

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

Relatore: *Dott.ssa Marisa Delbò*

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

Roma 13 maggio 2015



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	Precedenti 2 anni	Da oltre 2 a 5 anni precedenti	Oltre 5 anni precedenti (facoltativo)
Interessi diretti:					
Impiego in una società	X				
Consulenza per una società	X				
Consulente strategico per una società	X				
Interessi finanziari	X				
Titolarità di un brevetto	X				
Interessi indiretti:					
Sperimentatore principale	X				
Sperimentatore	X				
Sovvenzioni o altri fondi finanziari	X				

* **Marisa Delbò**, secondo il regolamento sul Conflitto di Interessi approvato dal CdA AIFA in data 26.01.2012 e pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 20.03.2012 in accordo con la policy 0044 EMA/513078/2010 sulla gestione del conflitto di interessi dei membri dei Comitati Scientifici e degli esperti.

N.B. Per questo intervento non ricevo alcun compenso



Dott.ssa Marisa Delbò

Direttore dell'Ufficio Attività Ispettive GMP
dell'Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA

Via del Tritone 181, 00187 Roma
e-mail: m.delbo@aifa.gov.it

Vice - Presidente dell'HMPC
Vice - Presidente del Monograph
and List Working Party
Membro del HMPC Quality
drafting group e del
HMPC ORGAM drafting group



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Disclaimer

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

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

dr. Marisa Delbò

Agenzia Italiana del Farmaco

Via del Tritone 181, 00187 Roma

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

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



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Pianta
medicinale

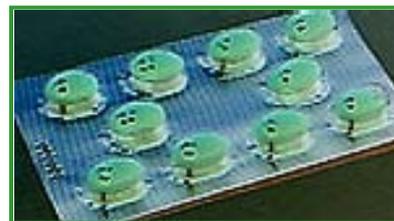


Sostanza o
droga vegetale



Preparazione
vegetale
(estratto liquido)

Medicinale di origine
vegetale



Preparazione
vegetale (estratto
secco)



FITOTERAPICO ≠ FITOFARMACO

Dal greco: φυτον = pianta + θεραπευω = cura



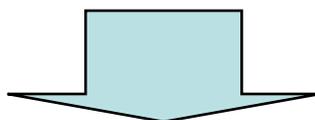
LA NORMATIVA: Direttiva 2004/24/CE

Numerosi fitoterapici tradizionali sono commercializzati negli stati membri UE

MA

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

Ragione principale: dati scientifici insufficienti



Direttiva specifica (2004/24/EC)

