegetale altre linee guida sulla qualità

- Reflection paper on **Markers** used for quantitative and qualitative analysis of Herbal Medicinal Products and traditional Herbal Medicinal Products (EMA/HMPC/253629/07)
- Reflection paper on the use of **fumigants** (EMA/HMPC/125562/2006)
- Reflection paper on **level of purification of extracts** to be considered as herbal preparations (EMA/HMPC/186645/2008)
- Reflection paper on **stability testing** of herbal medicinal products and traditional herbal medicinal products (EMA/HMPC/3626/09)



Medicinali di origine vegetale altre linee guida sulla qualità

- Reflection paper on the **use of recovered/recycled solvents** in the manufacture of herbal preparations for use in herbal medicinal products / traditional herbal medicinal products (EMA/HMPC/453258/2013)
- Reflection paper on **quality of essential oils** as active substances in herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products (EMA/HMPC/84789/2013)
- Reflection paper on **microbiological aspects** of herbal medicinal products and traditional herbal medicinal products (EMA/HMPC/95714/2013)



Medicinali di origine vegetale altre linee guida sulla qualità in preparazione

- **Non-pharmacopoeial reference standards** for herbal substances, herbal preparations and herbal medicinal products / traditional herbal medicinal products (EMA/HMPC/312890/2012)



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

An Agency of the European Union



Text size: [A](#) [A](#) [A](#)

Site-wide search

GO

[Home](#)

[Find medicine](#)

[Regulatory](#)

[Special topics](#)

[Document search](#)

[News & events](#)

[Partners & networks](#)

[About us](#)

[Quick links](#)



Search for medicines

Search our database of medicines - including Human medicines, Veterinary medicines and Herbal medicines.

Quick search



Or go to the [Medicines](#) section for more options to help you find what you need.

FAQs about the Agency

Find out the answers to the most frequently asked questions about the Agency...

Latest news

[Patient safety](#)

[Veterinary alerts](#)

[New Medicines](#)

[Public Consultations](#)

27/05/2011

Report and videos available from Enpr-EMA launch

The European Medicines Agency has published the report from the third workshop on the European Network of Paediatric Research at the European Medicines Agency (Enpr-EMA). ... [Read more](#)

27/05/2011

European Medicines Agency recommends revaccination for some travellers in need of protection with Ixiaro

The European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) was informed that a specific batch of the Japanese encephalitis vaccine Ixiaro (batch JEV09L37), manufactured by Intercell AG, may be less potent than expected and may not induce a full protective immune response in vaccinees. ... [Read more](#)

23/05/2011

European Medicines Agency responds to criticism over transparency in British Medical Journal

The European Medicines Agency has responded to an article published in the British Medical Journal (BMJ) that called for more transparency by medicines regulatory authorities. ... [Read more](#)

20/05/2011

Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 16-19 May 2011

The Committee adopted positive opinions recommending the granting of marketing

Find information for...

[Patients and carers](#)



[Healthcare professionals](#)



[Animal health professionals](#)



[Business](#)



[Media professionals](#)



What's New
on the website



Careers
at the Agency



RSS news
feeds



Follow us on
twitter

EU Clinical Trials



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

[Human medicines](#)[Veterinary medicines](#)[Home](#) ▶ [Regulatory](#)

Regulation of medicines

[Email](#) [Print](#) [Help](#) [Share](#)

Human medicines



To find regulatory and procedural advice on marketing authorisations, Paediatric Investigation Plans and Orphan designations, scientific guidelines, information on advisory services (scientific advice, SME office, Innovation Task Force), inspections and fees.

Veterinary medicines



To find regulatory and procedural advice on marketing authorisations, Maximum Residue Limits (MRLs), scientific guidelines, information on advisory services (scientific advice, SME office), referrals, inspections and fees.





Overview

Research and development

Marketing authorisation

Post-authorisation

▼ **Herbal products**

EU monographs and list entries

Regulatory and scientific support

Scientific guidelines

Q&A: Herbal medicines

Procedures

▶ [Home](#) ▶ [Human regulatory](#) ▶ [Herbal products](#)

Herbal medicinal products

[Email](#) [Print](#) [Help](#) [Share](#)

The Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) issues scientific opinions on herbal substances and preparations, along with information on recommended uses and safe conditions, on behalf of the European Medicines Agency (EMA). This gives companies and national competent authorities a clear reference point when preparing or assessing an application for marketing authorisation or registration of herbal medicinal products in European Union (EU) Member States.

In this section

Bringing herbal medicinal products to market within the EU

- ▶ [Scientific guidelines](#)
- ▶ [Regulatory and scientific support](#)
 - ▶ [Questions and answers](#)

Establishing EU standards for national procedures

- ▶ [EU monographs and list entries](#)
 - ▶ [Procedures for monograph and list establishment \(including calls for scientific data and public consultations\)](#)

Related content

- ▶ [Committee on Herbal Medicinal Products \(HMPC\)](#)
- ▶ [Find herbal medicines](#)

Related EU legislation

- ▶ [Directive 2004/24/EC](#)
- ▶ [Directive 2001/83/EC](#)
- ▶ [Regulation \(EC\) No 726/2004](#)

External links

- ▶ [European Commission: herbal medicinal products](#)

Bringing herbal medicinal products to market within the EU

Companies seeking to bring herbal medicinal products to the market in EU Member States should follow the national procedures overseen by [national competent authorities](#).

There are three main regulatory pathways for bringing a herbal medicinal product to market





Overview

Research and development

Marketing authorisation

Post-authorisation

▼ **Herbal products**

EU monographs and list entries

Regulatory and scientific support

▶ Scientific guidelines

Q&A: Herbal medicines

Procedures

▶ Home ▶ Human regulatory ▶ Herbal products ▶ Scientific guidelines

Multidisciplinary: herbal medicinal products

Email Print Help Share

The European Medicines Agency's scientific guidelines on herbal medicinal products help medicine developers prepare marketing-authorisation applications for human and veterinary medicines.

Use the links below to find guidelines that are specifically related to [herbal medicinal products](#):

- ▶ Quality
- ▶ Non-clinical
- ▶ Clinical
- ▶ Safety of herbal substances/products

If you have comments on a document which is open for consultation, use the [form for submission of comments on scientific guidelines](#).

For a complete list of scientific guidelines currently open for consultation, see [Public consultations](#).

