



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

AGGIORNAMENTO AL 11 APRILE 2017

Revisione 1

Premesse regolatorie

Com'è noto, per i medicinali omeopatici in commercio ai sensi delle disposizioni transitorie previste dall'art. 20 del D.Lgs. 219/2006, le aziende titolari dovranno provvedere alla presentazione delle domande di rinnovo entro e non oltre il 30 giugno 2017, come stabilito dalla Legge 23 dicembre 2014, n. 190, art. 1, comma 590, "Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato (legge di stabilità 2015)".

La suddetta legge ha inoltre previsto

- l'estensione del termine delle disposizioni transitorie al 31 dicembre 2018;
- la possibilità della presentazione di una documentazione ulteriormente semplificata, comprensiva di auto certificazioni. Tale documentazione è stata individuata nella determina AIFA n. 365 del 31 marzo 2015;
- il versamento di una tariffa *ad hoc* applicabile unicamente a tali prodotti e per i termini individuati, fissata in euro 800 per i medicinali unitari, indipendentemente dalle diluizioni e dalla forma farmaceutica, e in euro 1.200 per i medicinali complessi, indipendentemente dal numero dei componenti e dalla forma farmaceutica;

Alla legge 190/2014 si aggiungono le disposizioni relative alla modifica dell'art. 20 del D.Lgs. 219/06 introdotta dalla Legge n. 189/2012 di seguito elencate:

- 1) Accesso alla procedura semplificata di registrazione prevista dagli artt. 16 e 17 del D.Lgs. 219/2006 a tutti i medicinali omeopatici già in commercio purché privi di indicazioni terapeutiche.
- 2) Semplificazione della documentazione relativa al modulo 4 (documentazione preclinica) del dossier, ovvero la possibilità di presentare, in alternativa al modulo 4, una dichiarazione autocertificata sottoscritta dal legale rappresentante dell'azienda medesima, recante:
 - elementi comprovanti la sicurezza del prodotto, avendo riguardo alla sua composizione, forma farmaceutica e via di somministrazione;
 - dati di vendita al consumo negli ultimi 5 anni;
 - le eventuali segnalazioni di Farmacovigilanza rese ai sensi delle disposizioni di cui al Titolo IX del D.Lgs. 219/2006.

Dall'ambito di applicazione di tale autocertificazione sono tuttavia esclusi i medicinali omeopatici di origine biologica, preparati per uso parenterale e preparati con concentrazioni ponderali di ceppo omeopatico, restando infatti confermato l'obbligo di ottemperare alle prescrizioni del Modulo 4.

- 3) Estensione della Farmacovigilanza ai medicinali omeopatici che non posseggono tutti i requisiti dell'art. 16 del D.Lgs. 219/2006: 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'art. 16, si applicano le disposizioni previste dal Titolo IX.
- 4) 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 ai medicinali omeopatici.

La Determina AIFA n. 365 del 31 marzo 2015 riporta nell'allegato la documentazione necessaria per la domanda di rinnovo articolata nelle seguenti 6 parti:

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

Tipologie di dossier

Considerate le suddette premesse regolatorie, è quindi possibile sottomettere diverse tipologie di dossier per i *rinnovi ope legis* dei medicinali omeopatici già in commercio in Italia:

- 1) **Tipologia 1:** dossier completo in formato CTD conforme all' art. 17 del D.Lgs. 219/2006;
- 2) **Tipologia 2:** dossier costituito da modulo 1, 2, 3 secondo formato CTD, giustificazione dell'uso omeopatico e autocertificazione sulla sicurezza conforme all'art. 20 del D.Lgs. 219/2006 modificato dalla legge 189/2012
- 3) **Tipologia 3:** Documentazione secondo determina AIFA n. 365 del 31 marzo 2015 come previsto dalla Legge n. 190 del 23 dicembre 2014 art. 1, comma 590.