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



Direttiva 2004/24/CE

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

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

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

monografie comunitarie ed elenco comunitario

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



Medicinali di origine vegetale nell'Unione Europea

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



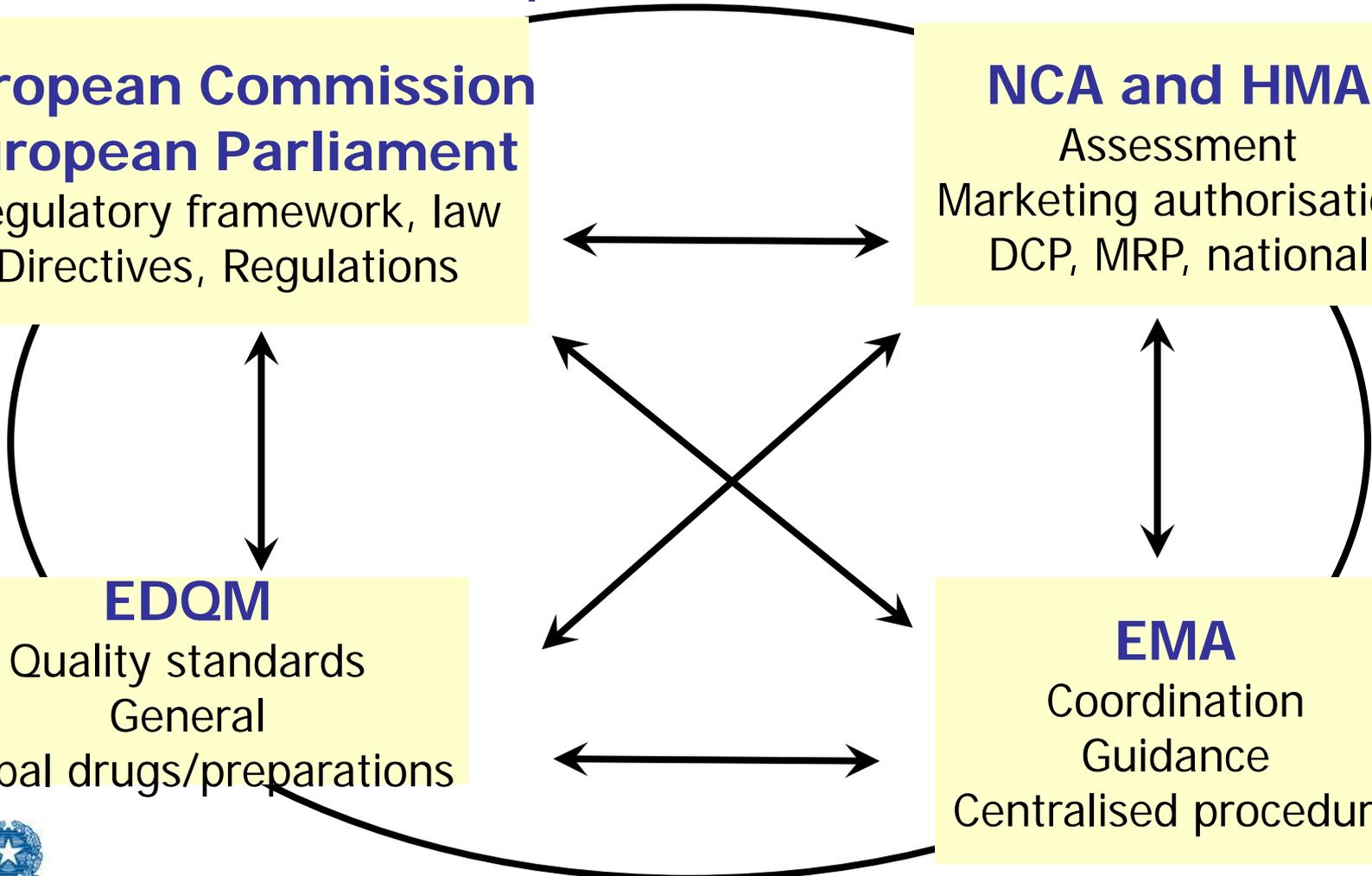
The European Network

European Commission
European Parliament
Regulatory framework, law
Directives, Regulations

NCA and HMA
Assessment
Marketing authorisation
DCP, MRP, national

EDQM
Quality standards
General
Herbal drugs/preparations

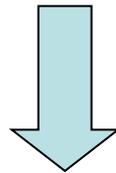
EMA
Coordination
Guidance
Centralised procedure



MEDICINALI TRADIZIONALI DI ORIGINE VEGETALE o FITOTERAPICI TRADIZIONALI

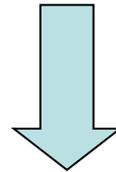
Background

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



MEDICINALI TRADIZIONALI DI ORIGINE VEGETALE o FITOTERAPICI TRADIZIONALI

Background



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



Autorizzazione

Registrazione
semplificata

Farmacovigilanza

Informazioni per il consumatore; etichetta; pubblicità

Efficacia

nuovi trials

bibliografia

uso
tradizionale

Sicurezza

nuove prove

bibliografia

- Resoconto
dell'esperto
- bibliografia
- nuove prove

Controllo della Qualità

Norme di Buona Fabbricazione (GMP)

Norme di Buona Pratica Agricola e di
Raccolta (GACP)

Si applica a
fitoterapici registrati
e autorizzati

Possono essere
sostituiti da una
monografia o
dall'elenco
comunitario per
le registrazioni

HMPC

Identici per
fitoterapici registrati
e autorizzati

nuovi

impiego ben noto

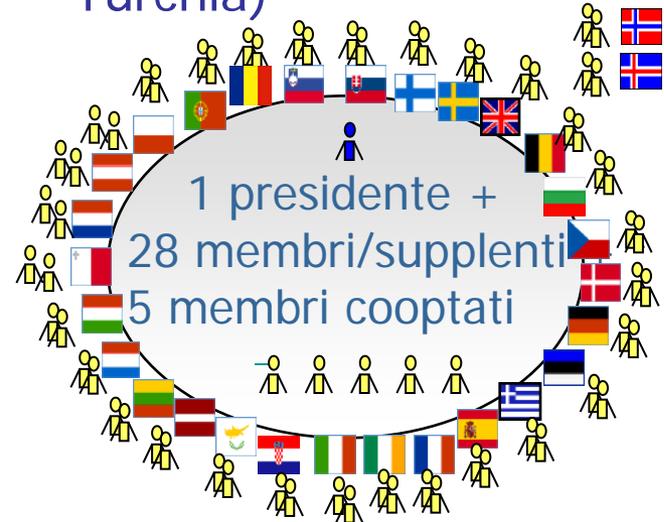
tradizionali

Herbal Medicinal Products Committee (HMPC)

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

Osservatori:

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



Mandato: 3 anni rinnovabili

HMPC Struttura di lavoro

- **HMPC Plenary meetings:** 6 meetings / anno all'EMA - Londra
- **Working Party on Community Monographs and List Entries (MLWP)**
 - 24 membri- esperti,
 - Presidente I. Chinou (EL),
 - Vice- Presidente M. Delbo (IT)
- **Quality Drafting Group (QDG)**
 - 10 membri, Presidente Burt Kroes, NL
- **Organisational Matters Drafting Group (ORGAM DG)**
 - 10 membri, Presidente Emiel van Galen, NL



Compiti del HMPC

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



MONOGRAFIE UFFICIALI IN EUROPA

Monografie della Farmacopea Europea e delle
Farmacopee Ufficiali degli SM

QUALITÀ

Monografie del HMPC (Unione Europea)

SICUREZZA ed EFFICACIA

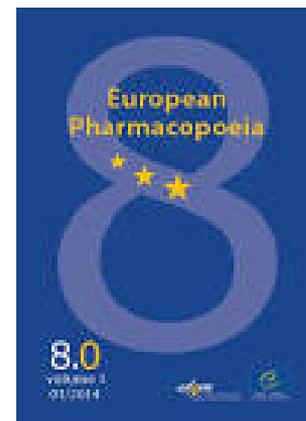


Allegato 1 della Direttiva 2001/83/EC

- Stabilisce basi legali:

- Farmacopea europea

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



- Linee guida europee

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



La qualità dei medicinali di origine vegetale



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

SICUREZZA

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



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

EFFICACIA



Sfide particolari: identificazione degli ingredienti

Guideline on Quality of Herbal Medicinal Products/THMPs

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

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

Devono essere specificati:

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

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



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA



Sfide particolari: identificazione degli ingredienti

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

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

GMP

Da applicare insieme alle linee guida sulla qualità

Guideline on Quality of HMPs/THMPs

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



La qualità delle sostanze e preparazioni vegetali

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

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

Importante dichiarare:

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



Costituenti dei medicinali di origine vegetale

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

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

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

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

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



DROGA VEGETALE
Fresca o essiccata

lavorazione

PREPARAZIONE VEGETALE

DROGA VEGETALE
sminuzzata/polverizzata

PIANTE PER TISANE

PREPARAZIONI
PER TISANE
ISTANTANEE

ESSUDATI LAVORATI

OLI ESSENZIALI

SUCCHI SPREMITI

TINTURE

1:10
1:5

Liquidi

Molli

ESTRATTI VEGETALI

Oleoresine

Secchi

Estratti primari

Estratti titolati

Estratti quantificati

Altri estratti

Estratti purificati

Linee guida europee - Qualità

- Generali – alcuni esempi chiave



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

Linee guida europee - Qualità



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



Medicinali di origine vegetale altre linee guida sulla qualità

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



Medicinali di origine vegetale altre linee guida sulla qualità

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



Medicinali di origine vegetale altre linee guida sulla qualità

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



Medicinali di origine vegetale altre linee guida sulla qualità in preparazione

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





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

Site-wide search

GO

Search for medicines

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

Quick search

Or go to the Medicines section for more options to help you find what you need.



FAQs about the Agency

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



Find information for...

- ▶ Patients and carers
- ▶ Healthcare professionals
- ▶ Animal health professionals
- ▶ Business
- ▶ Media professionals

Latest news **⚠ Patient safety** **⚠ Veterinary alerts** **New Medicines** **Public Consultations**

27/05/2011 **Report and videos available from Enpr-EMA launch**
The European Medicines Agency has published the report from the third workshop on the European Network of Paediatric Research at the European Medicines Agency (Enpr-EMA). ... ▶ Read more

27/05/2011 **European Medicines Agency recommends revaccination for some travellers in need of protection with Ixiaro**
The European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) was informed that a specific batch of the Japanese encephalitis vaccine Ixiaro (batch JEV09L37), manufactured by Intercell AG, may be less potent than expected and may not induce a full protective immune response in vaccinees. ... ▶ Read more

23/05/2011 **European Medicines Agency responds to criticism over transparency in British Medical Journal**
The European Medicines Agency has responded to an article published in the British Medical Journal (BMJ) that called for more transparency by medicines regulatory authorities. ... ▶ Read more

20/05/2011 **Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 16-19 May 2011**
The Committee adopted positive opinions recommending the granting of marketing

What's New on the website

Careers at the Agency

RSS news feeds

Follow us on twitter

EU Clinical Trials





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

Site-wide search [GO](#)

[Human medicines](#)

[Veterinary medicines](#)

[Home](#) [Regulatory](#)

Regulation of medicines

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

Human medicines



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

Veterinary medicines



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





Human medicines

- Pre-authorisation
- Post-opinion
- Post-authorisation
- Product information
- Scientific advice and protocol assistance
- Scientific guidelines
- Innovation Task Force
- Regulatory and procedural guidance
- SME office
- Paediatric medicine
- Orphan designation
- Herbal products**
- Referral procedures
- Article 58 applications
- Compassionate use
- Pharmacovigilance
- Advanced therapies
- Inspections
- Product defects and recalls
- Parallel distribution

Home ▶ Regulatory ▶ Human medicines

Human medicines

Email Print Help Share

This section of the website provides information for companies and individuals involved in developing and marketing medicines for use in the European Union.