Related content

- ▶ [Herbal medicinal products](#)
- ▶ [Herbal medicines: regulatory guidance](#)
- ▶ [Committee on Herbal Medicinal Products \(HMPC\)](#)

Quality

Guidelines

- ▶ [Declaration of herbal substances and herbal preparations in herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products](#)



La sicurezza dei medicinali di origine vegetale



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

SICUREZZA: Documentazione non-clinica:

(CTD, modulo 4)

- Risultati delle **prove precliniche** tossicologiche e farmacologiche
(art. 8.3 (i) Dir.2001/83) (art. 8.3 (l)2 D.L.vo 219/06)

Fitoterapici di **impiego medico ben noto** nella UE da almeno 10 anni: bibliografia a dimostrazione livello accettabile di sicurezza (o monografia dell'UE)
(art. 10 bis Dir.2001/83) (art. 11 D.L.vo 219/06)

Ricerche non-cliniche **normalmente** non richieste quando vi è un'esperienza clinica sufficiente per stabilire la sicurezza e l'efficacia clinica



Medicinali Tradizionali di origine vegetale

- **Sicurezza:** i dati non sono necessari quando le informazioni sull'uso tradizionale provano che il prodotto non è nocivo nelle condizioni di impiego

Rassegna bibliografia sui dati di sicurezza + relazione dell'esperto

→ Autorità nazionali competenti possono richiedere dati di sicurezza aggiuntivi

- Rassegna bibliografica dei dati di sicurezza può essere sostituita da "Monografia dell'UE"

o

- Riferimento a "Elenco dell'UE" → non sono richiesti ulteriori dati



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

La sfida: testare le preparazioni vegetali

I FITOTERAPICI \neq MEDICINALI MONOCOMPOSTI

1. **Miscele complesse** di numerose piccole molecole e macromolecole
 - Numerose classi chimiche
 - Solo una piccola parte identificata chimicamente
 - Problemi analitici
2. **Variabilità**
 - nella composizione (geografia, stagione, varietà botanica, ecc.)
 - nelle formulazioni e nei dosaggi raccomandati



La sfida: testare le preparazioni vegetali

3. ADME in gran parte sconosciuti

- glucosidi rispetto ad agliconi
- Attivazione di fase II?

3. Solubilità

- Prodotti del metabolismo primario, elevato intervallo di polarità, eccipienti

4. Una pianta – molte preparazioni



Miscele complesse – implicazioni

1. **Interazioni** tra i costituenti?
2. **Interferenza** della matrice e/o della sostanza attiva con il sistema di prova?
3. **Concentrazione** di prova delle singole specie molecolari relativamente **bassa**



Principali linee guida non-cliniche HMPC

- Guideline on **Non-Clinical Documentation** for Herbal Medicinal Products in Applications for Marketing Authorisation (Bibliographical and Mixed Applications) and in Applications for Simplified Registration (EMA/HMPC/32116/05)
- Guideline on the assessment of **genotoxicity** of herbal substances/preparations (EMA/HMPC/107079/07)
- Guideline on **Selection of test materials for genotoxicity** testing for Traditional Herbal Medicinal Products/Herbal Medicinal Products (EMA/HMPC/67644/2009)

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



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Aspetti generali

Valutazione della “sicurezza” di fitoterapici WEU o TU

- Valutazione basata su una chiara **definizione della sostanza/preparazione vegetale**.
- **Ricerca di letteratura scientifica completa**, comprendente manuali e monografie (ESCOP, WHO) specifiche per fitoterapia e medicine tradizionali di origine vegetale, nonché ricerche nelle banche dati.
- **Valutazione di credibilità** degli studi non-clinici condotti non in conformità agli standard attuali (es. **GLP**).
- **Uso da lunga data** e/o **uso negli alimenti** può confermare il profilo di sicurezza in molte preparazioni vegetali contenute nei fitoterapici
 - **Approccio minimalistico delle prove**
 - **Limiti trattati nelle Linee guida internazionali (ICH, OECD)**



Aspetti generali

Valutazione della “sicurezza” di fitoterapici WEU o TU

Deve essere valutata

- Farmacologia primaria/secondaria
- Sicurezza farmacologica / interazioni farmacodinamiche
- Farmacocinetica (comprese interazioni)
- Tossicità per dose singola/dose ripetuta
- Genotossicità/carcinogenicità
- Tossicità riproduttiva e dello sviluppo
- Altri studi di tossicità, quali: tolleranza locale, immunotossicità



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Guideline on Non-Clinical Documentation (EMA/HMPC/32116/05)

Non necessari

- Tossicità per dose singola/dose ripetuta
- Tolleranza locale, immunotossicità
 - Se vi è una esperienza nell'uomo sufficiente e ben documentata
- Prove farmacologiche e farmacocinetiche (compresa sicurezza farmacologica)
 - Se non ci sono ragioni per aspettarsi un rischio specifico

Da discutere

- Interazioni farmacocinetiche **potenziali** tra sostanza/preparazione vegetale e altri medicinali
 - **Resoconto dell'esperto** deve affrontare questi aspetti e fornire giustificazione dell'uso sicuro della preparazione in assenza di tali prove (**esperienza medica documentata**)



Guideline on Non-Clinical Documentation (EMA/HMPC/32116/05)

- Esperienza documentata raccolta durante l'uso medico di lunga data è la base principale della valutazione non clinica dei fitoterapici (WEU e TU)
- Attenzione particolare per **effetti difficili o impossibile da rilevare clinicamente:**

tossicità riproduttiva

genotossicità

carcinogenicità



Perché i test di genotossicità per i fitoterapici tradizionali o WEU?

- Pro

- Osservazioni di farmacovigilanza o uso documentato di lunga data **non** possono essere usati come **evidenza di assenza di rischio genotossico**
- Composizione completa dei fitoterapici è difficile da definire: **costituenti ignoti, pericoli "nascosti"**

- Contro

- Fitoterapici sono sostanze naturali: **esposizione attraverso gli alimenti e altre sorgenti ambientali**
- Hanno indicazioni d'uso in disturbi di salute (malattie) minori relativamente **di breve durata**, ad es. uso soprattutto sporadico e/o intermittente

→ **contributo dei fitoterapici a esposizione generale può non essere rilevante**



Genotossicità

- Spesso dati di genotossicità disponibili per le vecchie sostanze vegetali inadeguati.
- **Ripetizione** degli studi → Quando risultati non sono chiari e vi è motivo di sospetto (es. genotossicità di una preparazione o di un costituente o una specifica classe chimica – sostanze come safrolo particolari della struttura chimica)
- **Estrapolazioni** da giustificare rispetto alla struttura
- **Approccio minimalistico** degli studi di genotossicità con batteria di test *in vitro*
- Qualora risultati positivi → chiarire con test appropriati, soprattutto *in vivo*.
- Sostanze che inducono danno nelle cellule animali sono sospetti mutageni delle cellule umane (possibili implicazioni per cancerogenicità)



Guideline on the assessment of genotoxicity of herbal substances/preparations (EMA/HMPC/107079/2007)