Si riassume per ciascuna delle tipologie di dossier sopra riportate la documentazione prevista:

	Tipologia 1	Tipologia 2	Tipologia 3
Documentazione amministrativa	CTD: modulo 1	CTD: modulo 1	Documentazione amministrativa secondo determina AIFA
Riassunti	CTD: modulo 2 Riassunti di dati chimici, farmaceutici e biologici, riassunti di dati non clinici di cui al modulo 4 riassunti di dati relativi all'uso omeopatico dei ceppi del medicinale	CTD: modulo 2 Riassunti di dati chimici, farmaceutici e biologici, riassunti di dati non clinici di cui al modulo 4 riassunti di dati relativi all'uso omeopatico dei ceppi del medicinale	Non previsti
Documentazione tecnico scientifica di qualità	CTD: modulo 3	CTD: modulo 3	Documentazione di qualità semplificata secondo determina AIFA

	Tipologia 1	Tipologia 2	Tipologia 3
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.

Domande e Risposte (Frequently Asked Questions - FAQ)

Nel corso delle valutazioni dei dossier di rinnovo presentati dalle aziende omeopatiche, sono stati evidenziati da parte delle Società diversi quesiti concernenti sia le richieste di chiarimenti, in seguito al ricevimento di lettere di richiesta di documentazione integrativa da parte di AIFA, sia diverse interpretazioni delle disposizioni normative.

Pertanto, considerata la scadenza prevista dalla legge 190/2014, che ha fissato al 30 giugno 2017 la data di presentazione delle domande di rinnovo all'AIFA, e al fine di facilitare la compilazione dei dossier autorizzativi, si è provveduto a raccogliere i più frequenti quesiti sottoposti, fornendo i chiarimenti necessari.

La risoluzione di alcune delle questioni sollevate è un ausilio che dovrebbe permettere alle aziende di settore di procedere velocemente nella sottomissione delle domande di rinnovo.

FAQ 1. E' possibile richiedere lo switch del formato del dossier da CTD/CTD-Balduzzi a formato Determina AIFA?

Si riporta quanto previsto dall'art. 1, comma 1 della Determina AIFA n. 365 del 31.03.2015, "La presente determinazione si applica alle domande di rinnovo dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali omeopatici di cui all'art. 20 del D.Lgs. n. 219/2006, comprese quelle presentate antecedentemente all'entrata in vigore dell'art. 1, comma 590, della Legge 23 dicembre 2014, n. 190 e la cui procedura autorizzativa non sia ancora conclusa alla data di entrata in vigore della presente determinazione."

Considerato quanto suddetto, e non essendo previsto un esplicito divieto della modifica del formato del dossier in corso di procedura si rappresenta che, ove un'azienda abbia già sottomesso una procedura di rinnovo presentando la documentazione in formato CTD, la stessa può ripresentare la documentazione secondo Determina AIFA.

Considerato le caratteristiche del Portale omeopatici, e al fine di permettere lo switch del formato della documentazione, l'azienda dovrà procedere all'invio di una nota formale con la quale manifesta la volontà ad effettuare lo switch della documentazione. La nota, sottoscritta dal legale rappresentante, dovrà essere inserita sul Portale omeopatici in relazione al codice pratica del medicinale interessato, con contestuale comunicazione via mail (dati.omeopatici@aifa.gov.it) e invio della nota sottoscritta in originale. Laddove, per effetto dei tempi già trascorsi dall'avvio della procedura, sia dovuto un nuovo versamento, l'azienda riceverà una comunicazione da AIFA.

FAQ 2. Dopo aver ottenuto l'autorizzazione alla commercializzazione (AIC) avendo presentato la documentazione secondo formato Determina AIFA 365/2015, è possibile presentare una nuova documentazione della medesima AIC per richiedere una procedura di Mutuo Riconoscimento?

Si rappresenta che un medicinale omeopatico autorizzato secondo procedura di rinnovo ai sensi dell'art. 20 del D.l.gs. 219/2006 non è elegibile per una procedura di mutuo riconoscimento come previsto dall'art. 49, comma 1 dello stesso decreto, in quanto trattasi di procedura nazionale *ad hoc* per i prodotti già in commercio sulla base delle disposizioni *ope legis*.