For further information on EU legislation and procedures for the regulation of medicines, see also Volumes 1-4 and 9-10 of [The Rules Governing Medicinal Products in the European Union](#).

Important note on document formats: All Microsoft Office documents submitted to the European Medicines Agency must be in a format compatible with MS Office 2003. Office 2007 and Office 2010 formats cannot currently be accepted.

In this section you will find the following topics, click on a link to go to the page:

- ▶ Pre-authorisation
- ▶ Post-opinion
- ▶ Post-authorisation
- ▶ Product information
- ▶ Scientific advice and protocol assistance
- ▶ Scientific guidelines
- ▶ Innovation Task Force
- ▶ Regulatory and procedural guidance
- ▶ SME office
- ▶ Paediatric medicine
- ▶ Orphan designation
- ▶ Herbal products
- ▶ Referral procedures
- ▶ Article 58 applications
- ▶ Compassionate use
- ▶ Pharmacovigilance
- ▶ Advanced therapies
- ▶ Inspections
- ▶ Product defects and recalls
- ▶ Parallel distribution
- ▶ Non-pharmaceutical products
- ▶ New countries/EFTA
- ▶ Fees





Human medicines

- Pre-authorisation
- Post-opinion
- Post-authorisation
- Product information
- Scientific advice and protocol assistance
- Scientific guidelines
- Innovation Task Force
- Regulatory and procedural guidance
- SME office
- Paediatric medicine
- Orphan designation
- Herbal products
 - Agency role
 - Community monographs
 - Community list entries
 - Submission of scientific data
 - Public consultations
 - Scientific guidelines**
 - Renewals

Home Regulatory Human medicines Herbal products

Herbal medicinal products

Email Print Help Share

End of transition period set out in Directive 2004/24/EC

The European Commission's Directorate General for Health and Consumer Policy (DG SANCO) has published a [question and answer document](#) on the registration of traditional herbal medicinal products and the end of the transition period on 30 April 2011. Described in [Directive 2004/24/EC](#), national competent authorities in the member states are responsible for applying the provisions of the Directive.

The way herbal medicinal products are licensed and marketed in Europe is changing following a 2004 European Parliament and the Council Directive ([Directive 2004/24/EC](#) of the European Parliament and of the Council, amending, as regards Traditional Herbal Medicinal Products, [Directive 2001/83/EC](#) on the Community Code relating to Medicinal Products for Human Use).

This Directive aims to protect public health and at the same time secure the free movement of herbal medicinal products within the Community. While most individual herbal medicinal products will continue to be licensed nationally by Member States, the process for licensing and information on herbal substances and, preparations will be increasingly harmonised across the European Union.

One impact of [Directive 2004/24/EC](#) is that all Member States will be able to refer to one unique set of information on a herbal substance or herbal preparation when evaluating marketing applications for herbal medicinal products from companies. This reference information includes the therapeutic uses and a set of recommended safe conditions of use. The Directive also introduces a subcategory of herbal medicinal products, the so-called 'traditional herbal medicinal products'. While safety needs to be shown for products within this category, efficacy does not - only the traditional indications in specified conditions must be plausible.

Market access for herbal medicinal products in the European Union

Today under European medicines legislation, medicinal products containing herbal

Microsoft office documents

Important note on document formats: All Microsoft Office documents submitted to the European Medicines Agency must be in a format compatible with MS Office 2003. Office 2007 and Office 2010 formats cannot currently be accepted.

Product registration

The European Medicines Agency is not responsible for registering traditional herbal medicinal products in the European Union Member States nor for authorising herbal medicinal products unless the centralised procedure applies.

