



Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA

Area Autorizzazioni Medicinali

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 RELATIVE ALLA SICUREZZA

Nel corso di diversi incontri tenuti con l'associazione di categoria Omeoimprese e con le singole aziende titolari di medicinali omeopatici, uno dei temi ricorrenti e per i quali è spesso necessario richiedere ulteriore documentazione integrativa, riguarda la questione relativa alla sicurezza del medicinale omeopatico.

Al riguardo è necessario ribadire che, ove possibile, ai medicinali omeopatici sono applicabili le semplificazioni documentali previste dalla Determina AIFA n. 365/2015 e dalla Legge 189/2012 (cosiddetta Legge Balduzzi) che ha modificato e integrato l'art. 20 del D.lgs. 219/2006, mentre per i medicinali omeopatici di origine biologica, preparati per uso parenterale e preparati con concentrazioni ponderali di ceppo omeopatico deve essere presentato il "Modulo 4" del dossier contenente tutte le informazioni utili per supportare la sicurezza del medicinale omeopatico.

In alcuni casi, tuttavia, ove sia prevista la presentazione della dichiarazione autocertificativa che comprovi la sicurezza del prodotto, avendo riguardo alla sua composizione, forma farmaceutica e via di somministrazione, è emerso che sono utilizzati in modo non appropriato i dati tossicologici noti in letteratura. Al riguardo si fa presente che la **FAQ 4** già presente nella prima versione del documento FAQ, pubblicato sul sito dell'AIFA in data 30.01.2017 (<http://www.aifa.gov.it/content/domande-e-risposte-faq-relative-alla-presentazione-delle-domande-di-rinnovo-dell%E2%80%99aic-dei-med>) forniva indicazioni relativamente alla predisposizione dell'autodichiarazione autocertificativa.

Pertanto, al fine di fornire alle Società richiedenti un ausilio aggiuntivo per la presentazione della documentazione relativa alla sicurezza, finalizzata ai procedimenti di rinnovo dell'autorizzazione

dei medicinali omeopatici in commercio ai sensi delle disposizioni *ope legis*, e di prevenire rallentamenti nell'iter procedurale, l'Area Autorizzazioni Medicinali ha elaborato alcune domande e risposte sulle più frequenti questioni sollevate relative alla sicurezza.

FAQ SICUREZZA 1. Quali dati è necessario presentare a supporto della sicurezza di un medicinale omeopatico per il quale è richiesto il rinnovo dell'autorizzazione *ope legis* ?

Fermo restando quanto disposto dall'art. 20, comma 1 del D. lgs. 219/2006, si ricorda che per i medicinali omeopatici di origine biologica o preparati per uso parenterale o preparati con concentrazione ponderale di ceppo omeopatico, le Aziende titolari devono ottemperare alle prescrizioni del Modulo 4 come previsto all'allegato 1 del D.lgs. 219/2006.

Inoltre, per i medicinali omeopatici diversi da quelli di origine biologica, preparazioni parenterali o in concentrazione ponderale di ceppo omeopatico, sia nel caso di presentazione di un dossier in formato CTD conforme alla Determina AIFA n. 365/2015 è prevista la presentazione di una dichiarazione autocertificativa di sicurezza che riporti gli elementi già indicati nella FAQ 4¹, precedentemente pubblicata.

FAQ SICUREZZA 2. Quali fattori devono essere considerati per la valutazione della sicurezza di un medicinale omeopatico?

Considerato che tutti i medicinali omeopatici già in commercio ai sensi delle disposizioni previste dall'art. 20 del D.lgs. 219/2006 possono accedere alla procedura di rinnovo, purché privi di indicazioni terapeutiche, è necessario che la valutazione di sicurezza sia particolarmente accurata nel caso di medicinali omeopatici in concentrazione rilevabile di sostanze in esso contenute, di prodotti per uso parenterale e per i ceppi di origine zoologica o umana.

Pertanto dovranno essere verificati i seguenti diversi aspetti per la valutazione della sicurezza del medicinale omeopatico finito e loro combinazione:

FAQ 4. ¹ Come predisporre l'autodichiarazione di sicurezza in sostituzione del modulo 4 (semplificazione prevista dalla legge 189/2012) e la sezione sicurezza della Determina AIFA 365/2015?

La dichiarazione autocertificativa di cui all'art. 20, comma 1 del D.lgs. 219/2006 secondo le modalità previste sia dalla legge 189/2012 che dalla Determina AIFA, deve:

- essere sottoscritta dal legale rappresentante della Società richiedente con firma in originale;
- riportare il riferimento all'art. 76 Decreto n. 445 del 28 dicembre 2000;
- riportare il chiaro riferimento alla composizione, forma farmaceutica e via di somministrazione del medicinale;
- riportare gli elementi utili e le informazioni (riferimenti bibliografici) sulle quali è stata stabilita la prima diluizione ritenuta sicura.