- Valutazione potenziale genotossico
- Se dati disponibili insufficienti (vecchie sostanze) → test *in vitro*
- Valutazione iniziale genotossicità: test di mutazione inversa (AMES-test) (batteria test: differenti ceppi batterici; attivazione metabolica)



risultati positivi *in-vitro* ↴

se effetto genotossico non attribuibile
a specifico costituente (es. quercetina) ↴

→ ulteriori test *in-vitro*, es. mouse lymphoma cell assay

→ studi *in-vivo* se necessario



Carcinogenicità

Linea guida HMPC

- **Assenza sospetto** di potenziale cancerogeno: non necessari studi specifici
- **Durata del trattamento** proposta
- Anche un sospetto non richiede studio di carcinogenesi → devono essere chiarite le ragioni di un possibile effetto cancerogeno

Risk Assessment



- sospetto basato su studi di genotossicità:
possibile chiarimento con ulteriori studi di genotossicità (generalmente in-vivo)?
- sospetto basato su possibile meccanismo epigenetico?
- qualità e quantità dei dati scientifici (non-clinici, clinici, epidemiologici, post-marketing, ecc.) **sufficiente**:
 - » per escludere il sospetto (**destinazione d'uso**)?
 - » per valutazione beneficio-rischio favorevole (**beneficio atteso dal fitoterapico**)?

Tossicità riproduttiva

Linea guida HMPC



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

- Studi di fertilità generalmente non necessari
- Valutazione del potenziale effetto tossico sulla riproduzione rispetto allo sviluppo embrio-fetale e peri- e post-natale (completa e approfondita ricerca bibliografica)
- Test di tossicità riproduttiva negli animali non necessari se:



- disponibili adeguati dati da studi epidemiologici o post-marketing in donne in gravidanza e neonati
- uso non destinato a donne in età riproduttiva
- Assenza di segnali di tossicità riproduttiva
+ prodotto non destinato all'uso in gravidanza e allattamento



Altri aspetti da indagare

- Epatotossicità
- Tolleranza locale
- Interazioni

Reflection papers sulla sicurezza

- Reflection Paper on the risks associated with **furocoumarins** contained in preparations of *Angelica archangelica* L. (EMA/HMPC/317913/06).
- Reflection paper on **Polycyclic Aromatic Hydrocarbons** in herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products (EMA/HMPC/300551/2015)

In collaborazione con il PDCO

- 'Reflection Paper on **ethanol** content in herbal medicinal products and traditional herbal medicinal products' (EMA/502787/2008)



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Public statements sulla sicurezza

- Public Statement on CPMP
List of Herbal Drugs with
serious risks dated 1992
(EMA/HMPC/246736/05)
- Environmental risk assessment
of herbal medicinal products
(EMA/HMPC/121934/2010)



Public statements su fitoterapici particolari

- Public Statement on the risks associated with the use of herbal products containing **Aristolochia species** (EMA/HMPC/138381/05)
- Public Statement on **Chamomilla** containing herbal medicinal products (EMA/HMPC/138309/05)
- Public Statement on the allergenic potency of herbal medicinal products containing **soya or peanut protein** (EMA/HMPC/138139/05)
- Public Statement on **Capsicum / capsaicin** containing herbal medicinal products (EMA/HMPC/138379/05)
- EMA Public Statement on herbal medicinal products containing **Cimicifugae racemosae rhizoma** (Black cohosh, root) - Serious hepatic reactions (EMA/269259/06)
 - Assessment of case reports connected to herbal medicinal products containing **Cimicifugae racemosae rhizoma** (Black cohosh, root) (EMA/HMPC/269258/06 Rev 1)



Public statements su fitoterapici contenenti sostanze particolari

- Public Statement on the use of herbal medicinal products containing **asarone** (EMA/HMPC/139215/05)
- Public Statement on the use of herbal medicinal products containing **pulegone and menthofuran** (EMA/HMPC/138386/05)
- Public Statement on the use of herbal medicinal products containing **estragole** (EMA/HMPC/137212/05)
- Public Statement on the use of herbal medicinal products containing **methyleugenol** (EMA/HMPC/138363/05)
- Use of herbal medicinal products containing **thujone** (EMA/HMPC/732886/2010)

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

Public statements su fitoterapici contenenti alcaloidi pirrolizidinici

- Public Statement on the use of herbal medicinal products containing toxic, **unsaturated pyrrolizidine alkaloids** (PAs)
(EMA/HMPC/893108/2011)
- Public statement **on contamination** of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products with pyrrolizidine alkaloids

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

L'efficacia dei medicinali di origine vegetale



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Requisiti del dossier: EFFICACIA

(CTD, modulo 5)

- Risultati delle sperimentazioni cliniche (art. 8.3(i) Dir.2001/83) (art. 8.3 D.L.vo 219/06)

Fitoterapici di uso medico ben noto nella UE da almeno 10 anni (adeguata bibliografia a dimostrazione di riconosciuta efficacia o monografia dell'UE) (artt. 10 bis e 16 e nonies 3. Dir.2001/83) (art. 11 D.L.vo 219/06)

Fitoterapici tradizionali effetti farmacologici o efficacia verosimili sulla base dell'impiego medico di lunga data.



Impiego medico ben noto

Fattori da tenere in considerazione:

- Periodo di tempo da cui la sostanza è stata utilizzata (>10 anni in EU)
- aspetti quantitativi dell'impiego della sostanza
- Grado di interesse scientifico nell'uso della sostanza
- Coerenza delle valutazioni scientifiche → → letteratura scientifica pubblicata



Impiego medico ben noto

Guideline on the assessment of clinical safety and efficacy
(EMA/HMPC/104613/05)

- **Revisione sistematica** di tutti i dati clinici
- Dimostrazione che i dati clinici riguardano **un numero sufficiente di pazienti**
- In generale, per sostanzare, l'efficacia è richiesto **almeno uno studio clinico controllato** di buona qualità (clinical trial, studio post-marketing, studio epidemiologico)



Come documentare l'uso tradizionale?

Un uso ben documentato, coerente e di lungo periodo
(30/15 anni)

- Estratti da archivi delle Autorità nazionali competenti (autorizzazioni/registrazioni)
- Informazioni da manuali di medicina/farmacia/farmacologia, ecc.
- Resoconti di comitati ufficiali di esperti, es. OMS o comitati nazionali di esperti
- Monografie di farmacopee
- Documentazione relativa al prodotto:
 - studi post-marketing,
 - foglietti illustrativi,
 - cataloghi di vendita,
 - statistiche di vendita, ecc.