Finding a herbal medicine

- Search for all herbal medicinal products currently being evaluated
- Committee on Herbal Medicinal Products: Overview of assessment work - priority list (14/04/2011)
- Inventory of herbal substances for assessment - Alphabetical order (14/04/2011)





▼ Human medicines

- [Pre-authorisation](#)
- [Post-opinion](#)
- [Post-authorisation](#)
- [Product information](#)
- [Scientific advice and protocol assistance](#)
- [Scientific guidelines](#)
- [Innovation Task Force](#)
- [Regulatory and procedural guidance](#)
- [SME office](#)
- [Paediatric medicine](#)
- [Orphan designation](#)
- ▼ Herbal products
- [Agency role](#)
- [Community monographs](#)
- [Community list entries](#)
- [Submission of scientific data](#)
- [Public consultations](#)
- ▶ Scientific guidelines
- [Referrals](#)

▶ Home ▶ Regulatory ▶ Human medicines ▶ Herbal products ▶ Scientific guidelines

Scientific guidelines

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

To find scientific guidelines related to herbal medicinal products:

- ▶ Quality
- ▶ Non-clinical
- ▶ Clinical efficacy and safety

Pharmacovigilance guidance

[Back to top](#) ▲

Document(s)	Language	Status	First published	Last updated	Effective Date
Draft public statement on the use of herbal medicinal products containing thujone	(English only)	draft: consultation closed	22/02/2011		
EMEA Public statement on herbal medicinal products containing cimicifugae racemosae rhizoma - Serious hepatic reactions	(English only)		18/07/2006		
Assessment of case reports connected to herbal medicinal products containing Cimicifugae racemosae Rhizoma (black cohosh, root)	(English only)	adopted	08/05/2007		
Public Statement on Chamomilla containing herbal medicinal products	(English only)	adopted	08/03/2006		
Overview of Comments received on Public Statement on Chamomilla containing	(English only)		08/03/2006		





- ▼ Human medicines
 - Pre-authorisation
 - Post-opinion
 - Post-authorisation
 - Product information
 - Scientific advice and protocol assistance
- ▼ Scientific guidelines
- ▼ Quality
 - Active Substance
 - Manufacturing
 - Impurities
 - Specifications, analytical procedures and analytical validation

Home ▶ Regulatory ▶ Human medicines ▶ Scientific guidelines ▶ Quality ▶ Herbal medicinal products

Quality: Herbal medicinal products

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

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

Topic	Documents	Reference number	Publication date	Effective date	Remarks
Reflection paper on stability testing of herbal medicinal products and traditional herbal medicinal products	Overview of comments	EMEA/HMPC/3626/09	Nov 2010		
	Adopted guideline				
	Draft guideline				
Questions & answers (Q&A) on quality of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products	Questions and answers	EMEA/HMPC/41500/2010	Nov 2010		
Reflection paper on level of purification of extracts to be considered as herbal preparations	Overview of comments	EMEA/HMPC/186645/08	Jan 2011	Sep 2010	
	Adopted guideline				
	Concept paper				



La sicurezza dei medicinali di origine vegetale



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

SICUREZZA: Documentazione non-clinica:

(CTD, modulo 4)

– Risultati delle **prove precliniche**

tossicologiche e farmacologiche

(art. 8.3 (i) Dir.2001/83) (art. 8.3 (I)2 D.L.vo 219/06)

Fitoterapici di **impiego medico ben noto** nella UE da almeno 10 anni: bibliografia a dimostrazione livello accettabile di sicurezza (o monografia comunitaria)

(art. 10 bis Dir.2001/83) (art. 11 D.L.vo 219/06)

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



Medicinali Tradizionali di origine vegetale

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

Rassegna bibliografia sui dati di sicurezza + relazione dell'esperto

→ Autorità nazionali competenti possono richiedere dati di sicurezza aggiuntivi

- Rassegna bibliografica dei dati di sicurezza può essere sostituita da "Monografia comunitaria"

o

- Riferimento a "Elenco comunitario" → non sono richiesti ulteriori dati



La sfida: testare le preparazioni vegetali

I FITOTERAPICI \neq MEDICINALI MONOCOMPOSTI

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



La sfida: testare le preparazioni vegetali

3. **ADME** in gran parte sconosciuti

- glucosidi rispetto ad agliconi
- Attivazione di fase II?

3. **Solubilità**

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

4. **Una pianta – molte preparazioni**



Miscele complesse – implicazioni

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



Principali linee guida non-cliniche HMPC

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

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



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Aspetti generali

Valutazione della “sicurezza” di fitoterapici WEU o TU

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



Aspetti generali

Valutazione della "sicurezza" di fitoterapici WEU o TU

Deve essere valutata

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



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

Non necessari

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

Da discutere

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



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

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

tossicità riproduttiva

genotossicità

carcinogenicità



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

- Pro

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

- Contro

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

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



Genotossicità

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



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

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



risultati positivi *in-vitro* ↴

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

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

→ studi *in-vivo* se necessario



Carcinogenicità

Linea guida HMPC

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

Risk Assessment



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

Tossicità riproduttiva

Linea guida HMPC



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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



- Test di tossicità riproduttiva negli animali non necessari se:



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



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Altri aspetti da indagare

- Epatotossicità
- Tolleranza locale
- Interazioni



Altre linee guida sulla sicurezza

- Reflection Paper on the risks associated with **furocoumarins** contained in preparations of *Angelica archangelica* L. (EMEA/HMPC/317913/06).
- Public Statement on **CPMP List of Herbal Drugs with serious risks** dated 1992 (EMEA/HMPC/246736/05)
- Assessment of case reports connected to herbal medicinal products containing **Cimicifugae racemosae rhizoma** (Black cohosh, root) (EMEA/HMPC/269258/06 Rev 1)

In collaborazione con il PDCO

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



Public statements su fitoterapici contenenti sostanze particolari

- Public Statement on the use of herbal medicinal products containing toxic, **unsaturated pyrrolizidine alkaloids (PAs)** (EMA/HMPC/893108/2011)
- Use of herbal medicinal products containing **thujone** (EMA/HMPC/732886/2010)
- EMEA Public Statement on herbal medicinal products containing **Cimicifugae racemosae rhizoma** (Black cohosh, root) - Serious hepatic reactions (EMEA/269259/06)
- Public Statement on **Chamomilla** containing herbal medicinal products (EMEA/HMPC/138309/05)
- Public Statement on the allergenic potency of herbal medicinal products containing **soya or peanut protein** (EMEA/HMPC/138139/05)



Public statements

su fitoterapici contenenti sostanze particolari

- Public Statement on the use of herbal medicinal products containing **asarone** (EMA/HMPC/139215/05)
- Public Statement on the risks associated with the use of herbal products containing **Aristolochia species** (EMA/HMPC/138381/05)
- Public Statement on the use of herbal medicinal products containing **pulegone and menthofuran** (EMA/HMPC/138386/05)
- Public Statement on **Capsicum / capsaicin** containing herbal medicinal products (EMA/HMPC/138379/05)
- Public Statement on the use of herbal medicinal products containing **estragole** (EMA/HMPC/137212/05)
- Public Statement on the use of herbal medicinal products containing **methyleugenol** (EMA/HMPC/138363/05)

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



L'efficacia dei medicinali di origine vegetale



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Requisiti del dossier: EFFICACIA

(CTD, modulo 5)

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

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

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



Impiego medico ben noto

Fattori da tenere in considerazione:

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



Impiego medico ben noto

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

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



Come documentare l'uso tradizionale?

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

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



Indicazioni terapeutiche per Fitoterapici tradizionali

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



Aree terapeutiche tipiche per i Fitoterapici tradizionali

Nei casi in cui OTC può essere accettabile:

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



Aree terapeutiche NON POSSIBILI per i Fitoterapici tradizionali

Esempi:

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



MONOGRAFIE del HMPC (UNIONE EUROPEA)

Preparate da MLWP – adottate da HMPC

Rappresentano l'opinione del HMPC su sostanze e preparazioni vegetali

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

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

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



Elenco dell'Unione Europea

Preparato MLWP/HMPC – adottato dalla Commissione

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

Costituisce la base per la registrazione semplificata

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



Il ruolo dell'elenco dell'Unione Europea

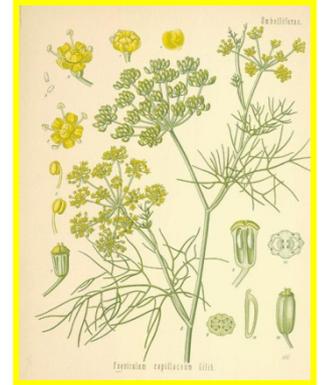
Se il prodotto contiene come sostanza attiva:

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

Per la preparazione di un infuso

E l'indicazione è:

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



Il ruolo dell'elenco dell'Unione Europea

Monografie della Farmacopea Europea

- Finocchio dolce
- Finocchio amaro

Sostituiscono la parte relativa alle specifiche di qualità



Voci dell'elenco

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

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



Stadi di sviluppo di una monografia



Stadi di sviluppo di una monografia



Monografie del HMPC (Unione Europea) Opinioni divergenti

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



Coinvolgimento delle Parti Interessate

Risposta alle calls for submission of scientific data

Commenti sulle bozze di monografia durante la fase di pubblica consultazione

Presentazione di proposte per nuove monografie



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

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

Monografie dell'unione europea sulle piante

HMPC opinion sulle monografie

Assessment report a supporto della monografia

List of references

Overview of comments

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





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

Site-wide search

GO

Search for medicines

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

Or go to the Medicines section for more options to help you find what you need.



FAQs about the Agency

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



Find information for...