Tuttavia, è possibile presentare una nuova domanda di registrazione/autorizzazione con base legale diversa da quella prevista all'art. 20 del D. l.gs. 219/2006, con dossier in formato CTD e in conformità alla Direttiva 2001/83/EC, versando la tariffa dovuta. Una volta ottenuta la nuova AIC potrà essere richiesta una procedura di Mutuo Riconoscimento secondo la normativa in vigore.

FAQ 3. Se un'Azienda ha notificato nel 2003 medicinali omeopatici unitari come medicinali distinti, nonostante derivanti dallo stesso ceppo, e a ciascuno di essi è stato assegnato un ID specifico, è possibile in fase di rinnovo aggregare i medicinali omeopatici con ID diversi sotto un'unica AIC?

Non è possibile accorpate più ID ad un'unica AIC. Ad ogni ID verrà rilasciato un numero di AIC, tenendo conto degli ID inseriti nella Banca Dati del 2003 e del 2012. Si ricorda che i medicinali omeopatici oggetto della procedura di rinnovo con documentazione ridotta, nonché specifica tariffa (legge 190/2014), possono essere unicamente quelli in possesso di ID.

FAQ 4. 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 rappresentate 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.

FAQ 5. Per un dossier presentato in accordo alla legge 189/2012 con dichiarazione autocertificativa del modulo 4, deve essere presentato anche il riassunto dei dati non clinici nel modulo 2?

Per la documentazione in formato CTD, la semplificazione prevista secondo la legge 189/2012, non esonera dalla compilazione della sezione 2.4 del dossier.

FAQ 6. Cosa deve riportare la Dichiarazione autocertificativa relativa al punto 6 “Parte recante i dati di vendita al consumo degli ultimi 5 anni” della Determina AIFA 365/2015?

La Ditta, come previsto dall’art. 20 del D.Lgs. 219/2006 e s.m.i., deve presentare una dichiarazione autocertificativa, sottoscritta dal rappresentante legale, con la quale dichiarare i dati di vendita al consumo degli ultimi 5 anni.

La dichiarazione in questione deve contenere informazioni relative ad ogni tipologia di confezione venduta per ciascuna forma farmaceutica (tutte le dimensioni delle confezioni per ogni diluizione). I dati forniti devono riferirsi al mercato italiano.

Si precisa che i dati di vendita richiesti sono complementari alle segnalazioni di farmacovigilanza eventualmente registrate per il periodo in questione e che devono essere tenuti in considerazione, tra l’altro, nella valutazione complessiva della sicurezza del medicinale.

Tuttavia, laddove, nei 5 anni precedenti alla presentazione della domanda di rinnovo il medicinale omeopatico non sia stato commercializzato o abbia avuto una commercializzazione estremamente ridotta, è possibile fornire i dati di vendita per un arco temporale più ampio rispetto agli ultimi 5 anni.

In tale circostanza la dichiarazione relativa alle segnalazioni di farmacovigilanza deve essere riferita allo stesso periodo a cui sono riferiti i dati di vendita forniti.

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 8. Per un ceppo di origine chimica/minerale cosa è considerato “stock omeopatico”?

Secondo la Farmacopea Europea, che è vincolante, nel caso di sostanze di origine chimica/minerale, il raw material coincide con il ceppo omeopatico in accordo con la definizione di “Stocks” presente nella monografia generale “*Homeopathic preparations*” (1038)¹. Pertanto in tale caso sono considerati “stock omeopatici” le sostanze stesse.

¹ *Stocks*

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 10. Devono essere riportati nei dossier dei medicinali omeopatici in formato CTD i fornitori dei raw material? In quale sezione?