Si sottolinea che non è richiesto il calcolo per stabilire la FSD (First Safe Dilution), ma è sufficiente indicare il dato tossicologico preso a riferimento (es. DL50, LHRD, NOEL; uso alimentare, etc.) che ha permesso di stabilire la sicurezza della diluizione.

È necessario conoscere il rationale delle valutazioni effettuate ed autocertificate che supportano la sicurezza del medicinale.

La presentazione dell'autocertificazione non esenta l'azienda titolare dal possesso di tutti i dati e della documentazione che supportano la sicurezza del medicinale in domanda. Si ricorda che tali informazioni possono essere richieste da AIFA in qualsiasi momento e che la stessa può procedere con dei controlli a campione per verificare la veridicità del dato autocertificato

1. Tipologia di materie prime utilizzate per la produzione del medicinale omeopatico;
2. Grado di diluizione del ceppo omeopatico presente nel medicinale finito;
3. Via di somministrazione prevista.

FAQ SICUREZZA 3. Come valutare la sicurezza in rapporto alla tipologia di materia prima utilizzata per la produzione del medicinale omeopatico?

In omeopatia possono essere utilizzate sostanze di diversa origine e natura. Sono presenti sostanze o estratti vegetali, sostanze di origine chimica e minerale, nonché sostanze di origine animale e biologica, tra cui anche materie prime di origine umana.

L'individuazione dell'origine della materia prima usata riveste importanza fondamentale per il processo di determinazione della sicurezza del medicinale, essendo la qualità della sostanza impiegata direttamente correlata alla sua sicurezza. In particolare, sarà di seguito discusso l'approccio relativo all'uso di materie prime di origine animale e biologica.

➤ Materie prime di origine zoologica o umana

Rientrano in questa categoria di materie prime origine animale anche i prodotti biologici e di derivazione umana, nonché quelli di origine microbiologica, quali:

- materie prime consistenti in parti di organi e tessuti provenienti da animali da allevamento (es. *Collagene, Prostata, Timo, Rene*, etc), sia da animali selvatici (es. *Moschus* etc);
- artropodi (es. *Aranea diadema, Blatta orientalis, Apis mellifica*, etc);
- veleni da ragni e serpenti (es. *Bothrops lanceolatus, Crotalus horridus, Lachesis mutus, Naja tripudians, Vipera redi*, etc);
- materie prime provenienti da specie acquatiche (es. *Spongia tosta, Ambra grisea*, etc);
- prodotti di origine umana come linee cellulari umane, tessuti o fluidi sani, o nosodi come materiali/lesioni infette (es. *Luesinum* -diluizione della secrezione delle vescicole luetiche di un malato di sifilide non trattato-; *Influenzinum* -originato dai ceppi virali dell'influenza di tipo A e B-; *Medhorrinum* -preparato dalle secrezioni uretrali della blenorragia, prelevate da malati che ancora non sono stati curati con antibiotici o sulfamidici-; *Psorinum* -ottenuto dalle sierosità purulente delle vesciche di pazienti affetti da scabbia e non ancora trattati con sostanze farmacologiche ad uso topico);
- microrganismi come batteri, virus, funghi microscopici, parassiti di piante (es. *Colibacillinum, Staphylococcinum, Epstein-Barr, Herpes simplex*, etc).

Per queste tipologie di materie prime è necessario che la sicurezza venga assicurata dapprima con le necessarie metodiche di rimozione e inattivazione microbiologica e virale previste dalla monografia di Farmacopea Europea *Homeopathic preparations (1038)*.

➤ Processo di rimozione e di inattivazione virale

Come precedentemente esposto per le materie prime di origine zoologica, microbiologica o umana la monografia della Farmacopea Europea in vigore richiede che devono essere messe in atto misure adeguate per ridurre al minimo il rischio di agenti di infezione, inclusi i virus (5.1.7. *Viral safety* - Ph. Eur.).

A tale scopo, deve essere dimostrato che:

- il metodo di produzione comprende uno o più step di produzione in grado di rimuovere o inattivare agenti infettivi;
- le materie prime di origine zoologica sono conformi anche alla monografia generale di Farmacopea Europea *Products with risk of transmitting agents of animal spongiform encephalopathies (1483)*, ove applicabile;
- gli animali e i tessuti utilizzati per ottenere le materie prime soddisfano i requisiti sanitari previsti delle autorità competenti per gli animali destinati al consumo umano, ove applicabile;
- in caso di materiali di origine umana, per la scelta del donatore si applicano le raccomandazioni previste per i donatori di sangue umano e per il sangue donato (monografia generale di Farmacopea Europea *Human plasma for fractionation -0853*), salvo diversa giustificazione e autorizzazione.

A ciò si aggiungono ulteriori misure da adottare, laddove esiste il rischio di contaminazione virale, al fine di assicurare la sicurezza virale del medicinale. Tali misure devono assicurare:

- la selezione dei materiali di partenza e test per contaminanti virali;
- un processo di produzione in grado di rimuovere e/o inattivare i virus;
- l'esecuzione di test per la contaminazione virale nelle fasi appropriate della produzione.

Se del caso, vengono applicate una o più procedure convalidate per la rimozione o l'inattivazione dei virus.

Ulteriori raccomandazioni dettagliate sulla sicurezza virale, inclusi gli studi di convalida, sono fornite, dalla *Note for guidance on virus validation studies: the design, contribution and interpretation of studies validating the inactivation and removal of viruses (CPMP/BWP/268/95)* - Committee for Proprietary Medicinal Products- EMA, e la linea guida *ICH Q5A: Viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin*.

Specificatamente per i medicinali omeopatici, inoltre, sono presenti ulteriori indicazioni e prescrizioni sono riportate nella *German Homeopathic Pharmacopoeia (HAB)*, ove materie prime di tale tipologia sono utilizzate per la produzione di medicinali omeopatici.

Tali materie prime, dopo essere state sospese in glicerolo all'85%, ove necessario, sono sterilizzate in vapore saturo per 20 minuti in uno sterilizzatore a vapore e a una pressione di 3×10^2 kPa e una temperatura interna di 133 °C. Prima di successive lavorazioni della materia prima sterilizzata, questa deve essere conforme al test "*Sterility*" (monografia 2.6.1) della Farmacopea Europea.

Salvo diversa prescrizione nella monografia individuale, le colture di microrganismi sono aggiustate ad un contenuto di 10^7 di microrganismi (unità formanti colonia, CFU) per grammo prima della sterilizzazione a 133 ° C. Nel caso di preparazioni virali, queste devono possedere un determinato titolo (TCID₅₀/ml o HA unità).

➤ Valutazione del rischio (Risk assessment)

Per le materie prime di origine umana o animale, deve essere, inoltre, effettuata una valutazione del rischio in relazione alla sicurezza virale.

Il principio della valutazione del rischio consiste nel considerare vari fattori che possono influenzare il livello potenziale delle particelle infettive nel medicinale e i fattori legati all'uso del medicinale che possano determinare o indurre un rischio virale per i riceventi.

La valutazione del rischio prende in considerazione diversi fattori rilevanti, ad esempio:

- la specie di origine;
- l'organo, il tessuto, il fluido di origine;
- i potenziali contaminanti della materia prima in considerazione dell'origine e della storia del donatore o dei donatori, includendo, di preferenza, dati epidemiologici;
- i potenziali contaminanti del processo di fabbricazione (ad esempio dai materiali a rischio utilizzati durante la fabbricazione);
- l'infettività e la patogenicità dei potenziali contaminanti per i destinatari del medicinale, tenendo conto della via di somministrazione del medicinale;
- la quantità di materiale utilizzato per produrre una dose di medicinale;
- controlli effettuati sul/sui donatore/i, sulla materia prima, durante il processo di produzione e sul prodotto finale;
- il processo di fabbricazione del prodotto e la sua capacità di rimuovere e/o inattivare i virus.

Concludendo, la valutazione del rischio può basarsi principalmente sulle condizioni di produzione, se queste includono fasi rigorose di inattivazione (es. prodotti termicamente sterilizzati con vapore o calore secco come descritto nei testi generali sulla sterilità monografia 5.1 della Farmacopea Europea).

FAQ SICUREZZA 4. Come valutare la sicurezza in rapporto al grado di diluizione del ceppo omeopatico presente nel medicinale finito?

La normativa vigente ha consentito a prodotti concentrati di poter accedere alla medesima procedura di rinnovo dell'autorizzazione prevista per prodotti altamente diluiti.

In omeopatia possono essere utilizzati come medicinali finiti non solo sostanze (ceppi omeopatici) che sono state altamente diluite, come generalmente avviene per i medicinali omeopatici classici, ma anche preparati in concentrazione ponderale, come ad esempio le tinture madri (estratti alcolici di ceppi omeopatici di origine vegetale o animale, es Belladonna, Iperico, etc) e i macerati glicerici (preparazioni in glicerolo di gemmoterapici). Tali prodotti, se riferiti a materie prime di origine vegetale contengono alte concentrazioni di fitocomplesso, con diversa composizione in componenti che possono essere tossicologicamente rilevanti.

A tale proposito si rappresenta che in omeopatia molto spesso sono utilizzate materie prime tossiche come *Arsenicum album*, *Agaricus muscarius*, *Agaricus phalloides*, *Cuprim metallicum*, nonché sostanze utilizzate come principi attivi nei medicinali allopatrici, come interferoni, ormoni, benzodiazepine, vitamine.

In questi casi il grado di diluizione presente nel medicinale finito deve essere considerato determinante per un medicinale omeopatico sicuro.

Al fine di permettere che il calcolo della prima diluizione sicura sia idoneo, è stato elaborato un albero decisionale per l'uso dei dati tossicologici (vedi **FAQ SICUREZZA 8**), che permette, ove applicabile, di utilizzare i dati tossicologici disponibili per il calcolo della diluizione sicura.

È necessario considerare un approccio diversificato, a seconda del dato tossicologico disponibile, così come di seguito riportato:

- Materie prime per le quali è disponibile un dato tossicologico rappresentativo in letteratura;
- Materie prime per le quali non è disponibile un dato tossicologico rappresentativo in letteratura, ma la caratterizzazione chimica/fitochimica è nota;
- Materie prime per le quali non è disponibile un dato tossicologico rappresentativo in letteratura e la caratterizzazione chimica/fitochimica non è nota, ma sono di utilizzo comune nel settore alimentare e/o possono considerarsi alimenti.

Ulteriori approfondimenti sull'uso del dato tossicologico sono riportati nelle FAQ SICUREZZA successive.

Per l'individuazione del grado di diluizione ritenuto sicuro (prima diluizione sicura - First Safe Dilution - FSD) sono stati elaborati dal gruppo europeo HMPWG (Homeopathic Medicinal Products Working Group), alcuni documenti, fra cui, al momento, tre elenchi di ceppi e relative FSD, pubblicati sul sito web degli HMA, <http://www.hma.eu/hmpwg.html> nella sessione HMPWG.

È necessario evidenziare che le FSD, come espresse nelle liste pubblicate da HMPWG, sono valide solo per triturazioni o diluizioni di preparazioni orali e non utilizzabili per ulteriori elaborazioni.

FAQ SICUREZZA 5. Valutazione della sicurezza in rapporto alla via di somministrazione del medicinale omeopatico finito.

La via di somministrazione del medicinale finito deve essere oggetto di particolare attenzione in considerazione della popolazione a cui il medicinale omeopatico è destinato e l'uso comune dello stesso.

Infatti, oltre le vie di somministrazione omeopatiche classiche, come i granuli e le gocce per uso orale, e le forme farmaceutiche per uso cutaneo, si aggiungono le forme farmaceutiche per:

- somministrazione iniettabile, endovenosa, sottocutanea;
- somministrazione rettale;
- somministrazione vaginale, nasale, oftalmica, etc

FAQ SICUREZZA 6. Cosa si intende per trasferimento dei dati tossicologici per la dimostrazione della sicurezza del medicinale omeopatico?

La sicurezza di un medicinale omeopatico può utilizzare come elemento di partenza il dato tossicologico disponibile e noto relativo ad una sostanza o pool di sostanze. Tale dato, quindi, deve essere utilizzato per eseguire una estrapolazione al prodotto oggetto della valutazione di sicurezza. Questo processo deve essere considerato come un "*trasferimento della sicurezza*" al prodotto considerato.

Si fa presente che il "*processo di trasferimento*" della sicurezza può utilizzare studi o dati bibliografici disponibili in letteratura scientifica ove questi siano sufficientemente rappresentativi per il profilo tossicologico/di sicurezza del prodotto oggetto di valutazione.

FAQ SICUREZZA 7. Cosa si intende per rappresentatività del dato tossicologico?

