

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

Relatore: Biancamaria Bruno

data: 9 maggio 2018



# 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               |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----|--------------------------|--------------------------|---------------------------------------|
| <i>INTERESSI DIRETTI:</i>                                                           |    |                          |                          |                                       |
| 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  |
| <i>INTERESSI INDIRETTI:</i>                                                         |    |                          |                          |                                       |
| 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**.

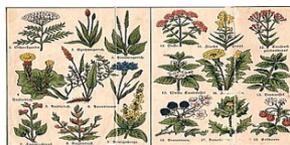
Questa direttiva ha lo scopo di poter autorizzare medicinali vegetali per i quali non sono disponibili studi a dimostrazione dell'efficacia terapeutica oppure non è attribuibile un impiego ben noto secondo la prima stesura della Direttiva 2001/83/CE.

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



# 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



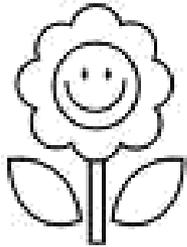
## Medicinale vegetale

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





# 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.



## 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

# Registrazione

USO  
tradizionale

sostituiti da:  
✓ Monografia  
del HMPC  
✓ elenco  
comunitario

VS

# Autorizzazione

USO  
ben consolidato

sostituiti da  
Monografia  
del HMPC



# 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 dinioghi 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





## Sezione 3.2.S



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

Preparazione vegetale  
(es. estratto liquido)

### Module 3 Quality - herbal

*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**



## Sezione 3.2.P

Prodotto finito  
(es. gocce orali)

[http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2/index_en.htm)

# Informazioni specifiche

## Modulo 3

### Sostanza vegetale

### Preparazione 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.

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 irregular and up to about 15 µm in diameter; most of the granules show a rather indistinct cleft or radiate hilum [C].

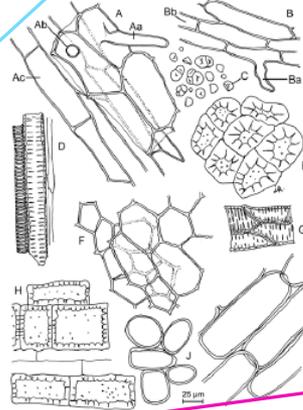


Figure 0453-1 – Illustration for identification test B of powdered herbal drug of valerian root

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 *acetoxylvalerianic acid R* and 5 mg of *valerianic 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).

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 valerianic acid (C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>; 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 traversed 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

**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.



**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                          |

| 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**

**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, Ø = 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);

**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 monografia specifica per una sostanza vegetale

Herbal drugs



Esempio di monografia  
specifica per una  
preparazione vegetale

Herbal drugs

## VALERIAN DRY HYDROALCOHOLIC EXTRACT

Valerianae extractum hydroalcoholicum  
siccum

### DEFINITION

Extract produced from *Valerian root* (0453).

**Content:** minimum 0.25 per cent *m/m* of sesquiterpenic acids, expressed as valerenic acid (C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>; *M*, 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*, 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* 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 sesquiterpenic 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*.

Monografia generale  
di riferimento:  
*Herbal drug extracts (0765)*





# 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

# 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

Art. 27, comma 2 del D.lgs. 219 del 2006

# Farmacovigilanza

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.

Titolo IX del D.lgs. 219 del 2006

*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 NCA/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.*



# 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.
- ✓ 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 registrazione**



# 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



# Definizione di medicinale omeopatico

(art. 1, comma 1 lettera *d*) *de*/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



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**

# 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'allopatia 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



# Procedura semplificata di registrazione

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

| ARTICOLI            | CONTENUTI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Art. 8,<br>comma 3  | documentazione per AIC<br>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,<br>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.<br>da 33 a 40 | <ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Autorizzazione subordinata a condizioni;</i></li><li>• <i>Obblighi del titolare dell'AIC</i></li><li>• <i>Modifiche delle autorizzazioni,</i></li><li>• <i>Provvedimenti restrittivi urgenti per motivi di sicurezza; Smaltimento scorte o termine per il ritiro delle confezioni a seguito di autorizzazione di modifiche,</i></li><li>• <i>Durata, rinnovo, decadenza e rinuncia dell'autorizzazione</i></li><li>• <i>Effetti dell'autorizzazione,</i></li><li>• <i>Diniego dell'autorizzazione</i></li></ul> |
| Art. 52             | <i>Personale qualificato di cui deve dotarsi il titolare dell'autorizzazione alla produzione e Titolo IV Produzione e importazione</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Art. 141            | <i>Sospensione, revoca e modifica d'ufficio di una AIC</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |



# 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**



# 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).



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

# 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 .

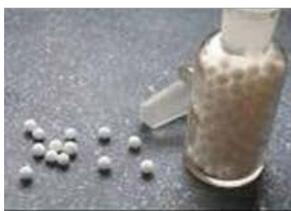


# Medicinali omeopatici: disposizioni *ope legis*

(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.**



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**

# 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



# 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:

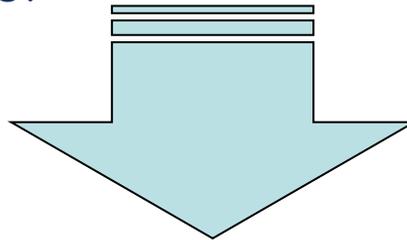
- a) elementi comprovanti la sicurezza del prodotto, avendo riguardo alla sua composizione, forma farmaceutica e via di somministrazione;
- b) i dati di vendita al consumo degli ultimi cinque anni;
- c) le eventuali segnalazioni di farmacovigilanza rese ai sensi delle disposizioni di cui al titolo IX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



**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>

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 contiene le informazioni 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.

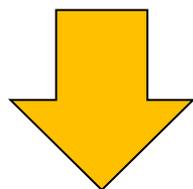
# Determina AIFA: la documentazione

1. 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



## 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

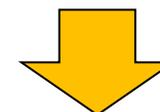
Dossier semplificato secondo l'art. 20 del D. l.gs 219/2006 con le semplificazioni introdotte dalla legge 189/2012



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

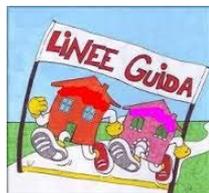
|                                               | Tipologia 1                                                                            | Tipologia 2                                                                            | Tipologia 3                                                   |
|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| 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**
- 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 – **14 marzo 2018**



## 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 motivi di sicurezza, dovranno essere inserite le avvertenze sugli eccipienti

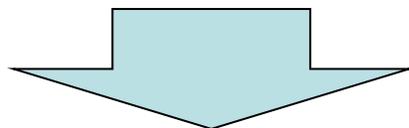


## Perché la linea guida?

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 bórico, 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.**



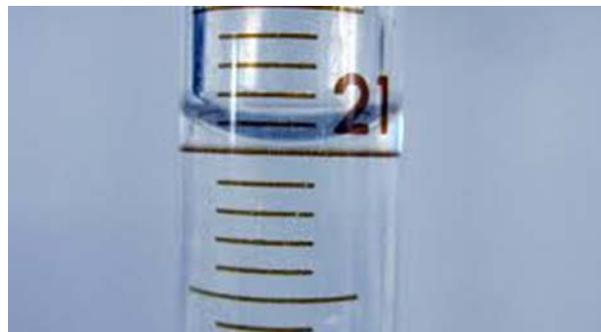
Per ciascun eccipiente deve essere fornita ad AIFA la quantità di eccipiente nel medicinale in esame:

➤ **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.



## 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 riportate quelle presenti nel riquadro del **VALORE SOGLIA ZERO**;



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. ( $x \text{ ml} = n \text{ gocce}$ )**»



## LATTOSIO

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

- VALORE SOGLIA: ZERO



|                                                     |                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Istruzioni per il calcolo da fornire ad AIFA</b> | [Calcolare la quantità di lattosio (= x mg) per ogni grammo nelle forme farmaceutiche solide o per ogni ml nelle forme farmaceutiche liquide] |
| <b>Informazioni da riportare in etichetta/PI</b>    | <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/PI**

#### **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.*



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

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

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

|                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Informazioni da riportare in etichetta/FI</b> | <p><b>Forme farmaceutiche solide</b><br/>Questo medicinale contiene x vol % etanolo (alcool), inferiore a 100 mg/1 g.</p> <p><b>Forme farmaceutiche liquide</b><br/>Questo medicinale contiene x vol % etanolo (alcool), inferiore a 100 mg/1 ml.</p> | <p><b>Forme farmaceutiche solide</b><br/>Questo medicinale contiene x vol % etanolo (alcool).<br/>1 g di questo medicinale contiene x mg di etanolo, equivalenti a x ml di birra o x ml di vino.</p> <p>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 .<br/>Può essere dannoso per gli alcolisti.<br/>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.</p> <p><b>Forme farmaceutiche liquide</b><br/>Questo medicinale contiene x vol % etanolo (alcool).<br/>x ml di prodotto equivalgono a 5 gocce (xml = 5 gocce) e contengono x mg di etanolo.<br/>1 ml di questo medicinale contiene x mg di etanolo, equivalenti a x ml di birra o x ml di</p> |
|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|



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



## ETANOLO

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

Sono stati raccolti i più frequenti quesiti, fornendo chiarimenti.

Il documento è costituito da:

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



*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**



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**

**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.

# FAQ SICUREZZA

**Domande e Risposte (FAQ) relative alla presentazione delle domande di rinnovo dell'AIC dei medicinali omeopatici (14/03/2018)**

Sono state pubblicate delle FAQ con chiarimenti riferiti ai criteri di sicurezza da applicare al medicinale omeopatico.



*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



*Agenzia Italiana del Farmaco*  
**AIFA**

# MOTIVAZIONI

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.



# MOTIVAZIONI

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.

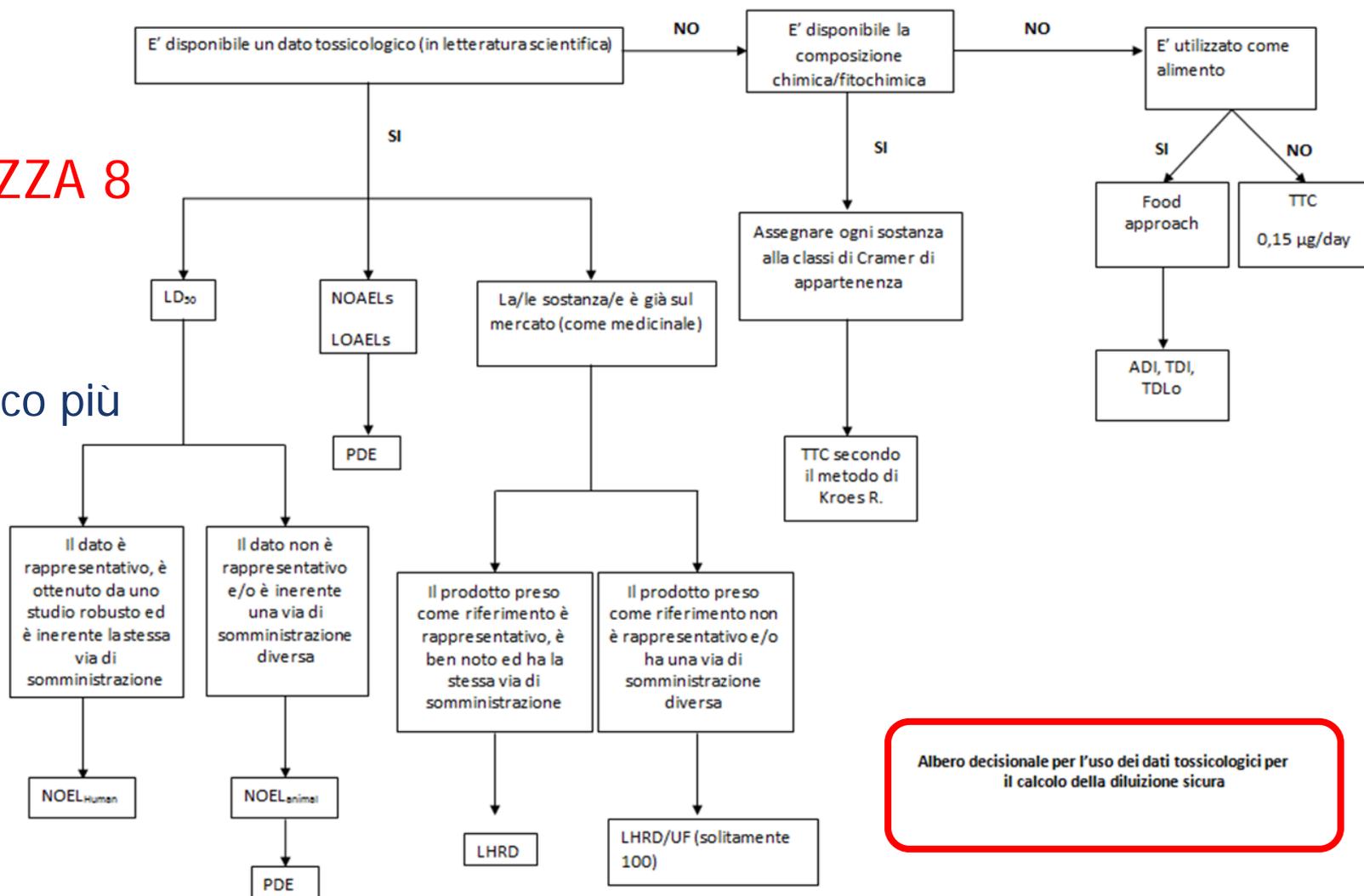
L'estrapolazione della sicurezza da un dato tossicologico rappresentativo, può essere utilizzata come criterio generale ai fini della valutazione della sicurezza del medicinale omeopatico.

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.



# FAQ SICUREZZA 8

scelta del  
parametro  
tossicologico più  
esaustivo



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

# 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



# 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.»



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**

# 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, è 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



# Elenco delle monografie omeopatiche

| Title                                                      | Version date | Mono number |                                                                    | Version date | Mono number |
|------------------------------------------------------------|--------------|-------------|--------------------------------------------------------------------|--------------|-------------|
| 1 Acidum picrinicum for homoeopathic preparations          | 04/2016      | 2695        | 20 Histaminum for homoeopathic preparations                        | 04/2016      | 2671        |
| 2 Agaricus phalloides for homoeopathic preparations        | 01/2017      | 2290        | 21 Homoeopathic pillules coated                                    | 01/2015      | 2786        |
| 3 Allium sativum for homoeopathic preparations             | 07/2014      | 2023        | 22 Homoeopathic pillules impregnated                               | 04/2017      | 2079        |
| 4 Ammonium carbonicum for homoeopathic preparations        | 01/2018      | 2916        | 23 Homoeopathic preparations                                       | 04/2017      | 1038        |
| 5 Anacardium for homoeopathic preparations                 | 07/2014      | 2094        | 24 Hydrastis canadensis for homoeopathic preparations              | 01/2012      | 2500        |
| 6 Apis for homoeopathic preparations                       | 07/2014      | 2024        | 25 Hyoscyamus for homoeopathic preparations                        | 01/2008      | 2091        |
| 7 Arsenicum album for homoeopathic preparations            | 07/2014      | 1599        | 26 Hypericum for homoeopathic preparations                         | 01/2008      | 2028        |
| 8 Aurum chloratum natronatum for homoeopathic preparations | 01/2017      | 2141        | 27 Ignatia for homoeopathic preparations                           | 01/2017      | 2513        |
| 9 Barium chloratum for homoeopathic preparations           | 01/2017      | 2142        | 28 Introduction                                                    | 01/2008      | 90006       |
| 10 Belladonna for homoeopathic preparations                | 01/2016      | 2489        | 29 Kalium bichromicum for homoeopathic preparations                | 07/2014      | 2501        |
| 11 Cadmium sulfuricum for homoeopathic preparations        | 07/2014      | 2143        | 30 Magnesium fluoratum for homoeopathic preparations               | 01/2017      | 2676        |
| 12 Calcium iodatum for homoeopathic preparations           | 01/2017      | 2144        | 31 Magnesium phosphoricum for homoeopathic preparations            | 01/2017      | 2505        |
| 13 Cocculus for homoeopathic preparations                  | 07/2014      | 2486        | 32 Methods of preparation of homoeopathic stocks and potentisation | 01/2017      | 2371        |
| 14 Crocus for homoeopathic preparations                    | 07/2014      | 1624        | 33 Mother tinctures for homoeopathic preparations                  | 01/2017      | 2029        |
| 15 Cuprum aceticum for homoeopathic preparations           | 07/2014      | 2146        | 34 Nux-vomica for homoeopathic preparations                        | 01/2017      | 2514        |
| 16 Cuprum metallicum for homoeopathic preparations         | 04/2016      | 1610        | 35 Petroleum rectificatum for homoeopathic preparations            | 01/2016      | 2683        |
| 17 Ferrum metallicum for homoeopathic preparations         | 07/2014      | 2026        | 36 Pillules for homoeopathic preparations                          | 01/2017      | 2153        |
| 18 Hedera helix for homoeopathic preparations              | 01/2008      | 2092        | 37 Selenium for homoeopathic preparations                          | 07/2017      | 2844        |
| 19 Herbal drugs for homoeopathic preparations              | 01/2012      | 2045        | 38 Staphysagria for homoeopathic preparations                      | 01/2016      | 2289        |
|                                                            |              |             | 39 Sulfur for homoeopathic preparations                            | 04/2011      | 2515        |
|                                                            |              |             | 40 Urtica dioica for homoeopathic preparations                     | 07/2014      | 2030        |

40 monografie

Ph. Eur. 9.4

# 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)].



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

1 part of the 1<sup>st</sup> 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 1<sup>st</sup> '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 2<sup>nd</sup> centesimal dilution (C2) is made from:

1 part of the 1<sup>st</sup> '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.

**Potentisation**

The 1<sup>st</sup> decimal dilution (D1) is made from:

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

The 2<sup>nd</sup> decimal dilution (D2) is made from:

- 1 part of the 1<sup>st</sup> 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 1<sup>st</sup> centesimal dilution (C1) is made from:

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

The 2<sup>nd</sup> centesimal dilution (C2) is made from:

- 1 part of the 1<sup>st</sup> 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.



# 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*, 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 4<sup>th</sup> 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



Agencia Italiana del Farmaco

AIFA

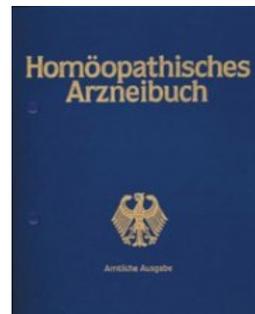
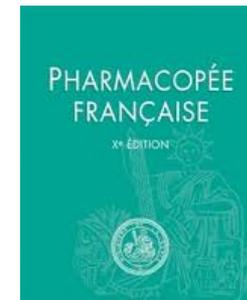
# Farmacopee omeopatiche



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

Francia – *Pharmacopee Francaise*

Germania – *HAB o GHP*



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**

# 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 shows the HMA website with the following elements:

- HMA Logo:** Heads of Medicines Agencies, featuring a blue starburst.
- Navigation:** ABOUT HMA (selected), HUMAN MEDICINES, VETERINARY MEDICINES.
- Breadcrumbs:** You are here: [Home](#) > [About HMA](#) > [Working Groups](#) > [Homeopathic Medicinal Products Working Group](#)
- Left Sidebar:**
  - VISION AND MISSION
  - STRUCTURE
  - WORKING GROUPS** (selected)
  - 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
- Main Content:**
  - Homeopathic Medicinal Products Working Group (HMPWG) (circled in red)
  - Introduction/Overview +
  - Mandate +
  - Members and Representatives +
  - Contact +
  - Key documents list +
- Right Sidebar:** Home, PDF, Print, Email icons.

## ✓ 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](#)

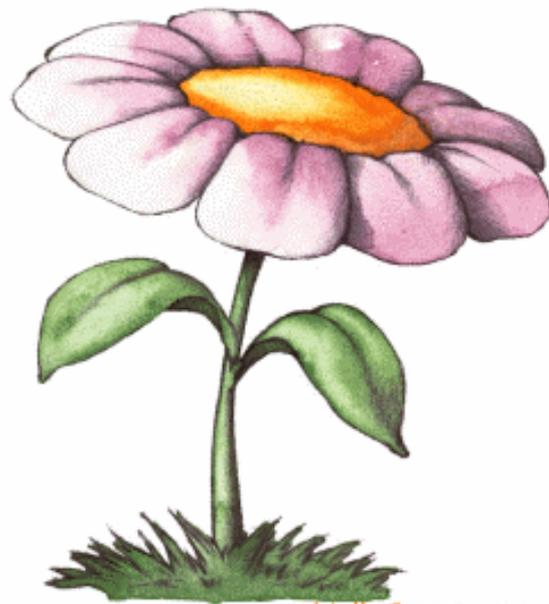


# CONCLUSIONI

1. Ai medicinali omeopatici si applicano le medesime disposizioni legislative previste per i medicinali allopatrici
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.
4. Per tutti i medicinali omeopatici attualmente in commercio è previsto un iter registrativo semplificato ai fini autorizzativi



Grazie dell'attenzione



[www.HelloCrazy.com](http://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/>**



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**