Si, in accordo alle line guida dei Heads of Medicines Agencies – Homeopathic Medicinal Products Working Group (HMA – HMPWG)² sul contenuto del Modulo 3, devono essere elencati tutti i fornitori di raw material. In particolare le informazioni sui fornitori devono essere indicate:

- Nel Modulo 1 nella sezione 2.5.5 dell'Application Form "source/manufacturer of the raw material"
- Nel Modulo 3 nella sezione 3.2.S.2 Fabbricazione/3.2.S.2.1 Fabbricanti.

FAQ 11. Se in una monografia specifica della Farmacopea Europea (Ph. Eur.), sono riportati più test identificativi, vanno effettuati tutti i test descritti nella sezione "Identificazione"?

Il test o i test che costituiscono il gruppo "Prima identificazione" devono essere sempre eseguiti.

Stocks are substances, products or preparations used as starting materials for the production of homeopathic preparations. A stock is usually one of the following: a mother tincture or a glycerol macerate, for raw materials of botanical, zoological or human origin, or the substance itself, for raw materials of chemical or mineral origin.

Mother tinctures comply with the requirements of the monograph [Mother tinctures for homeopathic preparations\(2029\)](#).

Glycerol macerates are liquid preparations obtained from raw materials of botanical, zoological or human origin by using glycerol or a mixture of glycerol and either ethanol of a suitable concentration or a solution of sodium chloride of a suitable concentration.

² Link: <http://www.hma.eu380.html#c4002>

Il gruppo di test “*Second identification*” è inteso per essere usato con diverse finalità, in accordo a quanto stabilito nelle “*General notices*” della Farmacopea Europea (Ph. Eur.).

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 13. Nel caso in cui la documentazione del rinnovo *ope legis* sia secondo formato Determina AIFA 365/2015, qualora i metodi analitici utilizzati non fossero quelli descritti nella Farmacopea Europea (Ph. Eur.), cosa è necessario presentare?

Nel caso in cui i metodi analitici utilizzati dall’Azienda non siano quelli previsti nella Farmacopea Europea (Ph. Eur.), il richiedente dovrà descrivere accuratamente il metodo analitico alternativo utilizzato ed inviare una dichiarazione a firma della Qualified Person (QP), dell’avvenuta convalida del metodo stesso eseguita in accordo alle linee guida in vigore.

FAQ 14. Quale documentazione deve essere fornita a supporto della convalida di un processo produttivo?

La convalida è il procedimento mediante il quale viene garantito che il processo di produzione, su scala industriale/commerciale, è riproducibile e ripetibile e che opera entro parametri stabiliti per produrre ceppi omeopatici (tinture madri, macerati glicerici, etc..) e medicinali omeopatici con predefinite specifiche e attributi di qualità.

Secondo la Linea guida EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/70278/2012 Rev. 1 a supporto della convalida deve essere fornita la documentazione ed i dati relativi alla produzione di almeno 3 lotti, possibilmente consecutivi, rappresentativi dei lotti di dimensioni di produzione standard. Nel caso in cui sia proposto un range di dimensioni di lotto, la convalida deve tenere conto delle dimensioni minime e massime del lotto di produzione, rappresentando così il *worst case* richiesto.

Per i processi produttivi standard, è sufficiente riportare solo il protocollo di convalida dettagliato^{3,4}.

³ Vedi “*Annex I: Process validation scheme*” della linea guida EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/70278/2012 Rev. 1

⁴ Vedi “*Annex II: Standard/non-standard processes*”

FAQ 15. Quando è obbligatorio presentare la convalida di processo di produzione?

La convalida del processo di produzione è sempre richiesta nel caso di processi di produzione non-standard⁵, mentre per i processi produttivi standard è sufficiente riportare solo il protocollo dettagliato della convalida come riportato nella linea guida EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/70278/2012 Rev. 1.

Ad esempio per i medicinali sterili prodotti in asepsi e con processi di sterilizzazione non standard, deve essere fornita la convalida del processo di produzione

FAQ 16. Quali sono gli step produttivi che devono essere oggetto di convalida (e quindi riportati nel protocollo di convalida)?