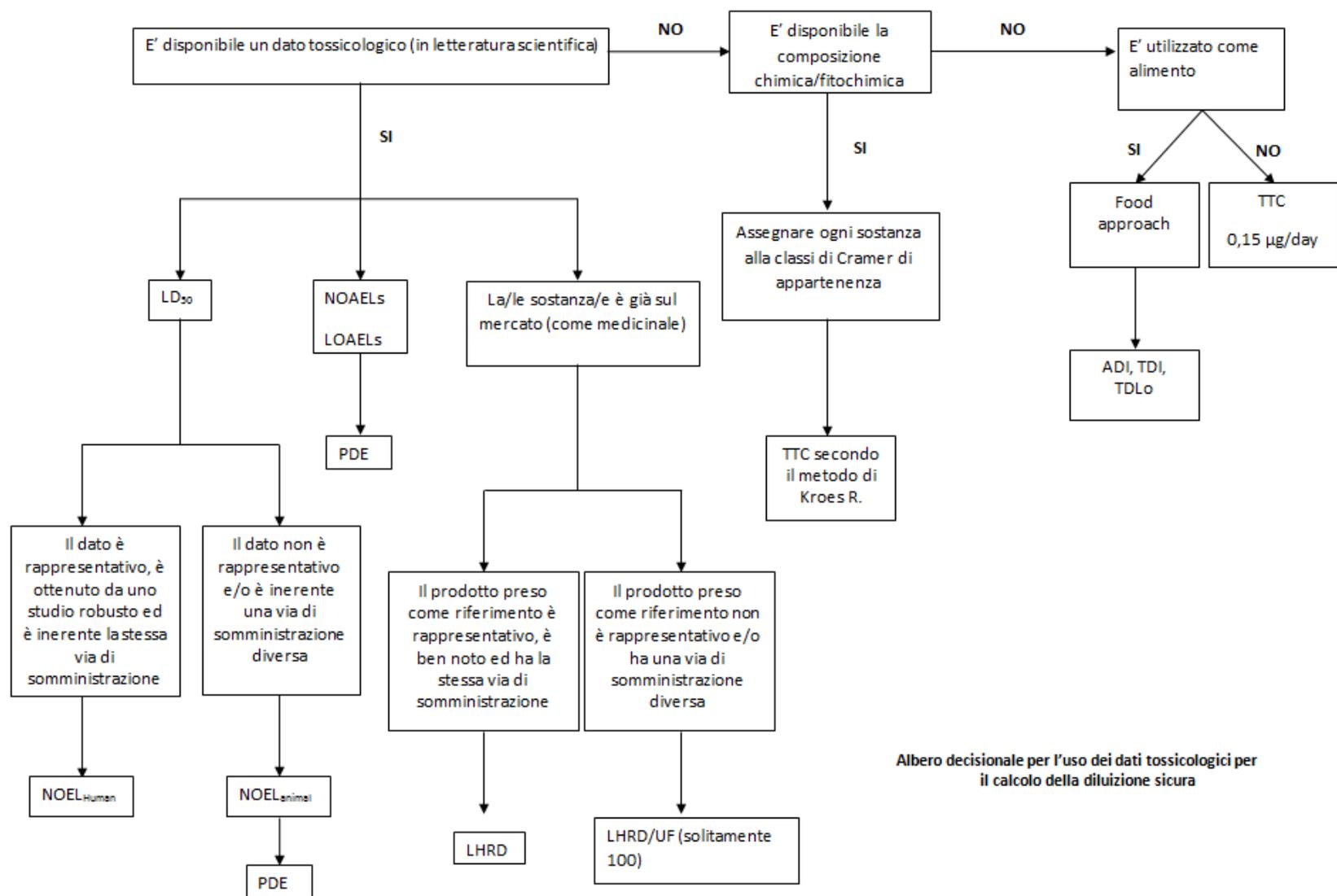
Un dato tossicologico può essere utilizzato come punto di riferimento ai fini della valutazione della tossicità e quindi del profilo di sicurezza di una sostanza (o pool di sostanze) nel caso in cui rispetti almeno i seguenti requisiti:

1. La sostanza/pool di sostanze saggiata/e nello studio di tossicità (acuta e/o cronica) deve essere la medesima contenuta nel prodotto oggetto di valutazione.
2. La via di somministrazione utilizzata per lo studio di cui al punto 1 deve essere la stessa prevista per la somministrazione del prodotto oggetto di valutazione
3. Lo studio preso come riferimento per estrapolare il dato tossicologico al medicinale omeopatico deve essere adeguato a supportare la sicurezza per il medicinale omeopatico, ovvero devono essere presi in considerazione parametri come specie animale impiegata, numero di animali utilizzati, durata dello studio etc.

Qualora uno dei punti sopra elencati non fosse rispettato è comunque possibile utilizzare il dato a condizione che venga applicato un idoneo fattore di incertezza supportato da un adeguato “*risk assessment*”, e avendo cura di discutere, al suo interno, ogni elemento di discrepanza fra il dato e le normali condizioni di utilizzo e/o la composizione del prodotto oggetto di valutazione.

FAQ SICUREZZA 8. Quali sono i principali approcci di cui ci si può avvalere al fine di supportare la sicurezza?

Al fine di avere un approccio armonizzato e quindi di guidare l'applicant alla scelta del parametro tossicologico più esaustivo a supporto della sicurezza del prodotto oggetto di valutazione è stato elaborato il seguente albero decisionale riportato alla pagina successiva:



Albero decisionale per l'uso dei dati tossicologici per il calcolo della diluizione sicura

¹ doi.org/10.1080/14786419.2017.1402316

FAQ SICUREZZA 9. In caso di materie prime per le quali è disponibile un dato tossicologico rappresentativo in letteratura quali approcci possono essere utilizzati a supporto della sicurezza ?

Con riferimento alla diversa origine della materia prima è possibile seguire gli approcci successivamente indicati.

➤ Ceppi omeopatici di origine vegetale

DL₅₀: Nel caso di ceppi di origine vegetale in cui il dato disponibile sia una DL₅₀ è necessario verificare se la DL₅₀ è riferita a una sola sostanza o all'intero fitocomplesso (tenendo conto anche del solvente di estrazione) e che la via di somministrazione utilizzata nello studio di tossicità sia la medesima del prodotto oggetto di valutazione.

NOEL: nel caso sia disponibile il dato sulla DL₅₀ e qualora lo studio da cui deriva il dato tossicologico rispetti le seguenti condizioni nei confronti del prodotto oggetto di valutazione:

- Stessa composizione fitochimica;
- Stessa via di somministrazione

è possibile estrapolare un NOEL inserendo nella formula utilizzata per il suo calcolo, un peso ideale di 50 kg per un uomo adulto. Occorre precisare che tale approccio è percorribile anche qualora ci si riferisse solamente ad uno dei componenti fitochimici della preparazione vegetale ove questo sia ritenuto l'unico potenzialmente tossico alle condizioni di normale utilizzo. In tal caso la presupposta assenza di tossicità inerente gli altri componenti fitochimici deve essere opportunamente giustificata mediante un *risk assessment*.

Qualora invece una delle due condizioni sopra riportate non fosse rispettata o reperibile, il NOEL dovrà essere calcolato sull'animale considerato nello studio tossicologico e quindi estrapolato all'uomo tramite il calcolo della PDE. Utilizzando tale estrapolazione è possibile avvalersi di cinque fattori di incertezza che permettono, ove necessario, di modulare il dato ottenuto nella maniera più cautelativa possibile.

NOAELs/NOELs – LOAELs/LOELs: Nel caso in cui il dato tossicologico disponibile sia già un NOAEL² o un LOAEL deve essere considerato se questo è riferito ad una specifica reazione avversa o contempra la tossicità sistemica.

Nel caso in cui il dato si riferisca alla tossicità sistemica, è possibile utilizzare questo valore direttamente nella formula di calcolo della PDE.

Invece, ove il dato sia riferito ad una specifica reazione avversa (es. tossicità epatica), il suo valore può essere utilizzato per il calcolo della PDE solo se supportato da un *risk assessment*

² Generalmente NOAEL e LOAEL non sono calcolati ma direttamente ottenuti in studi pre-clinici/clinici.

comprovante che tale reazione avversa sia la più critica. In ogni caso il *risk assessment* deve comunque garantire la sicurezza sistemica nell'uso del prodotto oggetto di valutazione.

➤ Ceppi omeopatici di origine chimica

DL₅₀: nel caso di ceppi di origine chimica la condizione che deve essere rispettata per la diretta estrapolazione del NOEL dall'animale all'uomo, è che la via di somministrazione sia la stessa del prodotto oggetto di valutazione.

Nel caso in cui ci si riferisca ad un sale ove la tossicità sia essenzialmente ascrivibile ad un solo componente (anione/catione) è comunque necessario elaborare un *risk assessment* riferito alla sostanza tal quale piuttosto che al singolo anione/catione.

Ove, invece sia indispensabile riferirsi ad un sale diverso, avente in comune con il prodotto oggetto di valutazione l'anione/catione ritenuto tossico, deve essere comunque fornita evidenza che la biodisponibilità sia sovrapponibile.

NOAELs/NOELs – LOAELs/LOELs: Nel caso in cui il dato tossicologico disponibile sia già un NOAEL o un LOAEL deve essere considerato se questo è riferito ad una specifica reazione avversa o contempli la tossicità sistemica.

Nel caso in cui il dato si riferisca alla tossicità sistemica, è possibile utilizzare questo valore direttamente nella formula di calcolo della PDE.

Ove, invece il dato sia riferito ad una specifica reazione avversa (es. tossicità epatica), il suo valore può essere utilizzato per il calcolo della PDE solo se supportato da un *risk assessment* comprovante che tale reazione avversa sia la più critica. In ogni caso il *risk assessment* deve comunque garantire la sicurezza sistemica nell'uso del prodotto oggetto di valutazione.

➤ Ceppi omeopatici che contengono una sostanza utilizzata come principio attivo in allopatia

Qualora si prenda come riferimento un medicinale autorizzato, può essere utilizzato l'approccio LHRD ai fini della dimostrazione della sicurezza del prodotto oggetto di valutazione. La condizione fondamentale per l'utilizzo di questo approccio è la rappresentatività del dato utilizzato, ovvero che il prodotto già autorizzato rispetti le seguenti condizioni:

- contenga la stessa sostanza o *pool* di sostanze, ottenute mediante lo stesso procedimento di fabbricazione,
- abbia la stessa via di somministrazione del prodotto oggetto di valutazione

- dimostri la sua presenza sul mercato per un tempo tale da permettere l'identificazione di potenziali rischi per la salute ovvero sia sottoposto alle disposizioni di farmacovigilanza.

Qualora uno dei suddetti requisiti non fosse rispettato deve essere applicato un adeguato fattore di incertezza supportato dal razionale che ne ha determinato la scelta.

Si rappresenta che l'uso di informazioni riferite a medicinali convenzionali è già previsto nei criteri per il calcolo della FSD, per il quale possono essere utilizzati dati provenienti da documenti ufficiali delle Autorità Regolatorie (ad es. Rapporti di valutazione *HMPC – Herbal Medicinal Products Committee* - EMA).

FAQ SICUREZZA 10. Nel caso di materie prime per le quali non è disponibile un dato tossicologico rappresentativo in letteratura, ma la caratterizzazione chimica/fitochimica è nota, quali approcci possono essere utilizzati a supporto della sicurezza?

Nel caso di materie prime per le quali non è disponibile un dato tossicologico rappresentativo in letteratura, ma la caratterizzazione chimica/fitochimica è nota, è possibile avvalersi dell'approccio di seguito descritto.

A prescindere dal fatto che la materia prima in questione sia costituita da un singolo componente o da una miscela di componenti, ogni singola sostanza deve essere caratterizzata secondo lo schema di Cramer (Cramer et al 1978)³ e successivamente assegnata al corrispettivo valore di TTC secondo lo schema e i criteri di Kroes (Kroes et al 2004⁴) e/o Munro (Munro et al 1996)⁵, supportato da un razionale esplicativo.

FAQ SICUREZZA 11. Nel caso di materie prime per le quali non è disponibile un dato tossicologico rappresentativo in letteratura e la caratterizzazione chimica/fitochimica non è nota, ma sono di utilizzo comune nel settore alimentare e/o possono considerarsi alimenti quali approcci possono essere utilizzati a supporto della sicurezza?

³ Cramer GM, Ford R A & Hall R L. 1978. Estimation of toxic hazard - a decision tree approach. *Food and Cosmetics Toxicology* 16, 255-276.

⁴ Kroes R, Galli C, Munro I, Schilter B, Tran LA, Walker R and Würtzen G, 2000. Threshold of Toxicological Concern for Chemical Substances Present in the Diet: A Practical Tool for Assessing the Need for Toxicity Testing. *Food and Chemical Toxicology* 38, 255-312

⁵ Munro IC, Ford R A, Kennepohl E & Sprenger J G. 1996. Correlation of structural class with no-observed- effect levels: a proposal for establishing a threshold of concern. *Food and Chemical Toxicology* 34, 829-867.

Nel caso di materie prime per le quali non è disponibile un dato tossicologico rappresentativo in letteratura e la caratterizzazione chimica/fitochimica non è nota, ma tali sostanze sono di utilizzo comune nel settore alimentare o possono essere assimilate ad alimenti, è possibile, ai fini della dimostrazione della sicurezza, riferirsi ad un quantitativo di alimento/additivo alimentare. Il riferimento deve essere supportato da adeguata letteratura comprovante la sicurezza. A tal proposito deve essere fornito un *risk assessment* che fa riferimento a parametri come l'ADI, TDI, TDLo e PDE, possibilmente stabiliti dalle Agenzie governative preposte alla regolamentazione del settore alimentare come EFSA o WHO.

FAQ SICUREZZA 12. Cosa fare nel caso in cui il ceppo non si configuri in nessuna delle casistiche trattate nelle FAQ SICUREZZA 9,10 e 11?

Come “*worst case*”, ovvero in mancanza di una informazione rappresentativa inerente la tossicità del materiale di partenza, la sicurezza del prodotto oggetto di valutazione deve essere dimostrata attraverso il valore più restrittivo di TTC (0,15 µg/die) secondo lo schema e i criteri di Kroes.

In ogni caso deve essere possibile escludere la presenza di sostanze carcinogeniche.

FAQ SICUREZZA 13. Quali ulteriori informazioni è necessario presentare per comprovare la sicurezza di preparazioni iniettabili ?

Per le preparazioni iniettabili, il solo trasferimento dei dati tossicologici disponibili non può essere considerato sufficiente a garantire la sicurezza del prodotto finito, ma è necessario tener conto anche dei rischi associati alle peculiarità della via di somministrazione stessa, che contribuiscono a ridurre la maneggevolezza del prodotto.

In aggiunta, la rappresentatività del dato tossicologico di partenza deve essere cautamente verificata considerando la stessa via di somministrazione e composizione del prodotto oggetto di valutazione, e deve essere supportata da un *risk assessment*.

Il *risk assessment* deve contenere il rationale sulla base del quale è stato scelto il fattore di incertezza utilizzato, avendo cura di selezionare, in caso di dubbio, il valore più cautelativo ovvero il più elevato.

Per i motivi sopra riportati i bambini al di sotto dei 12 anni sono esclusi dalla possibilità di adottare il criterio dall'estrapolazione dei dati di sicurezza, salvo la disponibilità di dati specifici, considerando che l'ADME (Assorbimento Distribuzione Metabolismo Escrezione) non sempre è sovrapponibile a quello dell'adulto.

In aggiunta, per la valutazione complessiva della sicurezza del prodotto oggetto di valutazione, deve essere dimostrata la tollerabilità locale e fornendo, laddove non siano presenti dati sperimentali farmaco specifici, un adeguato *risk assessment* inerente la tollerabilità locale per ciascuna via di somministrazione parenterale richiesta (sottocutanea, intramuscolare, endovenosa, etc.).

Pertanto, ogni informazione deve essere discussa al fine di eliminare ogni ragionevole dubbio sul rischio di produrre una reazione avversa nel sito di inoculo imputabile alle caratteristiche note dei componenti presenti (es: citotossicità locale da metalli pesanti) e non ad una reazione di ipersensibilità soggettiva, che non può comunque essere del tutto esclusa.

CONCLUSIONI

La sicurezza del medicinale omeopatico rimane uno degli aspetti fondamentali da valutare per garantire che l'autorizzazione venga rilasciata solo a medicinali che non provochino alcun rischio, considerato che non ne è determinata l'efficacia. Si rappresenta infatti che:

- la sicurezza deve essere valutata, considerando tutti gli aspetti rilevanti del prodotto oggetto di valutazione, quali la tipologia di materie prime utilizzate, il grado di diluizione del ceppo omeopatico presente nel medicinale finito e la via di somministrazione richiesta.
- Per ciascuno degli aspetti suddetti deve essere adeguatamente dimostrata l'assenza di rischi per l'uso richiesto.
- In mancanza di dati prodotto specifici, per la somministrazione del medicinale omeopatico nella popolazione pediatrica, l'autorizzazione è intesa per una popolazione adulta.
- Laddove dalla documentazione di sicurezza presentata si rilevino possibili rischi per popolazioni speciali (quali la popolazione pediatrica), potranno essere inserite limitazioni di utilizzo e avvertenze specifiche.
- Come consentito dalla legislazione per l'accesso alla procedura semplificata di registrazione, è possibile dimostrare la sicurezza del prodotto con l'uso di dati tossicologicamente rilevanti noti in letteratura.
- Poiché l'uso di una sostanza in allopatia non ne esclude il suo utilizzo in un medicinale omeopatico, potranno essere opportunamente trasferiti ai medicinali omeopatici i dati di sicurezza riferiti a medicinali convenzionali già autorizzati.
- L'estrapolazione della sicurezza da un dato tossicologico rappresentativo, può essere utilizzata come criterio generale ai fini della valutazione della sicurezza del medicinale omeopatico. Tale approccio è previsto dal D.lgs. 219/2006 per la registrazione di prodotti di origine vegetale ad

uso tradizionale mediante procedura semplificata (art 23, comma 1 lettera *c), d)*). In questo caso, per dimostrare la sicurezza sono presentati e adeguatamente discussi dati tossicologici relativi al prodotto in domanda supportati anche da informazioni post-marketing.

Abbreviazioni

- ADI: Acceptable Daily Intake (FDA)
- EFSA: European Food Safety Authority,
- FSD: First Safe Dilution
- HMPWG: Homeopathic Medicinal Product Working Group
- HMPC: Committee on Herbal Medicinal Products
- LD50: median lethal dose
- LHRD: Lowest Human Recommended Dose
- LOEL: Lowest Observable Effect Level
- LOAEL: Lowest Observable Adverse Effect Level
- NOAEL: no observed adverse effect level
- NOEL: No Observable Effect Level
- PDE: Permitted Daily Exposure
- Ph. Eur.: European Pharmacopoeia
- Ph. Franç.: Pharmacopée française
- TTC: Threshold of toxicological concern
- TDI: Tolerable Daily Intake
- TDLo: Lowest Published Toxic Dose
- UF: uncertainty factors
- WHO: World Health Organization