- ▶ Patients and carers
- ▶ Healthcare professionals
- ▶ Animal health professionals
- ▶ Business
- ▶ Media professionals

Latest news **⚠ Patient safety** **⚠ Veterinary alerts** **New Medicines** **Public Consultations**

- 27/05/2011 **Report and videos available from Enpr-EMA launch**
The European Medicines Agency has published the report from the third workshop on the European Network of Paediatric Research at the European Medicines Agency (Enpr-EMA). ... ▶ Read more
- 27/05/2011 **European Medicines Agency recommends revaccination for some travellers in need of protection with Ixiaro**
The European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) was informed that a specific batch of the Japanese encephalitis vaccine Ixiaro (batch JEV09L37), manufactured by Intercell AG, may be less potent than expected and may not induce a full protective immune response in vaccinees. ... ▶ Read more
- 23/05/2011 **European Medicines Agency responds to criticism over transparency in British Medical Journal**
The European Medicines Agency has responded to an article published in the British Medical Journal (BMJ) that called for more transparency by medicines regulatory authorities. ... ▶ Read more
- 20/05/2011 **Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 16-19 May 2011**
The Committee adopted positive opinions recommending the granting of marketing

What's New on the website

Careers at the Agency

RSS news feeds

Follow us on twitter

EU Clinical Trials



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH



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

Site-wide search [GO ▶](#)

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

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

- Human medicines
- Veterinary medicines
- Herbal medicines for human use

▶ [Home](#) ▶ [Find medicine](#)

Medicines

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

What are you looking for?



Human medicines



Veterinary medicines



Herbal medicines for human use

Or search across all medicine types

Quick search

[SUBMIT ▶](#)



Human medicines

Veterinary medicines

Herbal medicines for human use

Home > Find medicine > Herbal medicines for human use

Herbal medicines for human use

Email Print Help Share

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

Status type

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

Browse A-Z

Keyword search

Browse by use

Browse by status

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

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





Human medicines

Veterinary medicines

Herbal medicines for human use

Home > Find medicine > Herbal medicines for human use

Herbal medicines for human use

Email Print Help Share

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

Status type

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

Browse A-Z

Keyword search

Browse by use

Browse by status

Browse the database based on therapeutic area:

[Home/](#)

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





Human medicines

Veterinary medicines

Herbal medicines for human use

Home > Find medicine > Herbal medicines for human use

Herbal medicines for human use

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

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

Status type

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

[Browse A-Z](#)

[Keyword search](#)

[Browse by use](#)

[Browse by status](#)

Browse by status:

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

[SUBMIT](#)



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





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

Site-wide search

GO

Human medicines

Veterinary medicines

Herbal medicines for human use

Home Find medicine Herbal medicines for human use

Foeniculum

Email Print Help Share

About Key facts Consultation All documents

< Previous tab

Key documents

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

Additional information

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



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

**evidence-based
Well-established
use**

**plausible
traditional use**

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

To be specified for the individual finished product.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION¹

<u>Well-established use</u>	<u>Traditional use</u>
<p>With regard to the marketing authorisation application of Article 10(a) of Directive 2001/83/EC as amended</p> <p><i>Aesculus hippocastanum</i> L., semen (horse chestnut seed)</p> <p>1) Herbal substance Not applicable</p> <p>2) Herbal preparations</p> <p>Dry extracts² (40-80% (v/v) ethanol) standardised to contain 16-28% triterpene glycosides, calculated as aescin (photometric method).</p>	<p>With regard to the registration application of Article 16d(1) of Directive 2001/83/EC as amended</p> <p><i>Aesculus hippocastanum</i> L., semen (horse chestnut seed)</p> <p>1) Herbal substance Not applicable</p> <p>2) Herbal preparations</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dry extract (ethanol 25-50% v/v) in a strength corresponding to ca 1% aescin in an ointment/gel base • Tincture (1:5; extraction solvent: 50% ethanol (v/v)), 20% in an ointment/gel base

3. PHARMACEUTICAL FORM

<u>Well-established use</u>	<u>Traditional use</u>
<p>Herbal preparations in modified or immediate release dosage forms for oral use.</p> <p>The pharmaceutical form should be described by the European Pharmacopoeia full standard term.</p>	<p>Herbal preparations in semi-solid dosage forms for cutaneous use.</p> <p>The pharmaceutical form should be described by the European Pharmacopoeia full standard term.</p>



Contenuto delle monografie del HMPC (Unione Europea)

Informazioni su

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



Contenuto delle monografie del HMPC (Unione Europea)

Informazioni su

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



PARERE del HMPC

Annex 1: European Union
herbal monograph

Appendix I: Assessment report

Appendix II: Divergent positions



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

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

Opinion

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

The divergent positions are appended to this opinion.

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

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

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

London, 24 November 2014

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

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

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

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



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

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

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

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

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



POSIZIONI CONTRARIE

Impiego medico ben noto e tradizionale

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

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

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

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



POSIZIONI CONTRARIE

Impiego medico ben noto e tradizionale

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

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

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

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



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

Problem Statement:

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

Conclusioni:

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

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

<http://www.emea.europa.eu/htms/human/hmpc/hmpcmonographs.htm>



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

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

Problem Statement:

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

Conclusioni:

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

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

← Parti interessate

PUBLIC STATEMENT ON *SALVIA OFFICINALIS* L., AETHEROLEUM

Problem Statement:

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

Conclusioni:

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

Parti
interessate →

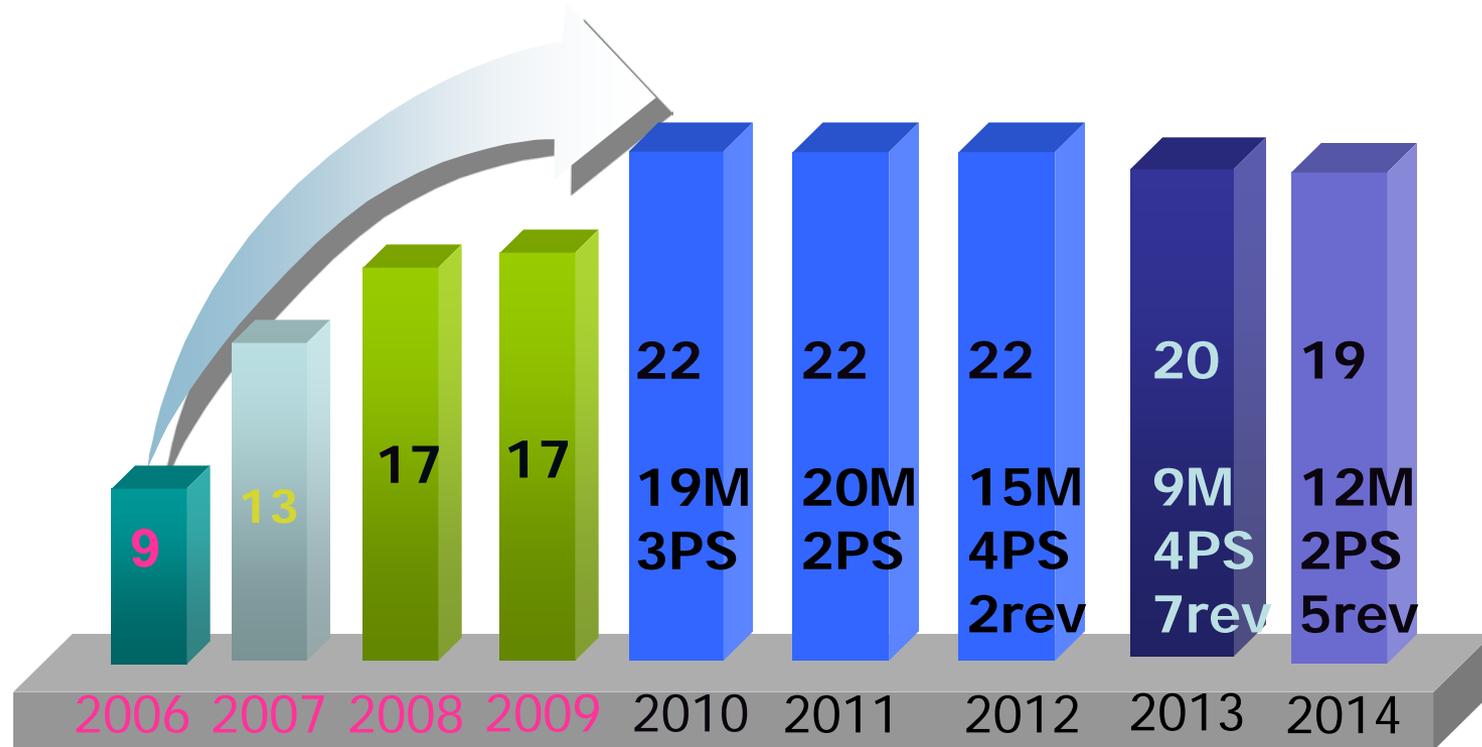
Nel caso in cui fossero disponibili informazioni su sicurezza ed efficacia dell'essenza di salvia HMPC li valuterà.

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

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

Evoluzione delle Monografie

al 31 dicembre 2014



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Stato
Marzo 2015

	Prima valutazione	Revisione
Monografie finali	133	16
Voci dell'elenco	11	1
Public statements	15	-
Valutazioni vicino al completamento	5	0
Bozze pubblicate	7	2
Bozze in discussione	15	4
Call for scientific data	4	20
Rapporteur assegnato	1	0
Valutazione cancellata per dati insufficienti	12	N.A.



Linee guida sull'efficacia

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



Informazioni sui siti:

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

EC DG Health & Consumer Web site:

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

EC DG Sanco Web site:

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

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



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA



CONTATTI

t + 3006 5978 4387.

e m.delbo@aifa.gov.it.

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



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA