

Medicinali “tradizionali” a base di piante medicinali e medicinali omeopatici: la situazione regolatoria

Relatore: Biancamaria Bruno

data: 10 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

* **Biancamaria Bruno**, 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



Nel 2004 con la Direttiva 2004/24/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio, è stato introdotto il concetto di **medicinale vegetale ad uso tradizionale**.

Questa direttiva ha lo scopo di poter autorizzare medicinali vegetali per i quali non sono disponibili studi a dimostrazione dell'efficacia terapeutica oppure non è attribuibile un impiego ben noto secondo la prima stesura della Direttiva 2001/83/CE.

I prodotti contenenti sostanze o preparati vegetali erano regolamentati solo dalla legislazione per i prodotti alimentari (Direttiva 2002/46/EC- D. Lgs. 169/2004 e Regolamento 1924/2006 del Parlamento Europeo e del Consiglio relativo alle indicazioni nutrizionali e sulla salute fornite sui prodotti alimentari).



L'armonizzazione normativa ha portato a considerare la possibilità, in mancanza di AIC secondo la 2001/83, di rilasciare una **procedura speciale semplificata** per medicinali aventi una lunga tradizione di utilizzo per un tempo sufficientemente lungo (30 anni di cui almeno 15 all'interno della Comunità europea).

A questo proposito è stato istituito presso l'EMA, un comitato per i medicinali vegetali ad uso umano (HMPC) che ha il compito di creare un **elenco** di tutte le **sostanze vegetali** utilizzate nei medicinali **tradizionali** autorizzati ed inoltre ha il compito di **redigere delle monografie** sulle specie vegetali più utilizzate a scopo medicinale in modo da favorire la registrazione e l'autorizzazione dei medicinali vegetali.



Codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano



La Direttiva 2001/83/CE
e successive Direttive di modifica, tra cui la Direttiva 2004/24/CE

sono state recepite in Italia con il
Decreto Legislativo n. 219 del 2006



Legislazione Italiana

L'autorizzazione dei medicinali vegetali

Titolo III D.lgs. n. 219 del 2006

Tutti i medicinali, compresi quelli vegetali, necessitano di un'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) per essere commercializzati nel territorio nazionale

in particolare...

i medicinali tradizionali vegetali, presentando delle caratteristiche specifiche, possono essere registrati mediante una procedura semplificata che assicura le necessarie garanzie di qualità, sicurezza ed efficacia.



Medicinale vegetale d'uso tradizionale

Direttiva 2004/24/CE

Registrazione semplificata:
dati chimico-farmaceutici, rassegna bibliografica atta a dimostrare la sicurezza del medicinale nonché l'impiego tradizionale di almeno 30 anni di cui 15 nella CE



Medicinale vegetale

Direttiva 2001/83/CE

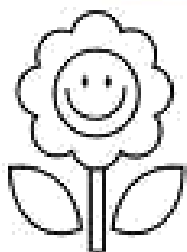
AIC "completa":
dati chimico-farmaceutici, test di sicurezza e prove cliniche.

AIC "bibliografia" (impiego ben noto da almeno 10 anni nella CE):
dati chimico-farmaceutici, dati di letteratura in sostituzione dei test di sicurezza e delle prove cliniche



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA



Medicinale vegetale d'uso tradizionale

requisiti per accedere alla procedura semplificata



1. utilizzo **senza intervento del medico** (SOP o OTC);
2. somministrazione ad un determinato **dosaggio** e **schema posologico**;
3. uso **orale, esterno o inalatorio**;
4. impiego tradizionale di 30 anni di cui **15 nella CE** del medicinale in questione o di un prodotto corrispondente;
5. **non nocivi** nelle condizioni d'uso indicate e con **effetti farmacologici** o **efficacia verosimili** in base all'esperienza e all'impiego di lunga data;
6. possono contenere vitamine e minerali ma con **azione secondaria**.



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Impiego tradizionale di 30 anni

del medicinale in questione o di un prodotto corrispondente
di cui almeno 15 nella CE

➤ E' considerato corrispondente un prodotto che contiene le stesse sostanze attive a prescindere dagli eccipienti utilizzati, ha le stesse indicazioni o indicazioni analoghe, ha un dosaggio e una posologia equivalenti ed è somministrato per la stessa via di somministrazione o per una via simile a quella del medicinale oggetto della richiesta.

➤ Il requisito dell'impiego medicinale per un periodo di 30 anni, è soddisfatto anche nel caso in cui il prodotto è stato commercializzato in assenza di un'autorizzazione specifica. Si intende soddisfatto anche nel caso in cui durante i 30 anni il numero o il quantitativo delle sostanze attive del medicinale è stato ridotto.

➤ Nel caso di associazioni di sostanze o preparazioni vegetali, l'impiego tradizionale deve essere dimostrato per l'associazione e non per le singole sostanze o preparazioni vegetali.



Una lunga tradizione d'impiego non costituisce una garanzia della sicurezza del prodotto

I requisiti chimico-farmaceutici richiesti per i medicinali tradizionali vegetali sono gli stessi richiesti per gli altri medicinali.

La qualità della sostanza/preparazione vegetale è fondamentale per garantire la sicurezza del prodotto.



Possibilità da parte dell'AIFA di richiedere ulteriori dati per la valutazione della sicurezza del medicinale

Volume 2B
Notice to Applicants
Medicinal products for human use

Presentation and format of the dossier

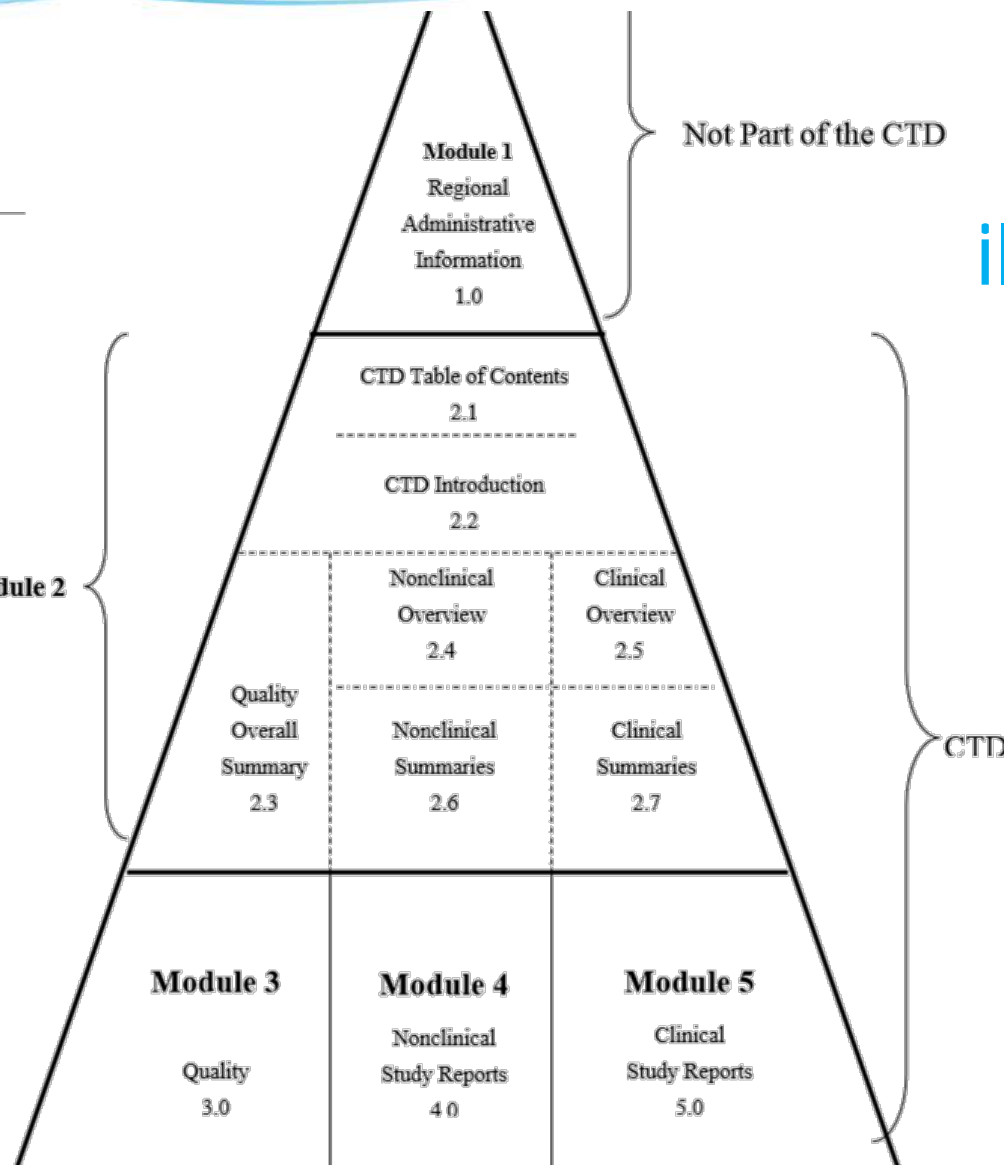
Common Technical Document (CTD)

Introduction	Edition June 2006
Module 1	Edition May 2008
Module 2	Edition July 2003
Module 3	Edition July 2004
Module 4	Edition July 2004
Module 5	Edition July 2004
Herbals	Edition July 2003

Module 2

Not Part of the CTD

il dossier



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Registrazione

USO
tradizionale

sostituiti da:

- ✓ Monografia del HMPC
- ✓ elenco comunitario

VS

Autorizzazione

USO
ben consolidato

sostituiti da
Monografia
del HMPC



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Table illustrating the application of Good Practices to the manufacture of herbal medicinal products³.

Activity	Good Agricultural and Collection Practice (GACP) ⁴	Part II of the GMP Guide [†]	Part I of the GMP Guide [†]
Cultivation, collection and harvesting of plants, algae, fungi and lichens, and collection of exudates			
Cutting, and drying of plants, algae, fungi, lichens and exudates *			
Expression from plants and distillation **			
Comminution, processing of exudates, extraction from plants, fractionation, purification, concentration or fermentation of herbal substances			
Further processing into a dosage form including packaging as a medicinal product			



Devono essere tenute in debita considerazione:

Linee guida europee sulla qualità dei medicinali

(Active Substance, Manufacturing, Impurities, Specifications, analytical procedures and analytical validation, Excipients, Packaging, Stability, Pharmaceutical development)

Linee guida europee specifiche sulla qualità di
sostanze/preparazioni/prodotti vegetali

(es. "Quality of Herbal Medicinal Products/Traditional Herbal Medicinal Products")

Monografie di farmacopea europea generali e specifiche per le
sostanze/preparazioni/prodotti vegetali

Registrazioni o diniegghi della registrazione dello stesso
medicinale in altri Paesi UE



Monografie ufficiali

Monografie della Farmacopea Europea
e delle Farmacopee degli Stati Membri

QUALITÀ

Monografie del HMPC (EMA)

SICUREZZA e EFFICACIA

Module 3

Quality - herbal

Informazioni specifiche
inserirle nel *Notice to Applicant*

***Chemical-pharmaceutical and
biological information for chemical
active substances and biological
medicinal products.***

NTA, Volume 2B, CTD-Module 3-herbal

Edition July 2003



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2/index_en.htm



Sostanza vegetale
(es. radici di *Pelargonium sidoides*)

Sezione 3.2.S



Preparazione vegetale
(es. estratto liquido)



Sezione 3.2.P

Prodotto finito
(es. gocce orali)

Informazioni specifiche

Modulo 3

Sostanza vegetale

- ❖ nome scientifico **binomiale** della pianta (genere, specie, varietà e autore), chemotipo (se applicabile);
- ❖ informazioni dettagliate sulla parte della pianta utilizzata (foglie, radici, ecc...);
- ❖ descrizione dei componenti con riconosciute proprietà terapeutiche o dei marcatori e di altro/i componente/i;



- ❖ descrizione del preparato
- ❖ quota di sostanza a base di erbe nel preparato (**DER** – rapporto droga/estratto)
- ❖ il/i solvente/i di estrazione



... Informazioni specifiche

Modulo 3

Sostanza
vegetale



Preparazione
vegetale



- ❖ informazioni sui produttori (**conformità alle GMP**)
e fornitori della pianta (**conformità alle GACP**);
- ❖ descrizione del processo di produzione del preparato, inclusa la descrizione della lavorazione, dei solventi e reagenti, delle fasi di purificazione e della standardizzazione (qualora avvenisse);
- ❖ **elenco delle specifiche, controlli, procedure analitiche, certificati di analisi dei lotti;**
- ❖ dati di stabilità per l'autorizzazione del periodo di validità e le eventuali condizioni di conservazione;
- ❖ descrizione del contenitore e del materiale di confezionamento.

- Microscopic examination of herbal drugs (2.8.23)
- Foreign matter (2.8.2)
- Water (2.2.13) ; Relative density (2.2.5)
- Gas chromatography (2.2.28) and liquid chromatography (2.2.29)
- Loss on drying (2.2.32) ; Total ash (2.4.16) ; Heavy metals (2.4.27)
- Ash insoluble in hydrochloric acid (2.8.1) ; Swelling index (2.8.4)
- Determination of essential oils in herbal drugs (2.8.12)
- Determination of tanins in herbal drugs (2.8.14)
- Bitterness value (2.8.15) ; Dry residue (2.8.16)
- Aflatoxin B1 (2.8.18), Ochratoxin A (2.8.22) ; Pesticides (2.8.32)
- Ethanol content (2.9.10) : Methanol and 2-propanol (2.9.11)
- Microbiological quality of non-sterile pharmaceutical preparations and substances for pharmaceutical use (5.1.4)
- Microbiological quality of herbal medicinal products for oral use and extracts used in their preparation (5.1.8)



Esempio di monografia specifica per una sostanza vegetale

present. The fracture is short. The stolons show prominent nodes separated by longitudinally striated internodes, each 20–50 mm long, with a fibrous fracture.

B. Microscopic examination (2.8.23). The powder is pale yellowish-grey or pale greyish-brown. Examine under a microscope using *chloral hydrate solution R*. The powder shows the following diagnostic characters (Figure 0453-1): occasional groups of rectangular sclereids with moderately thickened walls and a large lumen, from the stem base [H]; very numerous fragments of parenchyma with large ovoid cells (longitudinal section [K], transverse section [J]); spiral, reticulate or pitted lignified vessels, isolated or in small groups [D, G]; thin-walled, elongated cells of the piliferous layer (surface view [A], transverse section [B]), some with root hairs [Aa, Ba] or their scars [Ab]; the piliferous layer is usually accompanied by an underlying layer of cells with slightly thickened and elongated walls [Ac, Bb]; fragments of dermal tissue from the rhizome composed of 1 or 2 layers of polygonal cells with irregularly thickened walls [F]; a few groups of sclereids with thick walls and a narrow lumen [E] from the pith of the rhizome. Examine under a microscope using a 50 per cent V/V solution of *glycerol R*. The powder shows numerous starch granules, simple or 2- to 6-compound, but frequently separated, rounded or irregular and up to about 15 µm in diameter; most of the granules show a rather indistinct cleft or radiate hilum [C].

07/2015:0453

VALERIAN ROOT

Valerianae radix

DEFINITION

Dried, whole or fragmented underground parts of *Valeriana officinalis* L. s.l., including the rhizome surrounded by the roots and stolons.

Content:

- essential oil: minimum 4 mL/kg (dried drug);
- sesquiterpenic acids: minimum 0.17 per cent m/m, expressed as valeric acid ($C_{10}H_{18}O_2$; M, 234.3) (dried drug).

IDENTIFICATION

A. The rhizome is yellowish-grey or pale brownish-grey, obconical or cylindrical, up to about 50 mm long and 30 mm in diameter; the base is elongated or compressed, usually entirely covered by numerous roots. The apex usually exhibits a cup-shaped scar from the aerial parts; stem bases are rarely present. When cut longitudinally, the pith exhibits a central cavity transversed by septa. The roots are numerous, almost cylindrical, of the same colour as the rhizome, 1–3 mm in diameter and sometimes more than 100 mm long. A few filiform fragile secondary roots are

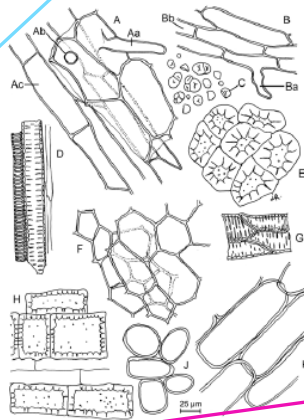


Figure 0453-1 – Illustration for identification test B of powdered herbal drug of valerian root

C. Thin-layer chromatography (2.2.27).

Test solution. Suspend 1 g of the powdered herbal drug (355) (2.9.12) in 10 mL of *methanol R* and sonicate for 10 min. Filter the supernatant through a membrane filter (nominal pore size 0.45 µm). Use the filtrate.

Reference solution. Dissolve 5 mg of *acetoxylvaleric acid R* and 5 mg of *valeric acid R* in 20 mL of *methanol R*.
Plate: TLC silica gel plate R (5–40 µm) [or TLC silica gel plate R (2–10 µm)].

Mobile phase: glacial acetic acid R, ethyl acetate R, cyclohexane R (2:38:60 V/V/V).

Definizione: è definito lo scopo della monografia, ad es. lo stato della pianta (fresca o secca, intera, frammentata o sminuzzata), il nome scientifico completo della pianta, la parte della pianta utilizzata, il tempo di raccolta, lo stadio di crescita, etc.

Identificazione: possono essere indicati diversi metodi di identificazione ma è necessario eseguirne almeno uno, generalmente il primo della lista.



Esempio di monografia
specificata per una
sostanza vegetale

Valerian root, cut

EUROPEAN PHARMACOPOEIA 8.5

Application: 20 µL [or 5 µL] as bands of 10 mm [or 8 mm].

Development: over a path of 10 cm [or 6 cm].

Drying: in air.

Detection: treat with *anisaldehyde solution R* and heat at 100–105 °C for 5–10 min; examine in daylight.

Results: see below the sequence of zones present in the chromatograms obtained with the reference solution and the test solution. Furthermore, other violet zones may be present in the chromatogram obtained with the test solution.

Top of the plate	
Valerianic acid: a violet zone	A violet zone (valerianic acid)
Acetoxyvalerianic acid: a violet zone	A violet zone (acetoxyvalerianic acid)
	A faint or very faint violet zones
Reference solution	Test solution

TESTS

Foreign matter (2.8.2): maximum 5 per cent of stem bases and maximum 2 per cent of other foreign matter.

Loss on drying (2.2.32): maximum 12.0 per cent, determined on 1.000 g of well-homogenised powdered herbal drug (355) (2.9.12) by drying in an oven at 105 °C for 2 h.

Total ash (2.4.16): maximum 12.0 per cent.

Ash insoluble in hydrochloric acid (2.8.1): maximum 5.0 per cent.

ASSAY

Essential oil (2.8.12). Use 40.0 g of freshly powdered herbal drug (500) (2.9.12), a 2000 mL flask, 500 mL of *water R* as the distillation liquid and 0.50 mL of *xylene R* in the graduated tube. Distil at a rate of 3–4 mL/min for 4 h.

Sesquiterpenic acids. Liquid chromatography (2.2.29).

Test solution. Place 1.50 g of the powdered herbal drug (710) (2.9.12) in a 100 mL round-bottomed flask with a ground-glass neck. Add 20 mL of *methanol R1*. Mix and heat on a water-bath under a reflux condenser for 30 min. Allow to cool and filter. Place the filter with the residue in the 100 mL round-bottomed flask. Add 20 mL of *methanol R1* and heat on a water-bath under the reflux condenser for 15 min. Allow to cool and filter. Combine the filtrates and dilute to 50.0 mL with *methanol R1*, rinsing the round-bottomed flask and the filter.

Reference solution. Dissolve an amount of *valerian dry extract HRS* corresponding to 1.0 mg of valerianic acid in *methanol R1* and dilute to 10.0 mL with the same solvent. Sonicate for 10 min and filter through a membrane filter (nominal pore size 0.45 µm).

Column:

– size: $l = 0.25$ m, $\phi = 4.6$ mm;

– stationary phase: octadecylsilyl silica gel for chromatography R (5 µm).

Mobile phase:

– mobile phase A: acetonitrile R1, 5 g/L solution of phosphoric acid R (20:80 V/V);

– mobile phase B: 5 g/L solution of phosphoric acid R, acetonitrile R1 (20:80 V/V);

Time (min)	Mobile phase A (per cent V/V)	Mobile phase B (per cent V/V)
0 – 5	55	45
5 – 18	55 → 20	45 → 80
18 – 22	20	80

Flow rate: 1.5 mL/min.

Detection: spectrophotometer at 220 nm.

Injection: 20 µL.

Peak identification: use the chromatogram supplied with *valerian dry extract HRS* and the chromatogram obtained with the reference solution to identify the peaks due to acetoxyvalerianic acid and valerianic acid.

System suitability: reference solution:

– relative retention with reference to valerianic acid (retention time = about 19 min): acetoxyvalerianic acid = about 0.5. Calculate the percentage content of sesquiterpenic acids, expressed as valerianic acid, using the following expression:

$$\frac{(A_1 + A_2) \times m_2 \times p \times 5}{A_3 \times m_1}$$

A_1 = area of the peak due to acetoxyvalerianic acid in the chromatogram obtained with the test solution;

A_2 = area of the peak due to valerianic acid in the chromatogram obtained with the test solution;

A_3 = area of the peak due to valerianic acid in the chromatogram obtained with the reference solution;

m_1 = mass of the herbal drug to be examined used to prepare the test solution, in grams;

m_2 = mass of *valerian dry extract HRS* used to prepare the reference solution, in grams;

p = percentage content of valerianic acid in *valerian dry extract HRS*.

Tests: sono inseriti i test specifici per quella pianta senza ripetere i test previsti nella monografia generale *Herbal drugs* (1433).

Titolo: sono indicati i parametri per le analisi da eseguire. Solitamente si tratta di analisi cromatografiche. È descritta la preparazione della soluzione campione e di quella di riferimento (si usano solitamente standard certificati dall'EDQM)



Esempio di **sostanza vegetale**: VALERIANA – RADICI

SPECIFICHE AL RILASCIO

Parameters	Acceptance criteria	Test procedures
Macroscopic, microscopic examinations	Ph. Eur. monograph "Valerian root"	visual 3.2.S.4.2.1
Identity	TLC according to Ph. Eur. monograph "Valerian root"	Ph. Eur. 2.2.27
Foreign matter	≤ 5 % of stem bases and ≤ 2 % of other foreign matter	Ph. Eur. 2.8.2 3.2.S.4.2.2
Loss on drying	≤ 12.0 %	Ph. Eur. 2.2.32
Total ash	≤ 12.0 %	Ph. Eur. 2.4.16
Ash insoluble in hydrochloric acid	≤ 5.0 %	Ph. Eur. 2.8.1
Assay (essential oil)	≥ 4 mL/kg (dried drug)	Ph. Eur. 2.8.12
Assay (sesquiterpenic acids, expressed as valerenic acid)	≥ 0.17 % (dried drug)	Ph. Eur. 2.2.29
Test for pesticide residues *	Ph. Eur. 2.8.13	EN 12393 / 12396-3 3.2.S.4.2.1
Test for heavy metals *	lead: ≤ 5 ppm cadmium: ≤ 1.0 ppm mercury: ≤ 0.1 ppm	Ph. Eur. 2.4.27 3.2.S.4.2.1
Microbiological quality	in accordance with Ph. Eur. 5.1.8 A TAMC: ≤ 10 ⁷ TYMC: ≤ 10 ⁵ <i>E. coli</i> : ≤ 10 ³ <i>Salmonella</i> : absence (in 25 g)	Ph. Eur. 2.6.31 / Ph. Eur. 2.6.12
Test for aflatoxins	Aflatoxin B1: ≤. 2 µg / kg Aflatoxins B1, B2, G1, G2: ≤ 4 µg / kg	Ph. Eur. 2.8.18 3.2.S.4.2.1

*testate una volta l'anno, vedi sezione 3.2.S.4.5.1



VALERIAN DRY HYDROALCOHOLIC EXTRACT

Valerianae extractum hydroalcoholicum siccum

DEFINITION

Extract produced from *Valerian root* (0453).
Content: minimum 0.25 per cent *m/m* of sesquiterpene acids, expressed as valerenic acid ($C_{15}H_{22}O_2$; M_r 234.3) (anhydrous extract).

PRODUCTION

The extract is produced from the herbal drug by a suitable procedure using ethanol (30-90 per cent *V/V*) or methanol (40-55 per cent *V/V*).

CHARACTERS

Appearance: brown, hygroscopic powder.

IDENTIFICATION

Thin-layer chromatography (2.2.27).

Test solution. Suspend 1 g of the extract to be examined in 10 mL of methanol *R* and sonicate for 10 min. Filter the supernatant through a membrane filter (nominal pore size 0.45 µm).

Reference solution. Dissolve 5 mg of acetoxyvalerenic acid *R* and 5 mg of valerenic acid *R* in 20 mL of methanol *R*.
Plate: TLC silica gel plate *R* (5-40 µm) [or TLC silica gel plate *R* (2-10 µm)].

Mobile phase: glacial acetic acid *R*, ethyl acetate *R*, cyclohexane *R* (2:38:60 *V/V/V*).

Application: 20 µL [or 5 µL] as bands of 10 mm [or 8 mm].

Development: over a path of 10 cm [or 6 cm].

Drying: in air.

Detection: treat with anisaldehyde solution *R* and heat at 100-105 °C for 5-10 min; examine in daylight.
Results: see below the sequence of zones present in the chromatograms obtained with the reference solution and the test solution. Furthermore, other violet zones may be present in the chromatogram obtained with the test solution.

Top of the plate	
Valerenic acid: a violet zone	A violet zone (valerenic acid)
Acetoxyvalerenic acid: a violet zone	A violet zone (acetoxyvalerenic acid)
Reference solution	Test solution
	2 faint or very faint violet zones

TESTS

Water (2.5.12): maximum 5.0 per cent, determined on 0.5 g.

ASSAY

Liquid chromatography (2.2.29).

Test solution. Suspend 1.00 g of the extract to be examined in 50.0 mL of methanol *R*1, sonicate for 10 min and filter through a membrane filter (nominal pore size 0.45 µm).

Reference solution. Dissolve a quantity of valerian dry extract *HRS* corresponding to 0.5 mg of valerenic acid in methanol *R*1 and dilute to 10.0 mL with the same solvent. Sonicate for 10 min and filter through a membrane filter (nominal pore size 0.45 µm).

07/2014:1898

Column:

- size: $l = 0.25$ m, $\varnothing = 4.6$ mm;
- stationary phase: octadecylsilyl silica gel for chromatography *R* (5 µm).

Mobile phase:

- mobile phase A: acetonitrile *R*1, 5 g/L solution of phosphoric acid *R* (20:80 *V/V*);
- mobile phase B: 5 g/L solution of phosphoric acid *R*, acetonitrile *R*1 (20:80 *V/V*);

Time (min)	Mobile phase A (per cent <i>V/V</i>)	Mobile phase B (per cent <i>V/V</i>)
0 - 5	55	45
5 - 18	55 → 20	45 → 80
18 - 22	20	80

Flow rate: 1.5 mL/min.

Detection: spectrophotometer at 220 nm.

Injection: 20 µL.

Identification of peaks: use the chromatogram supplied with valerian dry extract *HRS* and the chromatogram obtained with the reference solution to identify the peaks due to hydroxyvalerenic acid, acetoxyvalerenic acid and valerenic acid.

System suitability: reference solution:

- relative retention with reference to valerenic acid (retention time = about 19 min): hydroxyvalerenic acid = about 0.2; acetoxyvalerenic acid = about 0.5.

Calculate the percentage content of sesquiterpene acids, expressed as valerenic acid, using the following expression:

$$\frac{(A_1 + A_2 + A_3) \times m_2 \times p \times 5}{A_4 \times m_1}$$

- A_1 = area of the peak due to hydroxyvalerenic acid in the chromatogram obtained with the test solution;
- A_2 = area of the peak due to acetoxyvalerenic acid in the chromatogram obtained with the test solution;
- A_3 = area of the peak due to valerenic acid in the chromatogram obtained with the test solution;
- A_4 = area of the peak due to valerenic acid in the chromatogram obtained with the reference solution;
- m_1 = mass of the extract to be examined used to prepare the test solution, in grams;
- m_2 = mass of valerian dry extract *HRS* used to prepare the reference solution, in grams;
- p = percentage content of valerenic acid in valerian dry extract *HRS*.

Esempio di monografia specifica per una preparazione vegetale

Herbal drugs

Monografia generale di riferimento:
Herbal drug extracts (0765)

Esempio di **preparazione vegetale**:
ESTRATTO SECCO DI RADICI DI VALERIANA
SPECIFICHE AL RILASCIO

Parameters	Acceptance criteria	Test procedures
Organoleptic test	brown, hygroscopic powder	visual
Particle size	min. 95 % ≤ 0.315 mm	3.2.S.4.2.2
Loss on drying	≤ 6.0 %	Ph. Eur. 2.8.17
Identity test	TLC according to Ph. Eur. monograph "Valerian dry aqueous extract"	Ph. Eur. 2.2.27
Assay (sesquiterpenic acids, expressed as valerenic acid)	$\geq 0.02\%*$ of sesquiterpenic acids (dried extract) HPLC	Ph. Eur. 2.2.29
Microbiological quality	in accordance with Ph. Eur. 5.1.8 B $TAMC \leq 10^4$ $TYMC \leq 10^2$ bile-tolerant gram-negative bacteria: $\leq 10^2$ <i>Salmonella</i> absence (in 25 g) <i>E. coli</i> absence (in 1 g)	Ph. Eur. 2.6.31 / Ph. Eur. 2.6.12





Principali problemi legati alla qualità della sostanza/preparazione vegetale



- Difficoltà nell'individuazione di tutti i fornitori di materia prima;
- Presenza di contaminanti (aflatossine, metalli pesanti, microrganismi patogeni, pesticidi) dovuti sia a fattori ambientali che alla manipolazione delle piante;
- Difficoltà nella standardizzazione della composizione qualitativa delle sostanze vegetali responsabili dell'effetto farmacologico.
- Possibilità di adulterazione del prodotto.



Prodotto finito

Modulo 3

Per il prodotto finito devono essere fornite, ove applicabile, **tutte le informazioni chimico-farmaceutiche** previste per gli altri medicinali (compreso la conformità alle GMP)

Occorre fornire informazioni specifiche:

confronto tra la composizione fitochimica della/e sostanza/e o del/i preparato/i a base di erbe usati nei dati bibliografici di supporto, e la sostanza/e o il/i preparato/i a base di erbe contenuti come sostanza/e attiva/e nel medicinale a base di erbe oggetto della domanda.



Allegato I del D.lgs n. 219/06

Esempio: PRODOTTO FINITO - COMPRESSE RIVESTITE CON FILM SPECIFICHE AL RILASCIO

Parameter	Acceptance criteria	Test procedures
Description: Appearance	yellow film-coated tablets, oblong, approx. 8.2 x 17.2 mm	visual
Identity		
Dry extract of valerian root (TLC)	corresponds to the example-fingerprint (see. P.5.2)	acc.to Ph. Eur. Valerian dry aqueous extract
Dry extract of valerian root (HPLC)	corresponds to the example-fingerprint (see. P.5.2)	HPLC –profile from assay
Purity tests		
Average mass	785.1 mg \pm 5 % (745.85 – 824.36 mg)	Ph. Eur. 2.9.5
Loss on drying	\leq 6 %	Ph. Eur. 2.2.32
Uniformity of mass	corresponds	Ph. Eur. 2.9.5
Disintegration	\leq 30 min	Ph. Eur. 2.9.1
Microbiological quality	complies with Ph. Eur. 5.1.8 B TAMC \leq 104 TYMC \leq 102 bile-tolerant gram-negative bacteria: \leq 102 Salmonella absence (25 g) E. coli absence (1 g)	Ph. Eur. 2.6.12 / 2.6.31
Assay: Native dry extract of valerian root (HPLC)	400 mg \pm 5 % / film-coated tablet batch-specific via the analytical marker “sum of sesquiterpenic acids” calc. as valerenic acid, the content of the sum of the markers in the batch-specific extract should also be stated in the CoA “x”	HPLC see P.5.2



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Principali problemi legati alla qualità del prodotto finito



- Dimensioni del lotto di produzione non ben definite (es. lotto di circa 560 kg; oppure, ampio intervallo di lotto es. 10 - 1000 kg);
- Descrizione del processo di produzione incompleta;
- IPC non adeguatamente descritti e privi di criteri di accettabilità;
- Convalida del processo di produzione inadeguata (ad es. per processo di produzione standard, presentazione di un protocollo di convalida incompleto).



... Riassunto delle caratteristiche del prodotto, foglio illustrativo ed etichettatura

Valgono le stesse regole previste per gli altri medicinali classificati SOP o OTC

MA ATTENZIONE...

➤ Il riassunto delle caratteristiche del prodotto è privo della sezione 5 (proprietà farmacodinamiche, farmacocinetiche e dati preclinici di sicurezza).

Tali proprietà non possono essere vantate se non autorizzate.



... Riassunto delle caratteristiche del prodotto, foglio illustrativo ed etichettatura

In aggiunta a quanto previsto agli articoli da 73 a 82 del D.lgs. 219 del 2006

L'etichettatura e il foglio illustrativo recano le seguenti diciture:

- a) *il prodotto è un medicinale di origine vegetale d'uso tradizionale da utilizzare per indicazioni specifiche basate esclusivamente sull'impiego di lunga data;*
- b) *L'utilizzatore deve consultare un medico o un operatore sanitario qualificato nel caso di persistenza dei sintomi durante l'impiego del medicinale in questione o se insorgono reazioni avverse non riportate nel foglio illustrativo.*

Deve essere specificato il tipo di impiego tradizionale



Farmacovigilanza

Titolo IX del D.lgs. 219 del 2006

I medicinali tradizionali vegetali sono sottoposti allo stesso regime di farmacovigilanza previsto per gli altri medicinali e, pertanto, il titolare dell'AIC è tenuto a condurre una sorveglianza post-marketing e a segnalare all'Autorità competente tutte le sospette reazioni avverse.

... Farmacovigilanza

Modifiche apportate dalla Direttiva 2010/84/UE



I Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'elenco delle date di riferimento per l'Unione Europea (EURD – *European Union Reference Date*)

È derogata la richiesta di presentare uno PSUR solo per quei medicinali a base di erbe e omeopatici registrati tramite la procedura di registrazione semplificata secondo, rispettivamente, l'Articolo 16a e 14 della Direttiva 2001/83/EC.

Questa deroga si applica a meno che non sia richiesta la presentazione dello PSUR da una Autorità Competente di uno Stato membro o dalla Commissione/EMA, sulla base di problematiche relative a dati di farmacovigilanza o dovute alla carenza di PSUR inerenti a una sostanza attiva dopo che è stata approvata una autorizzazione/registrazione, o a meno che la sostanza non sia inclusa nella lista EURD.



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Conclusioni



La Direttiva 2001/83/CE (codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano) e successive modifiche e integrazioni ha come scopo principale la tutela della salute pubblica attraverso mezzi che non ostacolino lo sviluppo dell'industria farmaceutica e la libera circolazione, all'interno della Comunità, di medicinali sicuri e di buona qualità.

La Direttiva 2004/24/CE, modifica la precedente e introduce la categoria dei medicinali vegetali tradizionali prevedendo per questi una procedura di registrazione semplificata.

Recepite nel 2006 con il Decreto Legislativo n. 219



... Conclusioni

Il controllo delle caratteristiche chimico-farmaceutiche e microbiologiche, riduce il rischio che possano raggiungere il mercato prodotti di dubbia qualità o contenenti contaminanti o adulteranti.



L'obbligo del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di condurre una sorveglianza post-marketing e di segnalare tutte le sospette reazioni avverse permette una verifica della sicurezza del medicinale e individua i responsabili della commercializzazione.



la registrazione dei medicinali tradizionali vegetali è uno strumento volto a migliorare la tutela della salute di tutti coloro che utilizzano prodotti a base di sostanze o preparazioni vegetali a fini terapeutici.



Medicinali omeopatici: la situazione regolatoria



Il medicinale omeopatico è definito dalla direttiva europea 2001/83/CE

Homeopathic medicinal product:

Any medicinal product prepared from substances called homeopathic stocks in accordance with a homeopathic manufacturing procedure described by the European Pharmacopoeia or, in the absence thereof, by the pharmacopoeias currently used officially in the Member States. A homeopathic medicinal product may contain a number of principles.



Article 14

1. Only homeopathic medicinal products which satisfy all of the following conditions may be subject to a special, simplified registration procedure:

— they are administered orally or externally.

— no specific therapeutic indication appears on the labelling of the medicinal product or in any information relating thereto,

— there is a sufficient degree of dilution to guarantee the safety of the medicinal product; in particular, the medicinal product may not contain either more than one part per 10 000 of the mother tincture or more than 1/100th of the smallest dose used in allopathy with regard to active substances whose presence in an allopathic medicinal product results in the obligation to submit a doctor's prescription.

**La direttiva ha
inoltre definito le
caratteristiche per
una procedura
semplificata di**

azione



La legislazione in Italia

(direttiva 2001/83/CE e il decreto legislativo 219/06)



L'Italia ha recepito la Direttiva Comunitaria nel 2006 con il Decreto legislativo 24 aprile 2006 n. 219

- Ai medicinali omeopatici si applica lo stesso il Codice previsto per i medicinali per uso umano
- I medicinali omeopatici sono ufficialmente riconosciuti come medicinali
- I medicinali omeopatici godono di norme speciali autorizzative ed esenzioni



Agenzia Italiana del Farmaco

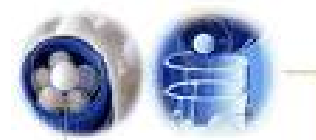
AIFA

Definizione di medicinale omeopatico

(art. 1, comma 1 lettera *d*) *del* Decreto legislativo 219/06)



medicinale omeopatico:



ogni medicinale ottenuto a partire da sostanze denominate materiali di partenza per preparazioni omeopatiche o ceppi omeopatici, secondo un processo di produzione omeopatico descritto dalla farmacopea europea o, in assenza di tale descrizione, dalle farmacopee utilizzate ufficialmente negli Stati membri della Comunità europea;

un medicinale omeopatico può contenere più sostanze



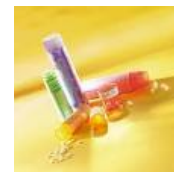
Medicinali omeopatici: procedure autorizzative

I medicinali omeopatici, ai fini della loro immissione in commercio, sono regolamentati nel TITOLO III - IMMISSIONE IN COMMERCIO del Decreto legislativo 219/2006.

Le procedure autorizzative possono essere così riassunte

- Procedura semplificata di registrazione (art. 16 e 17 del Decreto legislativo 219/06)
- Procedura di autorizzazione ordinaria (art.li 8-14 Decreto legislativo 219/06)
- Procedura autorizzativa sulla base della medicina omeopatica praticata in Italia (art. 18, comma 1 del Decreto legislativo 219/06)

Procedura semplificata di registrazione



(art. 16 del Decreto legislativo 24 aprile 2006 n. 219)

la procedura semplificata di registrazione prevede l'accesso solo se il medicinale è in possesso dei seguenti requisiti.

- a) è destinato ad essere somministrato per via orale od esterna;
- b) non reca specifiche indicazioni terapeutiche sull'etichetta o tra le informazioni di qualunque tipo che si riferiscono al prodotto;
- c) ha un grado di diluizione tale da garantirne la sicurezza; in ogni caso il medicinale non può contenere più di una parte per diecimila di tintura madre, né più di 1/100 della più piccola dose eventualmente utilizzata nell'allopatria per le sostanze attive la cui presenza in un medicinale allopatico comporta l'obbligo di presentare una ricetta medica

Al momento della registrazione, l'AIFA stabilisce il regime di fornitura del medicinale



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Procedura semplificata di registrazione

(art. 16 del Decreto legislativo 24 aprile 2006 n. 219)

ARTICOLI	CONTENUTI
Art. 8, comma 3	documentazione per AIC La domanda contiene le informazioni e documentazioni elencate nel comma 3, le quali sono presentate conformemente all'allegato tecnico sulla domanda di AIC al presente decreto
Art. 29, comma 1	l'AIFA adotta le proprie determinazioni sulla domanda di AIC, entro il termine di <u>duecentodieci giorni</u> dalla ricezione di una domanda valida
Artt. da 33 a 40	<ul style="list-style-type: none">• <i>Autorizzazione subordinata a condizioni;</i>• <i>Obblighi del titolare dell'AIC</i>• <i>Modifiche delle autorizzazioni,</i>• <i>Provvedimenti restrittivi urgenti per motivi di sicurezza; Smaltimento scorte o termine per il ritiro delle confezioni a seguito di autorizzazione di modifiche,</i>• <i>Durata, rinnovo, decadenza e rinuncia dell'autorizzazione</i>• <i>Effetti dell'autorizzazione,</i>• <i>Diniego dell'autorizzazione</i>
Art. 52	<i>Personale qualificato di cui deve dotarsi il titolare dell'autorizzazione alla produzione</i> e Titolo IV Produzione e importazione
Art. 141	<i>Sospensione, revoca e modifica d'ufficio di una AIC</i>



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Contenuto della domanda di registrazione semplificata

Tutte le informazioni necessarie sono dettagliate

- nell'art. 17 del Decreto legislativo 24 aprile 2006 n. 219 e
- nell'allegato I ovvero disposizioni specifiche sui moduli 3 e 4 del dossier

DEVE ESSERE DIMOSTRATA LA QUALITA'
E LA SICUREZZA DEL MEDICINALE



Ogni informazione mancante va giustificata: per esempio occorre spiegare perché si accetta la dimostrazione di un livello accettabile di sicurezza anche in assenza di alcuni studi



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Il modello AIFA per la presentazione delle domande di registrazione semplificata



21 giugno 2010:
Gazzetta Ufficiale n. 142

Il modello è redatto in ottemperanza all'art. 17 comma 2 del D.lgs. 219/2006, ed ha il fine di fornire una guida alle Aziende che intendono presentare domanda di registrazione semplificata per i medicinali omeopatici ai sensi dell'art. 16 del Decreto Legislativo 219/2006 (art. 14 della Direttiva 2001/83/CE e 2004/27/CE).

Procedura di autorizzazione ordinaria

(art. 8-14 Decreto legislativo 24 aprile 2006 n. 219)

Identica procedura prevista per i medicinali convenzionali.

➤ Quando si applica?

Si applica ai medicinali omeopatici che non possiedono i requisiti dell'art. 16, comma 1 ovvero l'accesso alla procedura semplificata di registrazione

➤ Quali potrebbero essere?

Medicinali omeopatici:

- con indicazioni terapeutiche
- privi di grado di diluizione *sicuro*
- vie di somministrazione diverse dalla *via orale o esterna*



Procedura autorizzativa sulla base della medicina omeopatica praticata in Italia

(art. 18 del Decreto legislativo 24 aprile 2006 n. 219)

Per medicinali omeopatici diversi da quelli a cui si riferisce l'articolo 16, comma 1, possono essere previste, con decreto del Ministro della salute, su proposta dell'AIFA, norme specifiche relative alle prove precliniche e alle sperimentazioni cliniche, in coerenza con i principi e le caratteristiche della medicina omeopatica praticata in Italia

Autorizzazione ordinaria -AIC- ma rilasciata sulla base della tradizione omeopatica italiana

Il titolo IX (la farmacovigilanza) si applica ai medicinali omeopatici, ad eccezione di quelli ai quali si riferisce l'articolo 16, comma 1 .



Medicinali omeopatici: disposizioni *ope legis*

(art. 20 del Decreto legislativo 24 aprile 2006 n. 219)

La legge 8 novembre 2012, n. 189 pubblicata sulla Gazzetta ufficiale n. 263, che recepisce il Testo del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, (pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* 13 settembre 2012, n. 214): «Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute.»

modifica l'art. 20 del D.l.gs. 219/06



N. 201/L

LEGGE 8 novembre 2012, n. 189

Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, recante disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute.

La prima notifica dei medicinali omeopatici



nel 1995 (*D.lgs. 185/1995*) e nel 1997 (*Legge 347/1997*)

- le aziende, responsabili della commercializzazione dei medicinali omeopatici sul territorio italiano, hanno fornito al Ministero della Salute la documentazione che attestava l'effettiva presenza sul mercato dei propri prodotti alla data del 6 giugno 1995.
- solo i prodotti di cui sopra hanno potuto continuare ad essere regolarmente commercializzati godendo dei benefici delle disposizioni transitorie



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Medicinali omeopatici: Legge 189/2012

Le semplificazioni introdotte

Accesso alla procedura di registrazione semplificata anche per prodotti:

- ✓ destinati ad essere somministrati per vie di somministrazione diverse dalla via orale od esterna ➤ ad esempio fiale iniettabili, supposte, etc
- ✓ Non in possesso di grado di diluizione che ne garantisce la sicurezza ovvero preparati in concentrazione ponderale



Ad esempio:

Tinture madri, macerati glicerici



Medicinali omeopatici: Legge 189/2012

Inoltre viene introdotta una semplificazione alla presentazione della documentazione relativa al modulo 4 del dossier:

Ovvero



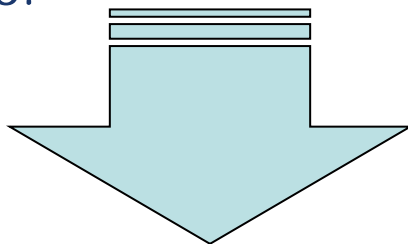
la possibilità di presentare, in alternativa al modulo 4, una dichiarazione autocertificativa sottoscritta dal legale rappresentante dell'azienda medesima, recante:

- a) elementi comprovanti la sicurezza del prodotto, avendo riguardo alla sua composizione, forma farmaceutica e via di somministrazione;
- b) i dati di vendita al consumo degli ultimi cinque anni;
- c) le eventuali segnalazioni di farmacovigilanza rese ai sensi delle disposizioni di cui al titolo IX del presente decreto.

Medicinali omeopatici: Legge 189/2012

Ma l'autocertificazione è esclusa per i medicinali omeopatici:

- 1) di origine biologica;
- 2) preparati per uso parenterale;
- 3) preparati con concentrazione ponderale di ceppo omeopatico.



Per i quali resta confermato l'obbligo di ottemperare alle prescrizioni del modulo 4.

**ESTENSIONE DELLA
FARMACOVIGILANZA AI
MEDICINALI OMEOPATICI CHE
NON POSSEGGONO TUTTI E
TRE I REQUISITI DELL'ART.16
DEL D.LGS. 219/6**

Anche a seguito dell'avvenuta registrazione in forma semplificata, per i medicinali omeopatici non in possesso di tutti i requisiti previsti dal comma 1 dell'articolo 16 si applicano le disposizioni previste dal titolo IX del presente decreto.

**ESTENSIONE AI MEDICINALI
ANTROPOSOFICI DELLA
DISCIPLINA RELATIVA AI
MEDICINALI OMEOPATICI**

I medicinali antroposofici descritti in una farmacopea ufficiale e preparati secondo un metodo omeopatico sono assimilabili, agli effetti del presente decreto, ai medicinali omeopatici.



Medicinali omeopatici: Legge 189/2012

Riduzione dell'annual fee (decreto-legge 13 settembre 2012, n.158) per i medicinali omeopatici registrati

Il diritto annuale dovuto per ciascuna registrazione di un medicinale omeopatico e per ciascuna registrazione di un medicinale di origine vegetale basata sull'impiego tradizionale è stabilito nella misura del 20 per cento dell'importo dovuto per ciascuna autorizzazione all'immissione in commercio.

Ovvero

Per i medicinali omeopatici registrati secondo la procedura semplificata di registrazione è dovuto SOLO il 20% della tariffa

Medicinali omeopatici:

Legge 190/2014 (legge di stabilità 2015- art. 1, comma 590) (1/2)

In particolare per i medicinali omeopatici in possesso dell'autorizzazione *ope legis*:

- 1) è stato esteso il termine delle disposizioni transitorie, che ne permette il mantenimento in commercio dal 31.12.2015 al 31.12.2018;
- 2) è prevista la presentazione di una documentazione di rinnovo ulteriormente semplificata, comprensiva di autocertificazioni, pubblicata dalla AIFA entro il 31 marzo 2015 ;
- 3) è stata stabilita una tariffa *ad hoc* applicabile unicamente a tali prodotti a seconda del tipo di prodotto (unitario o complesso);
- 4) è fissata una data limite per la presentazione all'AIFA della domanda di rinnovo. Tale data è stabilita al 30 giugno 2017.



Medicinali omeopatici:

Legge 190/2014 (legge di stabilità 2015) (2/2)

Le semplificazioni previste:

- a. Pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale, entro il 31 marzo 2015, di un provvedimento AIFA che individua la documentazione necessaria per il rinnovo dell'autorizzazione all'immissione in commercio;
- b. Possibilità di autocertificare :
 - la documentazione di cui al modulo 4 del dossier;
 - la dimostrazione dell'uso omeopatico del ceppo.

LE AUTOCERTIFICAZIONI NON SI APPLICANO AI MEDICINALI OMEOPATICI DI ORIGINE BIOLOGICA O PREPARATI PER USO PARENTERALE O PREPARATI CON CONCENTRAZIONE PONDERALE DI CEPPO OMEOPATICO, PER I QUALI RESTA CONFERMATO L'OBBLIGO DI OTTEMPERARE ALLE PRESCRIZIONI DEL MODULO 4 DI CUI ALL'ALLEGATO 1 AL D.Lgs. N. 219/2006



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Comunicato relativo alla pubblicazione sul sito istituzionale del provvedimento relativo alla documentazione necessaria per il rinnovo dell'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali omeopatici.

In riferimento alla disposizione di cui all'art. 1, comma 590, della legge 23 dicembre 2014 n. 190: "Disposizioni urgenti per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato"(Legge di stabilità 2015), secondo cui "Entro il 31 marzo 2015, l'AIFA individua con proprio provvedimento, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale*, la documentazione necessaria per il rinnovo dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali di cui al primo periodo secondo modalità semplificate(...)", ai fini del rilascio dei provvedimenti di rinnovo dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali omeopatici di cui all'articolo 20 del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, e successive modificazioni, si rende noto che il relativo provvedimento è pubblicato sul sito istituzionale AIFA.

15A02544

**il provvedimento è
pubblicato sul website AIFA
<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/rinnovo-dellaic-dei-medicinali-omeopatici-commercio-31032015>**



Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA

AIFA pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale n. 75 del 31 marzo 2015, il provvedimento relativo alla documentazione necessaria per il rinnovo dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Questa notizia è disponibile anche in ...

Attualità area Azienda

Ambiti di attività - Registrazione

Tutte le attualità

Rinnovo dell'AIC dei medicinali omeopatici in commercio (31/03/2015)

Avviso

31/03/2015

Avviso relativo alla pubblicazione del provvedimento che individua la documentazione necessaria per il rinnovo dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali omeopatici in commercio ai sensi dell'articolo 20 del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, e successive modificazioni, in attuazione all'art. 1, comma 590, della legge 23 dicembre 2014 n. 190: "Disposizioni urgenti per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato"(Legge di stabilità 2015).

In allegato:

- Avviso alle Aziende titolari di medicinali omeopatici
- Determina n. 365/2015

Il provvedimento AIFA n. 365/2015

La determina AIFA è costituita da 5 articoli e 1 allegato che contiene le specifiche relative alla documentazione da presentare con la domanda di rinnovo dell'autorizzazione e si applica

- 1) a **tutti i medicinali omeopatici** in commercio ai sensi dell'art. 20 del D.lgs. n. 219/2006;
- 2) ai **medicinali antroposofici** descritti in una farmacopea ufficiale e preparati secondo un metodo omeopatico in quanto assimilabili, agli effetti del D.Lgs. n. 219/2006, ai medicinali omeopatici.

inoltre

È PREVISTA LA POSSIBILITÀ DI SOSTITUIRE LA DOCUMENTAZIONE PER IL RINNOVO GIÀ PRESENTATA A QUEI PRODOTTI LA CUI PROCEDURA AUTORIZZATIVA NON SIA ANCORA CONCLUSA ALLA DATA DI ENTRATA IN VIGORE DELLA DETERMINAZIONE.

Determina AIFA: la documentazione (1/6)

1. Parte Amministrativa
2. Parte di Qualità
3. Parte di Sicurezza
4. Parte relativa all'uso omeopatico
5. Parte concernente eventuali segnalazioni di farmacovigilanza rese ai sensi delle disposizioni di cui al titolo IX del D.Lgs. n. 219/06
6. Parte recante i dati di vendita al consumo del medicinale degli ultimi cinque anni



Determina AIFA: la documentazione (2/6)

Parte di Qualità

La parte di qualità è composta dalle sezioni 2.1.a), 2.1.b), 2.2 e 2.3, se applicabile, indicate nel dettaglio di seguito:

2.1.a) Requisiti di qualità del **materiale di partenza per preparazioni omeopatiche (ceppo omeopatico) o prima diluizione** (se coincidente con il materiale di partenza per preparazioni omeopatiche)

2.1.b) Requisiti di qualità dei **prodotti intermedi** (diluizioni liquide e/o tritrazioni)

2.2 Documentazione di qualità del **medicinale finito**

2.3 Documentazione aggiuntiva relativa a prodotti finiti contenenti **materiali di partenza di origine biologica**

Determina AIFA: la documentazione (3/6)

3. Parte di Sicurezza

3.1 Dichiarazione autocertificativa del rappresentante legale dell'Azienda, con la quale dichiarare il possesso degli elementi comprovanti la sicurezza del prodotto, avendo riguardo alla sua composizione, forma farmaceutica e via di somministrazione.

SONO ESCLUSI I MEDICINALI OMEOPATICI DI ORIGINE BIOLOGICA O PREPARATI PER USO PARENTERALE O PREPARATI CON CONCENTRAZIONE PONDERALE DI CEPPPO OMEOPATICO, PER I QUALI RESTA CONFERMATO L'OBBLIGO DI OTTEMPERARE ALLE PRESCRIZIONI DEL MODULO 4.

Determina AIFA: la documentazione (4/6)

4. Parte relativa all'uso omeopatico

4.1. Dichiarazione autocertificativa sottoscritta dal rappresentante legale dell'Azienda, con la quale attesti che:

- ✓ l'uso omeopatico del materiale di partenza per preparazioni omeopatiche (ceppo omeopatico) è dimostrato da adeguata bibliografia.

o, in alternativa

- ✓ **il metodo di produzione del medicinale omeopatico o del materiale di partenza per preparazioni omeopatiche (ceppo omeopatico) è conforme alla Farmacopea Europea, HAB (farmacopea Omeopatica Tedesca) e/o Fr. Ph. (French Pharmacopoeia);**
 - ✓ **il materiale di partenza per preparazione omeopatica o il ceppo omeopatico è utilizzato sul territorio italiano quale componente di un medicinale omeopatico commercializzato per almeno 15 anni.**



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Determina AIFA: la documentazione (5/6)

5. Parte concernente eventuali segnalazioni di farmacovigilanza rese ai sensi delle disposizioni di cui al titolo IX del D.Lgs n. 219/2006.

5.1 Dichiarazione autocertificativa sottoscritta dal rappresentante legale dell'Azienda, con la quale quest'ultimo dichiara le eventuali segnalazioni di farmacovigilanza rese ai sensi delle disposizioni di cui al titolo IX del D.lgs. 24 aprile 2006, n. 219.

SONO ESCLUSI I MEDICINALI OMEOPATICI DI ORIGINE BIOLOGICA O PREPARATI PER USO PARENTERALE O PREPARATI CON CONCENTRAZIONE PONDERALE DI CEPPLO OMEOPATICO, PER I QUALI RESTA CONFERMATO L'OBBLIGO DI OTTEMPERARE ALLE PRESCRIZIONI DEL MODULO 4.



Determina AIFA: la documentazione (6/6)

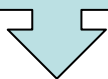
6. Parte recante i dati di vendita al consumo degli ultimi 5 anni

6.1 Dichiarazione autocertificativa sottoscritta dal rappresentante legale dell'Azienda, con la quale quest'ultimo dichiara i dati di vendita al consumo degli ultimi 5 anni

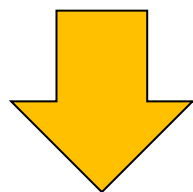
NON SI APPLICA AI MEDICINALI OMEOPATICI DI ORIGINE BIOLOGICA O PREPARATI PER USO PARENTERALE O PREPARATI CON CONCENTRAZIONE PONDERALE DI CEPPLO OMEOPATICO, PER I QUALI RESTA CONFERMATO L'OBBLIGO DI OTTEMPERARE ALLE PRESCRIZIONI DEL MODULO 4



Tipologia dossier 1



Dossier completo in CTD
conforme all'art. 17 del
D. l.gs 2019/2006



**CTD: modulo 1, 2,
3, 4 e uso
omeopatico**

Tipologia dossier 2



Dossier semplificato
secondo l'art. 20 del
D. l.gs 219/2006 con
le semplificazioni
introdotte dalla legge
189/2012

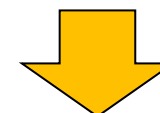


**modulo 1, 2, 3
secondo CTD, uso
omeopatico e
autocertificazione
sulla sicurezza
(no modulo 4)**

Tipologia dossier 3



Dossier ridotto
secondo il
provvedimento AIFA
del 31 marzo 2015



**Tutta la
documentazione è
ridotta secondo il
provvedimento
AIFA**



Il dossier

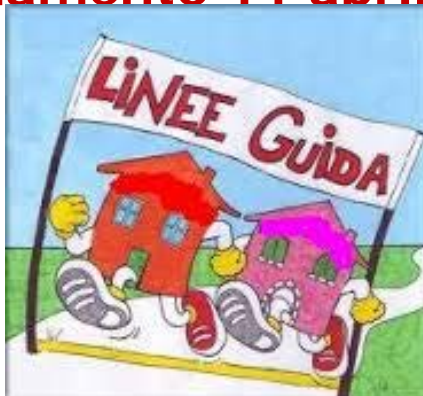
	Tipologia 1	Tipologia 2	Tipologia 3
Documentazione amministrativa	CTD: modulo 1	CTD: modulo 1	Documentazione amministrativa secondo determina AIFA
Documentazione tecnico scientifica di qualità	CTD: modulo 3	CTD: modulo 3	Documentazione di qualità semplificata secondo determina AIFA
Documentazione di sicurezza	CTD: modulo 4	Autocertificazione* sulla sicurezza del medicinale	Autocertificazione* sulla sicurezza del medicinale
Documentazione sull'uso omeopatico	HMPWG - Points to consider on the justification of homeopathic use of the stock - 2012	HMPWG - Points to consider on the justification of homeopathic use of the stock - 2012	Autocertificazione sull'uso omeopatico

***Nel caso di medicinali omeopatici di origine biologica o preparati per uso parenterale o preparati con concentrazione ponderale di ceppo omeopatico è obbligatorio presentare il modulo 4 secondo CTD.**



Le linee guida AIFA

- Linea guida relativa alle avvertenze degli eccipienti da inserire negli stampati dei medicinali omeopatici - **12 dicembre 2016, aggiornata il 27 gennaio 2017;**
- Domande e Risposte (FAQ) relative alla presentazione delle domande di rinnovo dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali omeopatici di cui all'art. 20 del D.Lgs. n. 219/2006 – **aggiornamento 11 aprile 2017**



Linea guida *eccipienti*

La linea guida ha lo scopo di garantire una corretta informazione per l'utilizzatore.

Deve essere usata per l'inserimento di avvertenze negli stampati (etichetta e foglio illustrativo) dei medicinali omeopatici, e si applica:

- 1) alle domande di **rinnovo** dei medicinali omeopatici di cui all'art. 20 del D. l.gs. n. 219/2006;
- 2) alle domande di **registrazione semplificata** e alle procedure di **autorizzazione** dei medicinali omeopatici, ove applicabile;
- 3) alle istanze di **variazione per i medicinali omeopatici in commercio** ai sensi delle disposizioni transitorie previste dall'art. 20, comma 1, del D.l.gs. n. 219/2006, con impatto sugli stampati, ove, per **sicurezza**, dovranno essere inserite le avvertenze su **eccipienti**

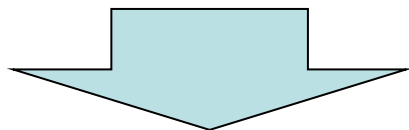


Perché la linea guida?

In omeopatia le forme farmaceutiche solide tradizionalmente usate sono granuli in contenitore monodose e granuli in contenitore multidose in prevalenza costituiti da **saccarosio**, **lattosio** e più raramente **amido**, mentre le forme farmaceutiche liquide per uso orale (ad es. gocce orali, soluzioni orali di tinture madri) sono costituite da soluzioni idro-alcoliche con diversa concentrazione di **etanolo**.



A queste forme farmaceutiche comunemente usate in omeopatia si aggiungono ulteriori forme farmaceutiche sovrapponibili a quelle utilizzate in allopatia (come sciroppi, compresse, colliri, soluzioni iniettabili, creme, etc), che possono contenere diversi **conservanti** e **antiossidanti** (come alcol benzilico, acido benzoico, acido borico, acido citrico, benzalconio cloruro, sodio cloruro, etc).



DA CIÒ DERIVA CHE IN OMEOPATIA NELLA MAGGIOR PARTE DEI CASI, ESSENDO IL CEPPPO OMEOPATICO DI PARTENZA NOTEVOLMENTE DILUITO, LA COMPOSIZIONE QUANTITATIVA IN ECCIPIENTI COSTITUISCE L'EFFETTIVA COMPOSIZIONE QUANTITATIVA DELLA FORMULAZIONE.

La linea guida è articolata in una parte descrittiva nella quale è illustrata:

- **la premessa regolatoria,**
- **le motivazioni che hanno determinato l'elaborazione di tale linea guida**
- **l'ambito di applicazione**
- **le modalità di utilizzo dell'allegato**

un allegato
informazioni



elencati i diversi
merito alla loro



Nell'allegato sono riportati gli eccipienti in ordine alfabetico, e ove presente il relativo numero E.

Per ciascun eccipiente è indicata:

- la **via di somministrazione** del medicinale;
- il **VALORE SOGLIA** da considerare per inserire le informazioni negli stampati (etichetta e foglio illustrativo) dei medicinali omeopatici;
- per utilità vicino alla via di somministrazione sono riportate come **esempio** alcune forme farmaceutiche;
- come calcolare la quantità di eccipiente rispetto al valore soglia indicato e il contenuto della confezione;
- le **informazioni che devono essere riportate** in etichetta e/o foglio illustrativo;

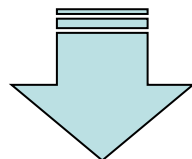


La sezione "*Istruzioni per il calcolo da fornire ad AIFA*" deve essere utilizzata da parte dell'Azienda per fornire sempre ad AIFA la quantità di eccipiente del medicinale in esame:

- **VALORE SOGLIA ZERO:** ovvero ove sono già presenti avvertenze indipendentemente dalla quantità di eccipiente la quantità di eccipiente ottenuta a seguito del calcolo, sarà riportata in etichetta/FI solo su richiesta di AIFA
- **VALORE SOGLIA DIVERSO DA ZERO:** ovvero è prevista un'avvertenza specifica per quantità di eccipiente la quantità di eccipiente ottenuta a seguito del calcolo, sarà riportata sempre in etichetta/FI.

Vengono fornite indicazioni su come procedere nel calcolo nelle sezioni "**Istruzioni per il calcolo**" e "**Informazioni per AIFA**";

La sezione "**Informazioni da riportare in etichetta/FI**" fornisce tutte le informazioni che devono essere riportate in etichetta/FI.



Rispetto ad un
VALORE SOGLIA



Cos'è il VALORE SOGLIA?

Il **VALORE SOGLIA** è quel valore uguale o superiore che definisce quando è necessario inserire le informazioni di sicurezza relative all'eccipiente.

Queste informazioni sono dettagliate per ogni eccipiente nei relativi riquadri dell'allegato.

Nel caso in cui il **VALORE SOGLIA** sia **DIVERSO DA ZERO**, le informazioni da riportare dovranno essere esclusivamente quelle contenute nel riquadro relativo al **VALORE SOGLIA DIVERSO DA ZERO**, e pertanto non devono essere presenti nel riquadro del **VALORE SOGLIA**



È opportuno precisare che i medicinali omeopatici soggetti a procedura di rinnovo dell'autorizzazione e soggetti a procedura semplificata di registrazione **non** hanno indicazioni terapeutiche e di conseguenza **non è autorizzata nessuna posologia**.

Pertanto nel caso in cui è presente un valore soglia diverso da zero, come riportato nella linea guida, si deve stabilire una **unità di misura** di riferimento del medicinale (es. 1 ml, 0.5 ml, 1 g, etc) o un'unità posologica (1 compressa, 1 fiala, etc) in considerazione del contenuto della confezione.



A titolo esemplificativo si fa presente che è necessario riportare l'equivalenza al numero di gocce corrispondenti per i liquidi, e al numero di granuli corrispondenti per i solidi, così come per le altre forme farmaceutiche. Ad esempio:

- per le **forme farmaceutiche liquide** per uso orale: x ml di medicinale equivale a n gocce. ($x \text{ ml} = n \text{ gocce}$)
- per le **forme farmaceutiche solide** per uso orale: x g di medicinale equivale a n granuli. ($x \text{ g} = n \text{ granuli}$)
- il contenuto di etanolo dovrà essere espresso in % v/v:
«**questo medicinale contiene x vol % etanolo (alcool), x ml di prodotto equivale a n gocce.**»



LATTOSIO

VIA DI SOMMINISTRAZIONE: ORALE (es. granuli, compresse, soluzione orale)

- VALORE SOGLIA: ZERO



Istruzioni per il calcolo da fornire ad AIFA	[Calcolare la quantità di lattosio (= x mg) per ogni grammo nelle forme farmaceutiche solide o per ogni ml nelle forme farmaceutiche liquide]
Informazioni da riportare in etichetta/FI	<i>Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.</i>

- VALORE SOGLIA: 5 G

Istruzioni per il calcolo

[Indicare il numero di unità posologica corrispondenti a 5 g di lattosio e calcolare la quantità di eccipiente secondo l'esempio riportato:

Forme farmaceutiche solide

5 g di lattosio corrispondono all'assunzione di n granuli/comprese.

Forme farmaceutiche liquide

5 g di lattosio corrispondono a x ml di prodotto]

Informazioni per AIFA

Fornire il risultato dei calcoli per determinare la quantità di eccipiente seguendo le istruzioni della cella superiore con riferimento all'unità posologica.

Informazioni da riportare in etichetta/FI

Forme farmaceutiche solide

5 g di lattosio corrispondono all'assunzione di <n granuli/comprese>.

Da tenere in considerazione in persone affette da diabete mellito.

Forme farmaceutiche liquide

5 g di lattosio corrispondono a x ml di prodotto.

Da tenere in considerazione in persone affette da diabete mellito.



- VIA DI SOMMINISTRAZIONE: ORALE (es. granuli, compresse, gocce)

VALORE SOGLIA	INFERIORE A 100 MG/1 G (per le forme farmaceutiche solide); INFERIORE A 100 MG/1 ML (per le forme farmaceutiche liquide)	SUPERIORE A 100 MG/1 G (per le forme farmaceutiche solide); SUPERIORE A 100 MG/1 ML (per le forme farmaceutiche liquide)
Istruzioni per il calcolo	[Indicare l'unità posologica e calcolare la quantità di eccipiente secondo l'esempio riportato: <u>Forme farmaceutiche solide</u> 1 <compressa/granulo> di "ABC" contiene x mg di etanolo. <u>Forme farmaceutiche liquide</u> 1 ml di "ABC" contiene x mg di etanolo]	[Indicare l'unità posologica e calcolare la quantità di eccipiente secondo l'esempio riportato: <u>Forme farmaceutiche solide</u> 1 <compressa/granulo> di "ABC" contiene x mg di etanolo. <u>Forme farmaceutiche liquide</u> 1 ml di "ABC" contiene x mg di etanolo. x ml di prodotto equivalgono a 5 gocce (xml = 5 gocce) e contengono x mg di etanolo.]
Informazioni per AIFA	Fornire il risultato dei calcoli per determinare la quantità di etanolo seguendo le istruzioni della cella superiore con riferimento all'unità posologica.	Fornire il risultato dei calcoli per determinare la quantità di eccipiente seguendo le istruzioni della cella superiore con riferimento all'unità posologica.



ETANOLO

Informazioni da riportare in etichetta/Fl

Forme farmaceutiche solide

Questo medicinale contiene x vol % etanolo (alcool), inferiore a 100 mg/1 g.

Forme farmaceutiche liquide

Questo medicinale contiene x vol % etanolo (alcool), inferiore a 100 mg/1 ml.

Forme farmaceutiche solide

Questo medicinale contiene x vol % etanolo (alcool).

1 g di questo medicinale contiene x mg di etanolo, equivalenti a x ml di birra o x ml di vino.

Se si assume 1 g di "ABC", il contenuto di etanolo è superiore a 100 mg e pertanto deve essere usato con particolare cautela nelle donne in gravidanza o in allattamento, nei bambini e nei gruppi ad alto rischio come le persone affette da patologie epatiche o epilessia.

Può essere dannoso per gli alcolisti.

Se si assumono n mg/g di "ABC" che superano 3 g di etanolo, questo medicinale può modificare gli effetti di altri medicinali e può compromettere la sua capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Forme farmaceutiche liquide

Questo medicinale contiene x vol % etanolo (alcool).

x ml di prodotto equivalgono a 5 gocce (xml = 5 gocce) e contengono x mg di etanolo.

1 ml di questo medicinale contiene x mg di etanolo, equivalenti a x ml di birra o x ml di



- VIA DI SOMMINISTRAZIONE: **ORALE** (es. granuli, compresse, gocce)

VALORE SOGLIA	INFERIORE A 100 MG/1 G (per le forme farmaceutiche solide); INFERIORE A 100 MG/1 ML (per le forme farmaceutiche liquide)	SUPERIORE A 100 MG/1 G (per le forme farmaceutiche solide); SUPERIORE A 100 MG/1 ML (per le forme farmaceutiche liquide)
Istruzioni per il calcolo	<p>[Indicare l'unità posologica e calcolare la quantità di eccipiente secondo l'esempio riportato:</p> <p>Forme farmaceutiche solide 1 <compressa/granulo> di "ABC" contiene x mg di etanolo.</p> <p>Forme farmaceutiche liquide 1 ml di "ABC" contiene x mg di etanolo]</p>	<p>[Indicare l'unità posologica e calcolare la quantità di eccipiente secondo l'esempio riportato:</p> <p>Forme farmaceutiche solide 1 <compressa/granulo> di "ABC" contiene x mg di etanolo.</p> <p>Forme farmaceutiche liquide 1 ml di "ABC" contiene x mg di etanolo. x ml di prodotto equivalgono a 5 gocce (xml = 5 gocce) e contengono x mg di etanolo.]</p>

ETANOLO

Informazioni da riportare in etichetta/FI

Forme farmaceutiche solide

Questo medicinale contiene x vol % etanolo (alcool), inferiore a 100 mg/1 g.

Forme farmaceutiche liquide

Questo medicinale contiene x vol % etanolo (alcool), inferiore a 100 mg/1 ml.



Forme farmaceutiche solide

Questo medicinale contiene x vol % etanolo (alcool).

1 g di questo medicinale contiene x mg di etanolo, equivalenti a x ml di birra o x ml di vino.

Se si assume 1 g di "ABC", il contenuto di etanolo è superiore a 100 mg e pertanto deve essere usato con particolare cautela nelle donne in gravidanza o in allattamento, nei bambini e nei gruppi ad alto rischio come le persone affette da patologie epatiche o epilessia .

Può essere dannoso per gli alcolisti.

Se si assumono n mg/g di "ABC" che superano 3 g di etanolo, questo medicinale può modificare gli effetti di altri medicinali e può compromettere la sua capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Forme farmaceutiche liquide

Questo medicinale contiene x vol % etanolo (alcool).

x ml di prodotto equivalgono a 5 gocce (x ml = 5 gocce) e contengono x mg di etanolo.

1 ml di questo medicinale contiene x mg di etanolo, equivalenti a x ml di birra o x ml di vino.

Se si assume 1 ml di "ABC", il contenuto di etanolo è superiore a 100 mg e pertanto deve essere usato con particolare cautela nelle donne in gravidanza o in allattamento, nei bambini e nei gruppi ad alto rischio come le persone affette da patologie epatiche o epilessia .¶

Può essere dannoso per gli alcolisti .¶

Se si assumono n ml di "ABC" che superano 3 g di etanolo, questo medicinale può modificare gli effetti di altri medicinali e può compromettere la sua capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.⌘



Le FAQ AIFA

Nel corso delle valutazioni dei dossier di rinnovo presentati dalle aziende omeopatiche, sono stati evidenziati diversi quesiti, sia diverse interpretazioni delle disposizioni normative.

Pertanto, considerata la scadenza al **30 giugno 2017**, al fine di facilitare la compilazione dei dossier autorizzativi, si è provveduto a raccogliere i più frequenti quesiti sottoposti, fornendo i chiarimenti necessari.



MEDICINALI OMEOPATICI

COMUNICATO ALLE AZIENDE FARMACEUTICHE

DOMANDE E RISPOSTE (FAQ) RELATIVE ALLA PRESENTAZIONE DELLE DOMANDE DI RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO DEI MEDICINALI OMEOPATICI DI CUI ALL'ART. 20 DEL D.LGS. N. 219/2006

AGGIORNAMENTO AL 11 APRILE 2017

Revisione 1

La risoluzione delle questioni evidenziate dovrebbe permettere alle aziende di procedere velocemente nella sottomissione delle domande di rinnovo

Il documento è costituito da:

- **29 FAQ** di natura tecnica
- **7 FAQ AMM** di natura amministrativa.

In particolare le FAQ AMM dovrebbero permettere alle aziende di presentare una documentazione valida da un punto di vista amministrativo, già al primo deposito della domanda di rinnovo.

I quesiti raccolti riguardano sia la documentazione sottomessa in formato conforme al CTD, che secondo la Determina AIFA n. 365/2015

Ove il quesito è relativo ad una particolare tipologia di documentazione, questa informazione è indicata tra parentesi al termine della domanda.

FAQ 7. Quale farmacopea ha prevalenza tra Farmacopea Europea (Ph. Eur.), Farmacopea Omeopatica tedesca (HAB) e Farmacopea Francese (Ph.Fr.)?

La Farmacopea Europea ha carattere vincolante in Italia ed è obbligatorio il riferimento alle monografie in essa pubblicate rispetto a quelle delle farmacopee omeopatiche nazionali ufficialmente riconosciute (HAB e Ph.Fr.).

FAQ 9. Se le aziende non riescono ad ottenere, da parte del fornitore del ceppo omeopatico, tutte le informazioni relative al raw material (es. nome del fornitore del raw material), come si può ottemperare?

Premesso che il dossier in CTD deve essere costituito da dati completi, qualora il fornitore non voglia trasmettere all'Azienda titolare le informazioni relative al raw material/ceppo omeopatico, è possibile che lo stesso fornitore invii direttamente ad AIFA la documentazione completa (inclusi gli studi di stabilità), indicando chiaramente il codice della pratica di rinnovo a cui fa riferimento.

Si ricorda che secondo la Determina AIFA resta in capo al Titolare dell'autorizzazione del medicinale omeopatico l'omessa indicazione del fornitore di materia prima, ovvero il titolare può non fornire indicazioni sulla materia prima ma è sua responsabilità detenere il dato presso l'azienda.

FAQ 12. Un metodo di analisi che è pubblicato nella Farmacopea Europea (Ph. Eur.), deve essere convalidato?

A meno che diversamente riportato nella monografia specifica o nel capitolo generale, non è richiesta la convalida dei metodi di analisi da parte dell'analista.

FAQ 22. Nella parte 2.1.a) della determina AIFA 365/2015 è richiesta la presentazione della documentazione relativa al ceppo omeopatico o prima diluizione. Si può presentare la documentazione unicamente sulla prima diluizione?

La parte di qualità 2.1.a) della determina AIFA 365/2015 deve essere sempre riferita al ceppo omeopatico (ad es. tintura madre, etc). Il riferimento alla prima diluizione è stato inserito per poter considerare quei casi ove la tintura madre coincida direttamente con la prima diluizione prodotta. Infatti le informazioni sulla prima diluizione devono essere inserite come parte integrante della sezione 2.1.a) quando il metodo di produzione del ceppo omeopatico descritto in Farmacopea Europea (Ph. Eur.), preveda direttamente la produzione di una diluizione come ceppo omeopatico o materiale di partenza per preparazioni omeopatiche.

FAQ AMM 2. E' possibile presentare domande di rinnovo contenenti certificazioni GMP rilasciate da oltre 3 anni o QP declaration basate su audit effettuati da più di 3 anni? (CTD, Determina AIFA N. 365/2015)

Al momento della sottomissione della domanda di rinnovo i documenti devono essere validi.

Tuttavia, può essere valutata una documentazione che abbia superato il periodo di validità indicato purché la Società fornisca una giustificazione adeguata e che comunque si impegni a fornire la documentazione aggiornata prima del termine della procedura.

FAQ AMM 6. E' possibile presentare una QP declaration in cui sono elencati più componenti attivi omeopatici? (CTD, Determina AIFA N. 365/2015)

Per un medicinale complesso è accettabile inserire in un'unica *QP declaration* più componenti omeopatici purché siano indicati tutti i siti di produzione coinvolti e si evinca in modo inequivocabile quali siti sono rispettivamente coinvolti nella produzione di ciascuno dei componenti elencati.

L'etichettatura e il foglio illustrativo

Art. 85 del Decreto legislativo 24 aprile 2006 n. 219.

L'etichettatura ed eventualmente il foglio devono recare obbligatoriamente ed esclusivamente alcune informazioni quali:

- Dicitura: «medicinale omeopatico» in grande evidenza, seguita dalla frase: «senza indicazioni terapeutiche approvate»;
- denominazione scientifica del ceppo o dei ceppi omeopatici
- titolare della registrazione e, se diverso, del produttore;
- modalità di somministrazione e, se necessario, via di somministrazione;
- scadenza e forma farmaceutica;
- eventuali precauzioni particolari da prendere per la conservazione del medicinale;
- un'avvertenza all'utilizzatore di consultare un medico se i sintomi persistono;
- dicitura: «medicinale non a carico del Servizio sanitario nazionale».

LE DISPOSIZIONI SULL'ETICHETTATURA SI APPLICANO ANCHE AI MEDICINALI OMEOPATICI IN COMMERCIO AI SENSI DELLE DISPOSIZIONI TRANSITORIE



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

TITOLO VIII – PUBBLICITÀ

Art. 120 del Decreto legislativo 24 aprile 2006 n. 219 modificato dal Decreto legislativo 29 dicembre 2007, n. 274

Disposizioni particolari sulla pubblicità presso i medici

«1-bis. Per i medicinali omeopatici o antroposofici senza indicazioni terapeutiche, al medico può essere consegnata la documentazione utile a ricordare posologia e campi di applicazione mediante pubblicazioni tratte da una delle farmacopee europee o dalla letteratura omeopatica o antroposofica. In quest'ultimo caso, deve essere stampigliato in modo visibile che trattasi di indicazioni per cui non vi è, allo stato attuale, evidenza scientificamente provata della efficacia del medicinale omeopatico o antroposofico.»



Disposizioni particolari per la pubblicità sui medicinali omeopatici

Art. 128 del Decreto legislativo 24 aprile 2006 n. 219

- 1. La pubblicità dei medicinali omeopatici di cui all'articolo 16, comma 1, e' soggetta alle disposizioni del presente titolo ; tuttavia, nella pubblicità di tali medicinali possono essere utilizzate soltanto le informazioni di cui all'articolo 85.*
- 2. E' vietata qualsiasi forma di pubblicità al pubblico dei medicinali omeopatici di cui all'articolo 20, comma 1.*



Per i medicinali omeopatici soggetti a procedura semplificata di registrazione la pubblicità può riferirsi solo alle informazioni riportate nel foglio illustrativo semplificato

Per i medicinali omeopatici attualmente in commercio in base alle disposizioni *ope legis* è vietata la pubblicità al pubblico



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Linee Guida e documentazione di riferimento



- Farmacopea Europea e Farmacopee ufficialmente riconosciute
- Linee Guida elaborate da HMPWG
- Linee Guida EMA
- Documentazione Eudralex



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH



EudraLex

The Rules Governing Medicinal Products in the European Union

Il D.lgs. 219/2006 e la Direttiva 2001/83/CE definiscono il medicinale omeopatico ottenuto a partire da sostanze denominate materiali di partenza per preparazioni omeopatiche o ceppi omeopatici, secondo un processo di produzione omeopatico descritto in Farmacopea Europea o, in assenza di tale descrizione, nelle Farmacopee utilizzate ufficialmente negli Stati Membri della Comunità Europea



Farmacopea Europea



La Ph. Eur. attualmente in vigore è
l'edizione 9.1



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Elenco delle monografie omeopatiche

**38
monografie!**

	Title	Version date	Mono number
1	Acidum picrinicum for homoeopathic preparations	04/2016	2695
2	Agaricus phalloides for homoeopathic preparations	01/2017	2290
3	Allium sativum for homoeopathic preparations	07/2014	2023
4	Anacardium for homoeopathic preparations	07/2014	2094
5	Apis for homoeopathic preparations	07/2014	2024
6	Arsenicum album for homoeopathic preparations	07/2014	1599
7	Aurum chloratum natronatum for homoeopathic preparations	01/2017	2141
8	Barium chloratum for homoeopathic preparations	01/2017	2142
9	Belladonna for homoeopathic preparations	01/2016	2489
10	Cadmium sulfuricum for homoeopathic preparations	07/2014	2143
11	Calcium iodatum for homoeopathic preparations	01/2017	2144
12	Cocculus for homoeopathic preparations	07/2014	2486
13	Crocus for homoeopathic preparations	07/2014	1624
14	Cuprum aceticum for homoeopathic preparations	07/2014	2146
15	Cuprum metallicum for homoeopathic preparations	04/2016	1610
16	Ferrum metallicum for homoeopathic preparations	07/2014	2026
17	Hedera helix for homoeopathic preparations	01/2008	2092
18	Herbal drugs for homoeopathic preparations	01/2012	2045
19	Histaminum for homoeopathic preparations	04/2016	2671
20	Homoeopathic pillules coated	01/2015	2786
21	Homoeopathic pillules impregnated	04/2012	2079
22	Homoeopathic preparations	01/2017	1038
23	Hydrastis canadensis for homoeopathic preparations	01/2012	2500
24	Hyoscyamus for homoeopathic preparations	01/2008	2091
25	Hypericum for homoeopathic preparations	01/2008	2028
26	Ignatia for homoeopathic preparations	01/2017	2513
27	Introduction	01/2008	90006
28	Kalium bichromicum for homoeopathic preparations	07/2014	2501
29	Magnesium fluoratum for homoeopathic preparations	01/2017	2676
30	Magnesium phosphoricum for homoeopathic preparations	01/2017	2505
31	Methods of preparation of homoeopathic stocks and potentisation	01/2017	2371
32	Mother tinctures for homoeopathic preparations	01/2017	2029
33	Nux-vomica for homoeopathic preparations	01/2017	2514
34	Petroleum rectificatum for homoeopathic preparations	01/2016	2683
35	Pillules for homoeopathic preparations	01/2017	2153
36	Staphysagria for homoeopathic preparations	01/2016	2289
37	Sulfur for homoeopathic preparations	04/2011	2515
38	Urtica dioica for homoeopathic preparations	07/2014	2030



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Esempio di monografia generale specifica

01/2016:2371

La monografia *2371 Methods of preparation of homoeopathic stocks and potentisation*

riporta i metodi di produzione di diversi ceppi e metodi di diluizione

METHODS OF PREPARATION OF HOMOEOPATHIC STOCKS AND POTENTISATION

Via praeparandi stirpes homoeopathicas et potentificandi

Homoeopathic stocks are prepared, using suitable methods, from raw materials that comply with the requirements of the monograph *Homoeopathic preparations* (1038). The methods described below, combined with established methods for potentisation, are examples of methods, but other methods described in an official national pharmacopoeia of a Member State may equally be used.

Where material of animal or human origin is to be used, particular reference is made to the requirements concerning the use of such raw material of zoological or human origin in the monograph *Homoeopathic preparations* (1038).

In the preparation of liquid dilutions, the ethanol of the concentration prescribed in the method may, if necessary, be replaced by ethanol (36 per cent V/V) [ethanol (30 per cent m/m)] or ethanol (18 per cent V/V) [ethanol (15 per cent m/m)].



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Ciascun metodo presenta il relativo metodo di riferimento secondo farmacopea omeopatica tedesca o francese

1 part of the 1st decimal dilution;

9 parts of ethanol (18 per cent V/V) [ethanol (15 per cent m/m)].

Subsequent decimal dilutions are produced as stated for D2.

METHOD 1.1.3 (EQUIVALENT TO HAB 2a: MOTHER TINCTURES AND LIQUID DILUTIONS)

Method 1.1.3 is used for fresh herbal drugs containing generally less than 70 per cent of expressed juice and more than 60 per cent moisture (loss on drying) and no essential oil or resin.

Mother tinctures prepared according to Method 1.1.3 (ethanol content approximately 50 per cent V/V or 43 per cent m/m) are prepared by maceration as described below.

Comminute the herbal drug. Take a sample and determine the loss on drying (2.2.32). Unless otherwise prescribed, determine the loss on drying on 2.00-5.00 g of comminuted raw material in a flat-bottomed tared vessel, 45-55 mm in diameter, that has been previously dried as indicated for the raw material. Dry the raw material at 105 °C for 2 h then allow to cool in a desiccator.

To the comminuted herbal drug immediately add not less than half the mass of ethanol (90 per cent V/V) [ethanol (86 per cent m/m)] and store in well-closed containers at a temperature not exceeding 20 °C.

Use the following expression to calculate the amount (A_2), in kilograms, of ethanol (90 per cent V/V) [ethanol (86 per cent m/m)] required for the mass (m) of raw material, then subtract the amount of ethanol (90 per cent V/V) [ethanol

Subsequent decimal dilutions are produced as stated for D2.

The 1st 'centesimal' dilution (C1) is made from:

2 parts of the mother tincture;

98 parts of ethanol (50 per cent V/V) [ethanol (43 per cent m/m)].

The 2nd centesimal dilution (C2) is made from:

1 part of the 1st 'centesimal' dilution;

99 parts of ethanol (50 per cent V/V) [ethanol (43 per cent m/m)].

Subsequent centesimal dilutions are produced as stated for C2.

METHOD 1.1.4 (EQUIVALENT TO HAB 2b: MOTHER TINCTURES AND LIQUID DILUTIONS)

Method 1.1.4 is used for fresh herbal drugs containing generally less than 70 per cent of expressed juice and more than 60 per cent moisture (loss on drying) and no essential oil or resin.

Mother tinctures prepared according to Method 1.1.4 (ethanol content approximately 36 per cent V/V or 30 per cent m/m) are prepared by maceration as described below.

Comminute the herbal drug. Take a sample and determine the loss on drying (2.2.32). Unless otherwise prescribed, determine the loss on drying on 2.00-5.00 g of comminuted raw material in a flat-bottomed tared vessel, 45-55 mm in diameter, that has been previously dried as indicated for the raw material. Dry the raw material at 105 °C for 2 h then allow to cool in a desiccator. To the comminuted herbal drug immediately add not less than



METHOD 1.1.9 (EQUIVALENT TO HAB 4b: MOTHER TINCTURES AND LIQUID DILUTIONS)

Method 1.1.9 is generally used for animal matter.

Mother tinctures prepared according to Method 1.1.9 are prepared by maceration or percolation as described below, using 1 part of animal matter and 10 parts of ethanol of the appropriate concentration (anhydrous, 96 per cent V/V - 94 per cent m/m, 90 per cent V/V - 86 per cent m/m, 80 per cent V/V - 73 per cent m/m, 70 per cent V/V - 62 per cent m/m, 50 per cent V/V - 43 per cent m/m, 36 per cent V/V - 30 per cent m/m, 18 per cent V/V - 15 per cent m/m), unless otherwise prescribed in the individual monograph.

Production by maceration. Unless otherwise prescribed, comminute the animal matter, mix thoroughly with ethanol of the appropriate concentration and allow to stand in a closed container for an appropriate time. Separate the residue from the ethanol and, if necessary, press out. In the latter case, combine the 2 liquids obtained.

Production by percolation. If necessary, comminute the animal matter. Mix thoroughly with a portion of ethanol of the appropriate concentration and allow to stand for an appropriate time. Transfer to a percolator and allow the percolate to flow slowly at room temperature, making sure that the animal matter to be extracted is always covered with the remaining ethanol. The residue may be pressed out and the expressed liquid combined with the percolate.

Ciascun metodo riporta:

- per quale materia prima è utilizzato;
- il tipo di produzione della TM;
- le concentrazioni di etanolo usate per la produzione;
- la produzione delle diluizioni successive

METHOD 1.1.11 (FRENCH PHARMACOPOEIA)

Method 1.1.11 is generally used for animal matter.

Mother tinctures prepared according to Method 1.1.11 are prepared by maceration.

The mass ratio of raw material to mother tincture is usually 1 to 20. To the raw material, appropriately comminuted, add the quantity of ethanol of the appropriate concentration required to produce a 1 in 20 mother tincture. Allow to macerate for at least 10 days, with sufficient shaking. Decant and filter. Allow to stand for 48 h and filter again. For mother tinctures with a required assay content, adjustment may be carried out, if necessary, by adding ethanol of the same concentration as used for the preparation of the tincture.

Potentiation

The 1st decimal dilution (D1) is made from:

- 1 part of the mother tincture;
- 9 parts of ethanol of the appropriate concentration.

The 2nd decimal dilution (D2) is made from:

- 1 part of the 1st decimal dilution;
- 9 parts of ethanol of the appropriate concentration.

Subsequent decimal dilutions are produced as stated for D2, using ethanol of the appropriate concentration.

The 1st centesimal dilution (C1) is made from:

- 1 part of the mother tincture;
- 99 parts of ethanol of the appropriate concentration.

The 2nd centesimal dilution (C2) is made from:

- 1 part of the 1st centesimal dilution;
- 99 parts of ethanol of the appropriate concentration.

Subsequent centesimal dilutions are produced as stated for C2, using ethanol of the appropriate concentration.



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Esempio di monografia specifica

01/2013:2486

ANAMIRTA COCCULUS FOR HOMOEOPATHIC PREPARATIONS

Anamirta cocculus ad praeparationes
homoeopathicas

DEFINITION

Dried, ripe fruit of *Anamirta paniculata* Colebr. (*A. cocculus* Wight et Arn.).

Content: minimum 0.80 per cent of picrotoxinin ($C_{15}H_{16}O_6$; M_r 292.3) (dried drug).

IDENTIFICATION

First identification: A, B, D.

Second identification: A, B, C.

- A. The fruits are dark greyish-brown or black, reniform sub-spherical, about 6-10 mm in diameter and 9-12 mm long;

La monografia è
suddivisa in:

una sezione relativa
alla materia prima
(con test specifici di
qualità)

una sezione relativa
a test di qualità per i
materiali di
partenza per
preparazioni
omeopatiche (p.es.
Tintura Madre)

Anamirta cocculus for homoeopathic preparations

Mother tincture

The mother tincture complies with the requirements of the general monograph on *Mother tinctures for homoeopathic preparations* (2029).

DEFINITION

Content: 0.07 per cent *m/m* to 0.15 per cent *m/m* of picrotoxinin ($C_{15}H_{16}O_6$).

PRODUCTION

The mother tincture is prepared from the dried, ripe fruit of *A. paniculata* Colebr. according to the following methods prescribed in the monograph *Methods of preparation of homoeopathic stocks and potentisation* (2371):

- method 1.1.8 using the powdered herbal drug (710) (2.9.12) and ethanol (90 per cent V/V) R; use ethanol (70 per cent V/V) R to prepare the 4th decimal dilution and ethanol (50 per cent V/V) R for subsequent dilutions;
- method 1.1.10 using the crushed drug in fragments of about 2-3 mm, ethanol (90 per cent V/V) R and a maceration time of about 3 weeks.

CHARACTERS



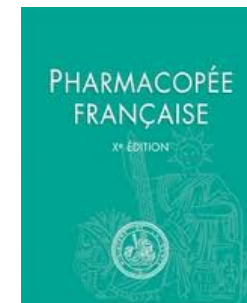
Farmacopee omeopatiche



Esistono Farmacopee omeopatiche ufficialmente riconosciute in Europa, oltre la Farmacopea Europea:


Francia – *Pharmacopee Francaise*

Germania – *HAB o GHP*



Dove trovare le Linee Guida per i medicinali omeopatici

Sul sito web HMA –
Head of Agencies sono
pubblicati i lavori del
gruppo europeo
Homeopathic Medicinal
Products Working Group
- HMPWG



The screenshot displays the HMA (Heads of Medicines Agencies) website. The header includes the HMA logo and navigation tabs for 'ABOUT HMA', 'HUMAN MEDICINES', and 'VETERINARY MEDICINES'. A breadcrumb trail indicates the current location: 'Home > About HMA > Working Groups > Homeopathic Medicinal Products Working Group'. The left sidebar lists various working groups, with 'WORKING GROUPS' highlighted. The main content area features a red oval around the 'HOMEOPATHIC MEDICINAL PRODUCTS WORKING GROUP (HMPWG)' heading. Below this heading is a table of contents with expandable sections: 'Introduction/Overview', 'Mandate', 'Members and Representatives', 'Contact', and 'Key documents list'.

HMA
Heads of Medicines Agencies

ABOUT HMA HUMAN MEDICINES VETERINARY MEDICINES

You are here: [Home](#) > [About HMA](#) > [Working Groups](#) > [Homeopathic Medicinal Products Working Group](#)

VISION AND MISSION
STRUCTURE
WORKING GROUPS
BENCHMARKING OF EUROPEAN MEDICINES AGENCIES
EUROPEAN RISK MANAGEMENT STRATEGY FACILITATION GROUP
EUROPEAN SURVEILLANCE STRATEGY WORKING GROUP
EU NETWORK TRAINING CENTRE (EU-NTC) - FORMER OTSG
TELEMATICS

HOMEOPATHIC MEDICINAL PRODUCTS WORKING GROUP (HMPWG)

Introduction/Overview	+
Mandate	+
Members and Representatives	+
Contact	+
Key documents list	+

✓Qualità

Guidance documents on Quality

- [Guidance on module 3](#) | pdf
November 2007
- [Points to consider on Stability Testing of HMPs](#) | pdf
Approved by July 2009

✓Sicurezza

Guidance documents on Safety

- [Introduction of the List of First Safe Dilutions](#) | pdf
Adopted by , May 2010
- [Structure of the List of First Safe Dilutions](#) | pdf
Adopted by , May 2010
- [First Safe Dilutions AR Template](#) | pdf
Adopted May 2010
- [Points to consider on non-clinical safety of homeopathic medicinal products of botanical, mineral and chemical origin](#) | pdf
July 2007
- [Points to Consider on Safety of Homeopathic Medicinal Products from Biological Origin](#) | pdf
July 2007

✓Uso omeopatico

Guidance documents on homeopathic use

- [Points to consider on the justification of homeopathic use of stock \(June 2012\)](#) | pdf

CONCLUSIONI (1/2)

1. Ai medicinali omeopatici si applicano le medesime disposizioni legislative previste per i medicinali allopatici
2. I medicinali omeopatici in commercio in Italia godono di un'*autorizzazione ope legis* ai sensi di disposizioni transitorie del 1995 - in vigore tuttora fino al 31.12.2018.
3. I medicinali omeopatici e antroposofici presenti sul mercato italiano alla data del 6 giugno 1995 sono attualmente in commercio sulla base delle disposizioni suddette.

CONCLUSIONI (2/2)

4. attualmente la farmacovigilanza si applica a tutti i medicinali omeopatici in commercio ai sensi delle disposizioni *ope legis*, mentre per i medicinali omeopatici registrati con procedura semplificata di registrazione e in possesso di tutti i requisiti dell'art. 16 non si applica la farmacovigilanza,
5. ai medicinali antroposofici, se preparati con un metodo omeopatico, si applicano le medesime disposizioni relative ai medicinali omeopatici
6. Per tutti i medicinali omeopatici attualmente in commercio è previsto un iter registrativo semplificato ai fini autorizzativi

Grazie dell'attenzione



www.HelloCrazy.com



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Biancamaria Bruno
Area Autorizzazione Medicinali
Agenzia Italiana del Farmaco
Via del Tritone, 181 - 00187 Roma
Bm.bruno@aifa.gov.it
<http://www.agenziafarmaco.gov.it/>