Indicazioni terapeutiche per Fitoterapici tradizionali

- Devono definire la malattia o il disturbo bersaglio
- Disturbi lievi o sintomi a carattere benigno e auto-limitante
- Solo indicazioni adeguate all'uso senza la supervisione del medico
- Importante valutare se:
 - Sintomi facilmente riconoscibili/diagnosticabili da un profano
 - consulto ritardato con il medico a seguito del tentativo di automedicazione → rischio per il paziente



Aree terapeutiche tipiche per i Fitoterapici tradizionali

Nei casi in cui OTC può essere accettabile:

- Tosse e raffreddore
- Stress mentale e disturbi dell'umore
- Disturbi gastrointestinali
- Disturbi del tratto urinario/ginecologici
- Dolore e infiammazione
- Disturbi del sonno
- Disturbi cutanei/ferite lievi
- Disturbi del cavo orale e della gola
- Fatica e debolezza
- Disturbi della circolazione venosa
- Perdita dell'appetito
- Costipazione
- Fastidio oculare



Aree terapeutiche NON POSSIBILI per i Fitoterapici tradizionali

Esempi:

- Malattie cardiovascolari, quali
 - Ipertensione, infarto, angina pectoris
- Diabete
- Malattie infiammatorie intestinali
- Cancro
- Schizofrenia o altre malattie mentali
- Malattie infettive gravi, quali
 - HIV, AIDS, TBC, influenza, polmonite, malaria



MONOGRAFIE del HMPC (UNIONE EUROPEA)

Preparate da MLWP – adottate da HMPC

Rappresentano l'opinione del HMPC su sostanze e preparazioni vegetali

- a) con impiego medico ben noto art. 11 D.L.vo 219/06 (WEU): 10 anni nell'UE, S&E basata sulla letteratura scientifica
- b) di impiego tradizionale (TU): 30 anni / 15 nell'EU dimostrando 'effetti farmacologici & efficacia verosimili'

Costituiscono la base bibliografica per le autorizzazioni WEU e le registrazioni semplificate (TU)

Nell'adottare le proprie decisioni le Autorità regolatorie competenti (AIFA) tengono conto delle valutazioni del Comitato e delle monografie dell'UE.



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Elenco dell'Unione Europea

Preparato MLWP/HMPC – adottato dalla Commissione

- Solo per sostanze vegetali utilizzate nei THMP
- Uso tradizionale: 30 anni / 15 nell'EU dimostrando
'effetti farmacologici & efficacia verosimili'

Costituisce la base per la registrazione semplificata

- *Vincolante - Non sono richiesti dati sull'impiego tradizionale e di sicurezza per voci comprese nell'elenco.*
- *L'Autorità competente non può rifiutare la domanda*
 - Perché il prodotto è nocivo
 - Per mancanza di verosimiglianza/ per impiego tradizionale insufficiente



Il ruolo dell'elenco dell'Unione Europea

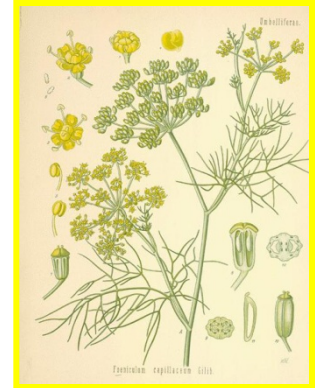
Se il prodotto contiene come sostanza attiva:

- Finocchio amaro, frutto essiccato e sminuzzato o
- Finocchio dolce, frutto essiccato e sminuzzato

Per la preparazione di un infuso

E l'indicazione è:

- a) Medicinale tradizionale di origine vegetale o fitoterapico tradizionale per il trattamento sintomatico di disturbi gastrointestinali riferibili a spasmi di lieve intensità, tra cui meteorismo e flatulenza.
- b) Medicinale tradizionale di origine vegetale o fitoterapico tradizionale per il trattamento sintomatico degli spasmi di lieve intensità associati al ciclo mestruale.
- c) Medicinale tradizionale di origine vegetale o fitoterapico tradizionale utilizzato come espettorante in caso di tosse associata al raffreddore.