Le fasi di produzione da convalidare sono tutte quelle fasi che hanno un impatto sulla qualità del prodotto finito, in particolare quelle che determinano un attributo di qualità critico.

Pertanto sono tutte quelle fasi che hanno un impatto sulla qualità della Tintura madre, Macerato glicerico, diluizioni etc., o sulla qualità del prodotto finito (es. granuli, soluzione orale, crema, etc).

In particolare, il protocollo di convalida deve essere predisposto sulla base della valutazione degli step critici nel processo di produzione.

FAQ 17. Determina AIFA 365/2015 Parte 2.2. Prodotto finito. Nel caso una Società richieda un range di dimensione di lotto, quali e quanti certificati di analisi del prodotto finito devono essere presentati?

Devono essere presentati almeno due certificati di analisi in cui siano riportati numero, dimensione e data di produzione del lotto e che tengano conto delle dimensioni minime e massime del lotto di produzione e/o compresi nel *range* richiesto.

Non ci sono restrizioni nella dimensione del lotto da richiedere, è possibile anche richiedere l'autorizzazione di un *range* di dimensione di lotto che tenga conto dell'effettiva produzione del lotto che l'azienda intende autorizzare e consideri le capacità dell'impianto di produzione.

Nel caso in cui è l'Azienda richieda un *range* di dimensione di lotto molto ampio, potranno essere richiesti in fase di valutazione informazioni aggiuntive inclusi ulteriori certificati di analisi per dimensioni diverse di lotti.

⁵ Vedi nota 4, pag 9.

FAQ 18. I certificati di analisi riferiti ai lotti prodotti o i dati riguardo lo studio di stabilità, potrebbero non corrispondere alle specifiche della monografia di farmacopea di riferimento (Farmacopea Europea/Farmacopea Omeopatica tedesca/Farmacopea Francese) edizione corrente. E' possibile includere nel dossier certificati di analisi e/o dati di stabilità di una sostanza/ceppo omeopatico che abbiano specifiche diverse rispetto a quelle della monografia della farmacopea di riferimento in vigore (Farmacopea Europea/Farmacopea Omeopatica tedesca/Farmacopea Francese)? Cosa fare in questi casi?

Al riguardo è opportuno precisare che le specifiche presenti nelle varie sezioni del dossier devono essere sempre conformi a quelle della monografia di farmacopea di riferimento in vigore (Farmacopea Europea/Farmacopea Omeopatica Tedesca/Farmacopea Francese). Tuttavia, possono essere accolte deviazioni laddove siano opportunamente giustificate da parte delle aziende. In particolare la giustificazione deve tener conto del tempo trascorso dall'entrata in vigore della versione corrente della monografia e del numero di lotti di sostanza/ceppo omeopatico utilizzati e/o fabbricati in tale arco temporale. Inoltre, a supporto, deve essere presentata una valutazione dell'eventuale impatto della modifica delle specifiche sulla qualità della sostanza/ceppo omeopatico.

Nel caso sia accettato il riferimento ai risultati di studi di stabilità già conclusi, in accordo alle specifiche precedenti alla monografia in vigore, l'Azienda dovrà comunque impegnarsi a mettere in stabilità i nuovi lotti in accordo alle specifiche della monografia in vigore e a segnalare eventuali fuori specifica, nonché le misure correttive intraprese.

In ogni caso l'Azienda dovrà fornire, prima della conclusione dell'iter autorizzativo, almeno un certificato di analisi riferito ad un lotto di sostanza/ceppo omeopatico conforme alle specifiche della monografia in vigore, oppure, laddove le informazioni mancanti siano non essenziali per la valutazione della sicurezza del medicinale, presentare una lettera d'impegno a fornire i documenti richiesti in occasione della prima produzione utile a far data dal cambiamento intercorso.

FAQ 19. Un'Azienda presenta, per il rinnovo di un medicinale omeopatico, i dati di uno studio di stabilità ancora non terminato (on-going). E' possibile applicare l'estensione secondo le linee guida europee?

Considerando che si tratta di prodotti in commercio in Italia da almeno 20 anni, l'Azienda dovrebbe essere già in possesso dei dati di stabilità completi a supporto del periodo di validità desiderato.

Pertanto, come linea generale, l'estensione della validità del prodotto rispetto ai dati di stabilità forniti non è accettabile, fatti salvi i casi in cui a seguito di recente variazione della parte di qualità del dossier sia oggettivamente impossibile avere dati di stabilità completi.

In tale situazione si terrà conto delle motivazioni fornite dall'Azienda.

FAQ 20. Un'Azienda presenta i dati di stabilità sul ceppo omeopatico trasferibili alle diluizioni successive da esso preparate. Per quale ragione l'autocertificazione nella parte 2.1.b IV della Determina AIFA 365/2015 prevede di ricontrollare queste diluizioni prima dell'utilizzo in produzione?

I dati di stabilità del ceppo possono essere trasferiti alle diluizioni successive preparate da tale ceppo. La data del termine del periodo di validità assegnata alle diluizioni sarà la stessa del ceppo omeopatico da cui sono state preparate.

Solo se il prodotto intermedio conservato, è utilizzato oltre la data di scadenza, si chiede di dichiarare l'impegno a verificare la conformità alle specifiche immediatamente prima del suo utilizzo.

Qualora i dati di stabilità del ceppo omeopatico non fossero disponibili è possibile inviare una dichiarazione a firma della QP che, sulla base di un audit effettuato presso il produttore di TM, che attesti che la validità assegnata alla TM dal produttore è supportata da uno studio di stabilità condotto in accordo alle linee guida ICH, e visionato nel corso dell'audit.

La validità di una diluizione intermedia, basata su uno studio di stabilità, non è di norma automaticamente trasferibile alle diluizioni successive tuttavia tale estensione può essere accettata sulla base di evidenze scientifiche fornite dall'Azienda.

Nei casi in cui sia necessario conservare intermedi con un grado di diluizione molto alto, indipendentemente dalla validità del ceppo di origine, può essere accettabile effettuare un re-test di tali intermedi prima del loro impiego per la preparazione delle diluizioni successive, purché siano stabilite specifiche adeguate ed un tempo massimo di conservazione

FAQ 21. Dove devono essere inserite in un dossier in formato CTD le informazioni riguardo la produzione delle diluizioni a partire dal ceppo omeopatico fino alla sostanza attiva?

La descrizione della produzione delle diluizioni omeopatiche a partire dal ceppo omeopatico devono essere riportate nella parte 3.2.S del dossier in formato CTD.

Nel caso in cui siano presenti step di "co-potentizzazione" questi ultimi passaggi di diluizione, fino alla diluizione finale presente nel prodotto finito, saranno riportati nella parte 3.2.P del dossier.

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 23. Nel caso di documentazione del rinnovo presentata in accordo alla Determina AIFA 365/2015, qualora l’Azienda non conservi le diluizioni intermedie dove vanno inserite le informazioni sul processo di produzione delle diluizioni a partire dal ceppo?

Anche nel caso in cui l’Azienda non conservi le diluizioni intermedie si richiede di compilare comunque la parte descrittiva del metodo di preparazione della sezione 2.1.b. La Società richiedente preciserà in tale sezione che tali diluizioni non vengono conservate.

FAQ 24. Nel caso di documentazione del rinnovo presentata in accordo alla Determina AIFA 365/15 per gli unitari conservati in varie diluizioni intermedie (sez. 2.1.b punti da 2 a 4) è possibile depositare un’unica documentazione autocertificativa per tutte le diluizioni o per ciascun intermedio conservato?

Le autocertificazioni per le diluizioni intermedie conservate possono essere presentate per tipologia di diluizione (DH, CH, K, LM), riportando l’elenco dettagliato di tutte le diluizioni conservate.

FAQ 25. Nel caso di domanda di rinnovo presentata in accordo alla Determina AIFA 365/15 quale documentazione è richiesta per contenitori e sistemi di chiusura?

Deve essere riportata la descrizione del contenitore primario e del sistema di chiusura specificando la composizione del materiale (es. vetro tipo I, contenitore in LDPE, PP, etc), le specifiche del materiale e le caratteristiche dei contenitori e dei sistemi di chiusura utilizzati (es. dimensioni, etc.). A tal proposito è possibile inviare i disegni grafici ad essi corrispondenti.

FAQ 26. E' possibile presentare una notifica di variazione ai sensi della Legge 289/2002 art. 52 comma 15, per un medicinale omeopatico per cui è in corso la domanda di rinnovo?

Le aziende possono procedere con la presentazione delle variazioni previste per i medicinali omeopatici anche contestualmente alle domande di rinnovo. Tuttavia, il dossier di rinnovo deve contenere il dettaglio delle procedure di variazioni presentate.

FAQ 27. Istanze di Variazioni all'AIC: quale tipo di documentazione tecnica deve essere presentata a supporto delle procedure di variazione?

Considerato che il rilascio dell'AIC è basato su diverse tipologie di dossier, le procedure di variazione e il tipo di documentazione tecnica da presentare terrà conto del formato del dossier autorizzato, fatto salvo eventuali ulteriori sviluppi regolatori.

FAQ 28. Le procedure di variazione si applicano ai fornitori dei raw material?

Sì, una volta ottenuta l'AIC, ove l'informazione riguardante i fornitori è presente nel dossier ed è oggetto di modifica, deve essere presentata un'istanza di variazione.

FAQ 29. Si applica il bollino ottico sulle confezioni di medicinali omeopatici autorizzati ovvero dopo che hanno ottenuto l'AIC?

L'articolo 52, comma 17 della Legge 289/2002 esclude i medicinali omeopatici dall'ambito di applicazione dell'art. 5-bis del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 540 e successive modifiche, ovvero dall'applicazione del bollino ottico sulle confezioni dei medicinali omeopatici autorizzati.

Domande e Risposte (Frequently Asked Questions - FAQ)

pertinenti a questioni amministrative

Al fine di consentire alle aziende, di presentare una documentazione valida da un punto di vista amministrativo già al primo deposito della domanda di rinnovo dei medicinali omeopatici in commercio ai sensi delle disposizioni *ope legis*, l'Ufficio ha raccolto le più frequenti criticità rilevate nella documentazione amministrativa sottomessa.

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 AMM 1. Quali documenti contenuti nella parte amministrativa del dossier devono essere presentati con firma autografa in originale, ovvero non scansionata? (CTD, Determina AIFA N. 365/2015)

Tutti i documenti riguardanti una istanza di rinnovo, incluso quelli cosiddetti amministrativi, devono essere caricati sul portale omeopatici ma alcuni devono essere anche trasmessi in formato cartaceo.

In particolare si rappresenta che ove i singoli documenti devono essere firmati dalla persona competente, sono accettabili solo se sottoscritti con firma autografa originale (non fotocopia o immagine scansionata) .

Si riporta un elenco non esaustivo dei documenti richiesti anche con firma originale: Lettera di presentazione, Modulo di Domanda di rinnovo, Application Form, lettera di autorizzazione di soggetti terzi ad agire in nome e per conto dell'azienda titolare, dichiarazioni rilasciate dall'azienda titolare (incluso QP declaration, BSE/TSE declaration), riassunti/documenti redatti dagli esperti (1.4.1, 1.4.2, 1.4.3, 1.6.1), sistema di farmacovigilanza (1.8.1 – 1.8.2).

Per alcuni di questi documenti, come ad esempio per la lettera di autorizzazione di soggetti terzi ad agire in nome e per conto dell'azienda titolare o le informazioni sul sistema di farmacovigilanza, che non sono prodotto specifici, è accettabile che, se già presentati in una domanda di rinnovo, possa essere indicato nelle domande successive della medesima Società, il riferimento alla domanda in cui è presente il documento in originale.

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 3 anni purché la Società fornisca una giustificazione adeguata e che comunque si impegni a fornire la documentazione aggiornata prima del termine della procedura.

FAQ AMM 3. Può una certificazione GMP rilasciata dall'Autorità Competente di uno Stato Membro dell'Unione Europea sostituire la QP declaration o l'audit su cui deve essere basato tale documento? (CTD, Determina AIFA N. 365/2015)

Al riguardo è necessario riferirsi alla *Question 1* del documento *CMDh/340/2015, Rev.2* (http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Questions_Answers/CMDh_340_2015_Rev02_2017_2_clean.pdf; CMDh Q&A – QP declaration⁶), ove è precisato che tale procedura non è accettabile. La QP declaration deve sempre essere fornita.

FAQ AMM 4. Quali produttori devono essere elencati nella flow chart relativa al processo produttivo? (CTD, Determina AIFA N. 365/2015)

Tutti i siti coinvolti nei vari step di produzione della sostanza attiva e del prodotto finito (incluso il sito che esegue i controlli), devono essere indicati nella flow chart e devono coincidere con quelli elencati nel modulo 1.2 o nelle sezioni 2.5.1, 2.5.2, 2.5.3, 2.5.4 e 2.5.5 dell'*application form*.

Solo nelle domande di rinnovo presentate conformemente alla Determina AIFA 365/2015 è consentita l'omissione delle informazioni relative ai fornitori dei *raw materials* (materie prime). Tuttavia tale informazione deve essere posseduta dall'azienda titolare.

⁶ [Do I need to perform an audit of an active substance supplier if it has been inspected by an inspectorate from a European Economic Area \(EEA\) Member State and a valid GMP certificate is available?](#)

Manufacturing-authorisation holders sometimes confuse the role of inspectorates with their own obligations but nevertheless, when inspection reports or GMP certificates issued by European Economic Area (EEA) mutual-recognition-agreement (MRA) partners or other recognised authorities are available, these can provide useful information to manufacturing-authorisation holders.

However, these alone cannot fulfill the statutory obligations of the manufacturing-authorisation holder or the requirements of section 5.29 of the [GMP guideline](#), but the results of inspections may be used together with other supporting information in a risk-based approach by the manufacturer in establishing priorities for its own audit programme of active-substance suppliers

FAQ AMM 5. Nel caso in cui un'azienda acquisti una diluizione (liquida o solida) di un ceppo omeopatico, dove deve essere inserita l'informazione relativa ai produttori nell'application form? (CTD)

Nel punto 2.5.4 dell'*application form* devono essere inseriti i produttori dei ceppi omeopatici, mentre i fabbricanti delle diluizioni vanno elencati nella sezione 2.5.3.

Si ricorda che la definizione di ceppo omeopatico è riportata nella monografia "*Homoeopathic preparations*" 1038 della Farmacopea Europea.

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.

FAQ AMM 7. Quali sono le modalità corrette per la trasmissione di documentazione integrativa? (CTD, Determina AIFA N. 365/2015)

Si ritiene utile precisare che ove viene eseguita una integrazione della documentazione già sottomessa, è necessario che la stessa sia accompagnata da una tabella riepilogativa dei documenti o delle sezioni della documentazione originale che sono state oggetto di modifiche, includendo brevi note/commenti esplicativi, ove necessario, per una immediata comprensione.

Inoltre si rappresenta che devono essere integrate unicamente le sezioni del Dossier interessate con evidenziate le relative modifiche, e non deve essere sostituita completamente la documentazione originale. In ogni caso, tutta la documentazione integrativa deve essere caricata sul "Portale Omeopatici". Solo i documenti richiesti con firma in originale devono essere presentati ad AIFA anche in formato cartaceo.