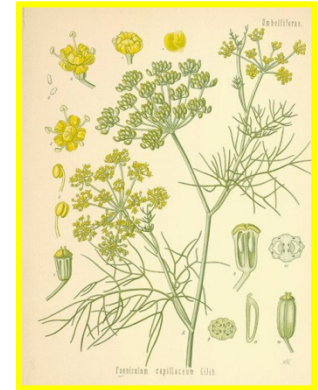


Il ruolo dell'elenco dell'Unione Europea

Monografie della Farmacopea Europea

- Finocchio dolce
- Finocchio amaro

Sostituiscono la parte relativa alle specifiche di qualità



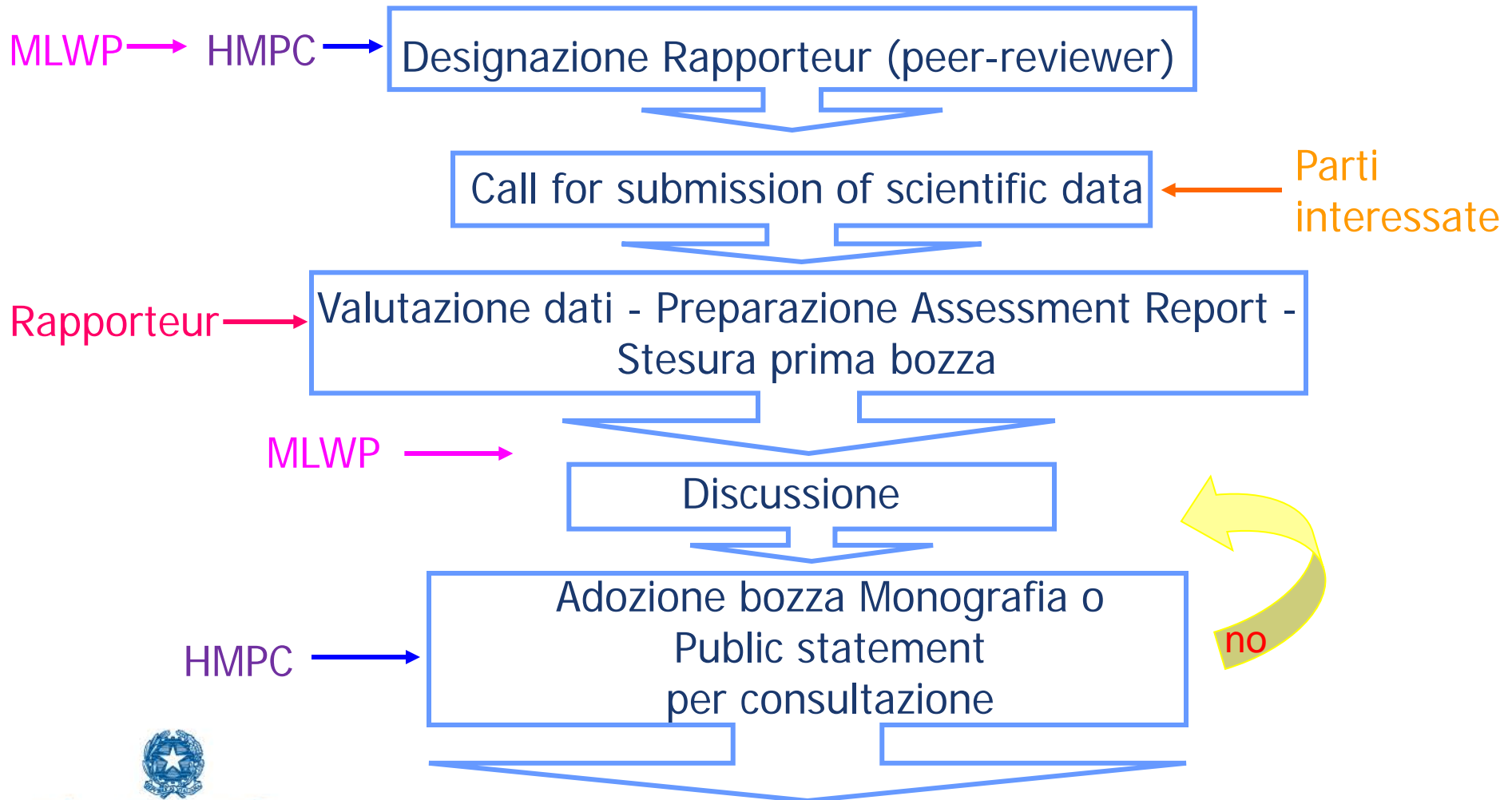
Voci dell'elenco

- *Foeniculi dulcis* fructus (EMEA/HMPC/428963/06)
- *Foeniculi amari* fructus (EMEA/HMPC/428817/06)

Sostituiscono la documentazione relativa alla sicurezza e all'impiego tradizionale/efficacia



Stadi di sviluppo di una monografia



Stadi di sviluppo di una monografia



Monografie del HMPC (Unione Europea) Opinioni divergenti

- Basi legali
- Preparazioni vegetali
- Indicazioni
- Popolazione bersaglio
- Profilo di sicurezza
- Verosimiglianza delle azioni farmacologiche e dell'efficacia
- Rapporto rischio - beneficio



Coinvolgimento delle Parti Interessate

Risposta alle calls for submission of scientific data

Commenti sulle bozze di monografia durante la fase
di pubblica consultazione

Presentazione di proposte per nuove monografie

Publicazione sul sito internet EMA
www.ema.europa.eu

Monografie dell'unione europea sulle piante

HMPC opinion sulle monografie

Assessment report a supporto della monografia

List of references

Overview of comments

Summary for the public
(in tutte le lingue ufficiali della UE)



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

An Agency of the European Union



Text size: [A](#) [A](#) [A](#)

Site-wide search

GO

[Home](#)

[Find medicine](#)

[Regulatory](#)

[Special topics](#)

[Document search](#)

[News & events](#)

[Partners & networks](#)

[About us](#)

[Quick links](#)



Search for medicines

Search our database of medicines - including Human medicines, Veterinary medicines and Herbal medicines.

Quick search



Or go to the [Medicines](#) section for more options to help you find what you need.

FAQs about the Agency

Find out the answers to the most frequently asked questions about the Agency...

Latest news

[Patient safety](#)

[Veterinary alerts](#)

[New Medicines](#)

[Public Consultations](#)

27/05/2011

Report and videos available from Enpr-EMA launch

The European Medicines Agency has published the report from the third workshop on the European Network of Paediatric Research at the European Medicines Agency (Enpr-EMA). ... [Read more](#)

27/05/2011

European Medicines Agency recommends revaccination for some travellers in need of protection with Ixiaro

The European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) was informed that a specific batch of the Japanese encephalitis vaccine Ixiaro (batch JEV09L37), manufactured by Intercell AG, may be less potent than expected and may not induce a full protective immune response in vaccinees. ... [Read more](#)

23/05/2011

European Medicines Agency responds to criticism over transparency in British Medical Journal

The European Medicines Agency has responded to an article published in the British Medical Journal (BMJ) that called for more transparency by medicines regulatory authorities. ... [Read more](#)

20/05/2011

Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 16-19 May 2011

The Committee adopted positive opinions recommending the granting of marketing

Find information for...

[Patients and carers](#)



[Healthcare professionals](#)



[Animal health professionals](#)



[Business](#)



[Media professionals](#)



What's New
on the website



Careers
at the Agency



RSS news
feeds



Follow us on
twitter

EU Clinical Trials



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH



Text size: [A](#) [A](#) [A](#)

Site-wide search

GO ▶

Follow us: [Twitter](#) [RSS](#)

[Home](#) [Find medicine](#) [Regulatory](#) [Special topics](#) [Document search](#) [News & events](#) [Partners & networks](#) [About us](#)

Quick links



Human medicines

Veterinary medicines

Herbal medicines for human use

▶ [Home](#) ▶ [Find medicine](#)

Medicines

[Email](#) [Print](#) [Help](#) [Share](#)

What are you looking for?



Human medicines



Veterinary medicines



Herbal medicines for human use

Or search across all medicine types

Quick search

SUBMIT ▶





EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

An Agency of the European Union



Text size: [A](#) [A](#) [A](#)

Site-wide search

GO ▶

Home

Find medicine

Regulatory

Special topics

Document search

News & events

Partners & networks

About us

Quick links



Human medicines

Veterinary medicines

▶ Herbal medicines for human use

▶ Home ▶ Find medicine ▶ Herbal medicines for human use

Herbal medicines for human use

[Email](#) [Print](#) [Help](#) [Share](#)

This search allows you to find **herbal substances** that are designated for assessment by the European Medicines Agency's [Committee on Herbal Medicinal Products \(HMPC\)](#). Each substance will be at a different stage of assessment and various documents will be associated with the substance depending on where it is in the assessment process. The HMPC conclusions on the herbal substance at the end of the assessment process can be found in the final [Community Herbal Monograph](#) and may also be found in [Community list entry](#).

Status type

R: Rapporteur assigned
C: ongoing call for scientific data
D: Draft under discussion
P: Draft published
PF: Assessment close to finalisation (pre-final)
F: Final opinion adopted

Browse A-Z

Keyword search

Browse by use

Browse by status

Browse for herbal medicines by the first letter of the Latin genus:

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P
Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	View all					

[Home](#) | [Find medicine](#) | [Regulatory](#) | [Special topics](#) | [Document search](#) | [News & events](#) | [Partners & networks](#) | [About us](#) | [Site Map](#)



Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA



Human medicines

Veterinary medicines

Herbal medicines for human use

Home > Find medicine > Herbal medicines for human use

Herbal medicines for human use

Email Print Help Share

This search allows you to find **herbal substances** that are designated for assessment by the European Medicines Agency's Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Each substance will be at a different stage of assessment and various documents will be associated with the substance depending on where it is in the assessment process. The HMPC conclusions on the herbal substance at the end of the assessment process can be found in the final Community Herbal Monograph and may also be found in Community list entry.

Status type

R: Rapporteur assigned
C: ongoing call for scientific data
D: Draft under discussion
P: Draft published
PF: Assessment close to finalisation (pre-final)
F: Final opinion adopted

Browse A-Z

Keyword search

Browse by use

Browse by status

Browse the database based on therapeutic area:

[Home/](#)

- [Loss of appetite](#)
- [Mouth and throat disorders](#)
- [Sleep disorders & temporary insomnia](#)
- [Pain and inflammation](#)
- [Skin disorders & minor wounds](#)
- [Eye discomfort](#)
- [Fatigue & weakness](#)
- [Urinary tract and gynaecology disorder](#)
- [Cough and cold](#)
- [Venous circulatory disorders](#)
- [Constipation](#)
- [Mental stress & mood disorders](#)
- [Gastrointestinal disorders](#)





EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

An Agency of the European Union



Text size: [A](#) [A](#) [A](#)

Site-wide search

GO

Home

Find medicine

Regulatory

Special topics

Document search

News & events

Partners & networks

About us

Quick links



Human medicines

Veterinary medicines

Herbal medicines for human use

Home > Find medicine > Herbal medicines for human use

Herbal medicines for human use

Email Print Help Share

This search allows you to find **herbal substances** that are designated for assessment by the European Medicines Agency's [Committee on Herbal Medicinal Products \(HMPC\)](#). Each substance will be at a different stage of assessment and various documents will be associated with the substance depending on where it is in the assessment process. The HMPC conclusions on the herbal substance at the end of the assessment process can be found in the final [Community Herbal Monograph](#) and may also be found in [Community list entry](#).

Status type

R: Rapporteur assigned
C: ongoing call for scientific data
D: Draft under discussion
P: Draft published
PF: Assessment close to finalisation (pre-final)
F: Final opinion adopted

Browse A-Z

Keyword search

Browse by use

Browse by status

Browse by status:

- ☐ Rapporteur assigned
- ☐ Ongoing call for scientific data
- ☐ Draft under discussion
- ☐ Draft published
- ☐ Assessment close to finalisation (pre-final)
- ☒ Final positive opinion adopted
- ☐ Proposed for assessment

SUBMIT



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Latin name of the genus	Latin name of herbal substance	Botanical name of plant	English common name of herbal substance	Status
Achillea	Millefolii herba	Achillea millefolium L.	Yarrow	F
Achillea	Millefolii flos	Achillea millefolium L.	Yarrow Flower	F
Aesculus	Hippocastani semen	Aesculus hippocastanum L.	Horse-Chestnut Seed	F
Aloe	Aloe bardadensis / Aloe capensis	Aloe barbadensis Miller / Aloe ferox Miller	Aloes	F
Althaea	Althaeae radix	Althaea officinalis L.	Marshmallow Root	F
Arctium	Arctii radix	Arctium lappa L.	Burdock Root	F
Arctostaphylos	Uvae ursi folium	Arctostaphylos uva-ursi (L.) Spreng.	Bearberry Leaf	F
Artemisia	Absinthii herba	Artemisia absinthium L.	Wormwood	F
Avena	Avenae herba	Avena sativa L.	Oat Herb	F
Avena	Avenae fructus	Avena sativa L.	Oat Fruit	F
Betula	Betulae folium	Betula pendula Roth / Betula pubescens Ehrh.	Birch Leaf	F
Calendula	Calendulae flos	Calendula officinalis L.	Calendula Flower	F
Capsella	Bursae pastoris herba	Capsella bursa-pastoris (L.) Medikus	Shepherds Purse	F
Cassia	Sennae folium	Cassia senna L.; Cassia angustifolia Vahl	Senna Leaf	F
Cassia	Sennae fructus	Cassia senna L.; Cassia angustifolia Vahl	Senna Pods	F
Centaurium	Centaurii herba	Centaurium erythraea Rafn.	Centaury	F
Chelidonium	Chelidonii herba	Chelidonium majus L.	Greater Celandine	F
Cimicifuga	Cimicifugae rhizoma	Cimicifuga racemosa (L.) Nutt.	Black Cohosh	F
Cinnamomum	Cinnamomi cortex	Cinnamomum veri J. S. Presl (Cinnamomum zeylancium Nees)	Cinnamon	F
Cinnamomum	Cinnamomi corticis aetheroleum	Cinnamomum verum J. S. Presl (Cinnamomum zeylanicum Nees)	Cinnamon Bark Oil	F
Commiphora	Myrrha	Commiphora molmol Engler	Myrrh	F
Curcuma	Curcumae longae rhizoma	Curcuma longa L.	Turmeric	F





EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

An Agency of the European Union



Text size: [A](#) [A](#) [A](#)

Site-wide search

GO

Home

Find medicine

Regulation

European Medicines Agency logo with link to homepage

News & events

Partners & networks

About us

Quick links



Human medicines

Veterinary medicines

Herbal medicines for human use

Home Find medicine Herbal medicines for human use

Foeniculum

Email Print Help Share

About

Key facts

Consultation

All documents

« Previous tab

Key documents

Name	Language	First published	Last updated
 Final community herbal monograph on Foeniculum vulgare Miller subsp. vulgare var. vulgare, fructus	(English only)	06/08/2007	
 Opinion of the Committee on Herbal Medicinal Products on a community herbal monograph on Foeniculum vulgare Miller subsp. vulgare var. vulgare, fructus	(English only)	05/07/2007	
 List of references supporting the assessment report on: Foeniculum vulgare Miller subsp. vulgare var. vulgare Foeniculum vulgare Miller subsp. vulgare var. dulce	(English only)	20/02/2008	
 Assessment report on Foeniculum vulgare Miller	(English only)	20/02/2008	

Additional information

- Read more about the Agency's role in herbal medicinal products
- Read more about Community Monographs
- Read more about Community list entries
- Read more about submission of data
- Read more about Public Consultations
- Read more about the Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC)



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

COMMUNITY HERBAL MONOGRAPH ON *AESCULUS HIPPOCASTANUM* L., SEMEN

evidence-based
Well-established
use

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

To be specified for the individual finished product.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION¹

Well-established use

With regard to the marketing authorisation application of Article 10(a) of Directive 2001/83/EC as amended

Aesculus hippocastanum L., semen (horse chestnut seed)

1) Herbal substance
Not applicable

2) Herbal preparations

Dry extracts² (40-80% (v/v) ethanol) standardised to contain 16-28% triterpene glycosides, calculated as aescin (photometric method).

Traditional use

With regard to the registration application of Article 16d(1) of Directive 2001/83/EC as amended

Aesculus hippocastanum L., semen (horse chestnut seed)

1) Herbal substance
Not applicable

2) Herbal preparations

- Dry extract (ethanol 25-50% v/v) in a strength corresponding to ca 1% aescin in an ointment/gel base
- Tincture (1:5; extraction solvent: 50% ethanol (v/v)), 20% in an ointment/gel base

3. PHARMACEUTICAL FORM

Well-established use

Herbal preparations in modified or immediate release dosage forms for oral use.

The pharmaceutical form should be described by the European Pharmacopoeia full standard term.

Traditional use

Herbal preparations in semi-solid dosage forms for cutaneous use.

The pharmaceutical form should be described by the European Pharmacopoeia full standard term.

plausible
traditional use



Contenuto delle monografie del HMPC (Unione Europea)

Informazioni su

- Composizione quali-quantitativa (definizione)
- Forme farmaceutiche
- Indicazioni terapeutiche
- Posologia e metodo di somministrazione
- Controindicazioni
- Avvertenze speciali e precauzioni d'uso
- Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione
- Fertilità, gravidanza e allattamento



Contenuto delle monografie del HMPC (Unione Europea)

Informazioni su

- Effetti sulla capacità di guida o di utilizzo di macchinari
- Effetti indesiderati
- Sovradosaggio
- Proprietà farmacologiche
- Proprietà farmacodinamiche
- Proprietà farmacinetiche
- Dati di sicurezza preclinica
- Particolarità farmaceutiche



PARERE del HMPC

Annex 1: European Union
herbal monograph

Appendix I: Assessment report

Appendix II: Divergent positions



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/HMPC/712219/2014
EMA/HMPC/M/H/0156
Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC)

Opinion of the HMPC on a European Union herbal monograph on *Echinacea purpurea* (L.) Moench, herba recens

Opinion

The HMPC, in accordance with Article 16h(3) of Directive 2001/83/EC, as amended, and as set out in the appended assessment report, establishes by a majority of 21 out of 29 votes a European Union herbal monograph on *Echinacea purpurea* (L.) Moench, herba recens which is set out in Annex I.

The divergent positions are appended to this opinion.

The Norwegian HMPC member agrees with the above-mentioned recommendation of the HMPC.

This opinion is forwarded to Member States, to Iceland and Norway, together with its Annex I and appendices .

The European Union herbal monograph and assessment report will be published on the European Medicines Agency website. They replace those adopted on 6 March 2008.

London, 24 November 2014

POSIZIONI CONTRARIE – Uso medico ben noto es. *Menta x piperita* L., aetheroleum

Three members of the HMPC did not agree with the HMPC's opinion for the following reason:

We do not support the well-established cutaneous use indication for *Menta x piperita* L., aetheroleum: Herbal medicinal product for symptomatic relief of mild tension type headache.

In our view the data provided to support this indication do not fulfil the requirements for well-established use and recognised efficacy in accordance with Annex 1 of 2001/83/EC, as amended. Specifically, the clinical and pharmacological data presented for this indication are weak, unclear and considered insufficient to support the proposed well-established use indication.



POSIZIONI CONTRARIE - Impiego tradizionale es. *Avena sativa* L., folium

Seven members of the HMPC did not agree with the HMPC's opinion for the following reason:

With reference to the claimed traditional use for “relief of mild symptoms of mental stress and to aid sleep” we consider that the pharmacological effects and efficacy are not plausible on the basis of long standing use and experience.

No information on products on the market is provided and the overview of literature data regarding pharmacological activities of *Avena sativa* L. does not include information on any sedative effect for oat herb.

Conclusions on the traditional use as herbal sedative usually administered as herbal tea, aqueous or ethanolic extracts or expressed juice from the fresh herb are not substantiated in the assessment report for each preparation by data on historical use and posology.



POSIZIONI CONTRARIE

Impiego medico ben noto e tradizionale

es. *Salix purpurea* L.; *Salix daphnoides* Vill.; *Salix fragilis* L., cortex

Three members of the HMPC did not agree with the HMPC's opinion for the following reason:

1. **We do not support the well-established use** indication for *Salix*, cortex for the short-term treatment of low back pain'.

In our view the data provided to support this indication do not fulfil the requirements for well-established use and recognised efficacy in accordance with Annex 1 of 2001/83/EC, as amended. Specifically, **the clinical data presented for this indication are insufficient to support the proposed well-established use indication.** The contraindications should include haemophilia, haemorrhagic disease, history of bleeding disorders, history of peptic ulceration, gout or history of gout. The interaction section should cover known interactions with aspirin.



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

POSIZIONI CONTRARIE

Impiego medico ben noto e tradizionale

es. *Salix purpurea* L.; *Salix daphnoides* Vill.; *Salix fragilis* L., cortex

Three members of the HMPC did not agree with the HMPC's opinion for the following reason:

2. **We do not support the traditional use** indication for *Salix*, cortex for the relief of fever associated with common cold with a duration up to 3 days. The **contraindications** should include haemophilia, haemorrhagic disease, history of bleeding disorders, history of peptic ulceration, gout or history of gout. The **interaction section** should cover known interactions with aspirin.

The **traditional herbal preparations should be quantified with respect to salicin derivatives** to support the plausibility of the traditional uses.



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

PUBLIC STATEMENT ON *EUPHRASIA OFFICINALIS* L. AND *EUPHRASIA ROSTKOVIANA* HAYNE, HERBA

Problem Statement:

Fitoterapici tradizionali contenenti *Euphrasia* sono essenzialmente estratti liquidi acquosi preparati estemporaneamente in forma di infusioni da applicarsi come garze impregnate per l'indicazione "Fitoterapico tradizionale per il trattamento sintomatico delle irritazioni lievi degli occhi". È documentato anche l'uso di unguento nasale contenente tintura di *Euphrasia* come fitoterapico tradizionale per il sollievo delle irritazioni nasali locali nel raffreddore. Tuttavia non sono disponibili dati adeguati concernenti l'uso sicuro e la verosimiglianza degli effetti farmacologici.

Conclusioni:

Sulla base delle problematiche evidenziate, HMPC ritiene che non può essere stabilita una monografia su *Euphrasia officinalis* L. e *Euphrasia rostkoviana* Hayne.

To read more about the assessment carried out, a link is provided to the page where to access the draft assessment report on *Euphrasiae herba* and its list of references.

<http://www.emea.europa.eu/htms/human/hmhc/hmhcmonographs.htm>

PUBLIC STATEMENT ON *CENTELLA ASIATICA* (L.) URBAN, HERBA

Problem Statement:

Dati di letteratura si riferiscono allo stesso estratto titolato di *Centella asiatica* (TECA), conosciuto con diversi nomi commerciali e acronimi. Estratto altamente purificato e arricchito in frazioni di acidi triterpenici e glicosidi triterpenici fino al 40% di asiaticoside e circa il 60% di genine triterpeniche (acido asiatico e acido madecassico). HMPC ritiene che non possa essere classificato come una preparazione vegetale per il metodo di preparazione e la composizione, ma una combinazione di un estratto altamente purificato e un composto isolato nel quale non sono mantenute né la matrice vegetale né la proporzione naturale dei costituenti.

Conclusioni:

Nonostante i dati esistenti su sicurezza ed efficacia e l'uso storico nell'UE di medicinali contenenti TECA, non è possibile proporre una monografia per la *Centella asiatica* perché i dati si riferiscono ad una combinazione.

Non ci sono informazioni sulla tipologia di altre preparazioni non autorizzate e sul loro uso.

← Parti interessate

PUBLIC STATEMENT ON *SALVIA OFFICINALIS* L., AETHEROLEUM

Problem Statement:

Essenza di foglie di *Salvia officinalis* L. è caratterizzata da un elevato contenuto di tujone, sostanza tossica che può provocare convulsioni.

Conclusioni:

Tenendo conto delle indicazioni dei fitoterapici tradizionali che non richiedono la supervisione del medico, i dati scientifici disponibili non sono sufficienti a concludere con un rapporto beneficio rischio favorevole

Parti
interessate →

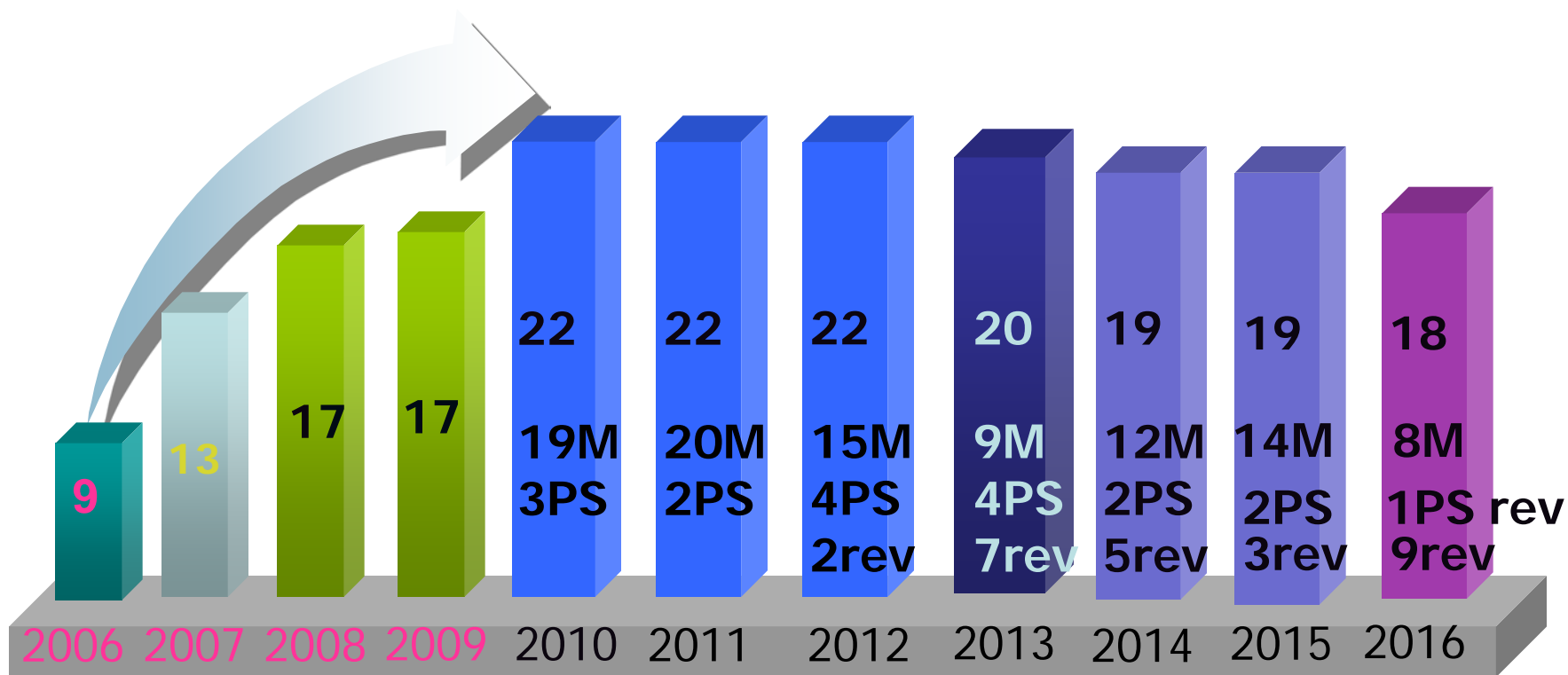
Nel caso in cui fossero disponibili informazioni su sicurezza ed efficacia dell'essenza di salvia HMPC li valuterà.

To read more about the toxicological aspects of sage essential oil, a link to the page where to access the assessment report on sage leaf (*Salvia officinalis* L., folium) is provided.

http://www.ema.europa.eu/htms/human/hmpc/monograph/salviae_folium.htm

Evoluzione delle Monografie

al 31 dicembre 2016



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Stato
Aprile 2016

	Prima valutazione	Revisione
Monografie finali	156	30
Voci dell'elenco	13	3
Public statements	16	1
Valutazioni vicino al completamento	2	4
Bozze pubblicate	2	4
Bozze in discussione	6	12
Call for scientific data	3	5
Rapporteur assegnato	0	5
Valutazione cancellata per dati insufficienti	14	N.A.



Linee guida sull'efficacia

- 'Guideline on the assessment of clinical safety and efficacy in the preparation of Community herbal monographs for well-established and of Community herbal monographs /entries to the Community lists for traditional herbal medicinal products / substances / preparations' (EMA/HMPC/104613/05)
- Guideline on the Clinical Assessment of fixed Combinations of Herbal Substances / Herbal Preparations ' (EMA/HMPC/166326/05)
- Reflection paper on the necessity of initiatives to stimulate the conduct of clinical studies with herbal medicinal products in the paediatric population (EMA/HMPC/833398/2009)
- Reflection paper on the adaptogenic concept (EMA/HMPC/102655/07)



Informazioni sui siti:

EMA Web site: <http://www.ema.europa.eu>

EC DG Health & Consumer Web site:

http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/index_en.htm

EC DG Sanco Web site:

http://ec.europa.eu/dgs/health_consumer/index_en.htm

European Directorate for the Quality of Medicines: <http://www.pheur.org>



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA



CONTATTI

t + 3006 5978 4387.

e m.delbo@aifa.gov.it.

w <http://www.agenziafarmaco.gov.it>



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA