



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Ufficio Valutazione e Autorizzazione

Medicinali Omeopatici per uso umano:

Modalità di presentazione delle domande di registrazione semplificata Art. 17, comma 2 del D. L. vo 219/06

PREMESSE

Le informazioni riportate nel presente modello, redatto in ottemperanza all'art. 17 comma 2 del D.L.vo 219/06, hanno il fine di fornire una utile guida alle Aziende che intendono presentare domanda di registrazione semplificata per i medicinali omeopatici ai sensi dell'art. 16 del D. L.vo 219/06 (art. 14 della Direttiva 2001/83/CE e 2004/27/CE).

Le informazioni e i documenti allegati alla domanda di registrazione dei medicinali omeopatici devono essere presentati in formato CTD conformemente a:

- linee guida pubblicate dalla Commissione Europea:
http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/index_en.htm;
- linee guida specifiche elaborate da HMPWG (Homeopathic Medicinal Product Working Group – HMA) disponibili sul sito web <http://www.hma.eu/79.html>;
- Questions & Answers presenti sul sito CMDh specifiche per medicinali omeopatici
<http://www.hma.eu/20.html>;
- linee guida scientifiche EMA per i medicinali per uso umano
<http://www.ema.europa.eu/htms/human/humanguidelines/background.htm> ;
- struttura del formato CTD:
http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.pdf

Per i versamenti da effettuare consultare:

- <http://www.agenziafarmaco.it/it/content/nuovo-sistema-versamento-tariffe>
- <http://www.agenziafarmaco.it/it/node/5336>
- <http://www.agenziafarmaco.it/it/content/sistema-versamento-tariffe>

Per la parte di qualità del dossier (chimica, farmaceutica e biologica), si applicano tutte le monografie, comprese quelle generali, e i capitoli generali della Farmacopea Europea.

In mancanza di riferimenti alla Farmacopea Europea sia per le singole monografie sia per i capitoli generali, deve essere presente il riferimento alla Farmacopea Nazionale di uno Stato Membro.

Il processo di fabbricazione deve essere conforme ai requisiti della direttiva 2003/94/CE della Commissione Europea (Capo II del titolo IV del D. L. vo 219/06), che stabilisce i principi e le linee guida delle buone prassi di fabbricazione (GMP: Good Manufacturing Practices) relative ai medicinali per uso umano, e alle linee guida in materia di GMP pubblicate dalla Commissione Europea (The Rules Governing Medicinal Products in the European Union- Volume 4 - Good Manufacturing Practices - Medicinal Products for Human and Veterinary use)

PRINCIPI GENERALI

Si ricorda la definizione di medicinale omeopatico ai sensi del D. L.vo 219/06 art.1, comma 1 lettera d)

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;

Le domande di registrazione semplificata ai sensi dell'art. 16 del D. L.vo 219/06 potranno essere presentate solo per i medicinali omeopatici conformi alla definizione prevista dalla legge.

Inoltre i medicinali antroposofici descritti in una farmacopea ufficiale e preparati secondo un metodo omeopatico sono assimilabili ai medicinali omeopatici. (art. 20 comma 3)

I requisiti che i medicinali omeopatici devono possedere per l'accesso alla procedura semplificata di registrazione sono riportati nell'art. 16, comma 1 del D. L.vo 219/06 e sono i seguenti –

il medicinale omeopatico:

- 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'allopattia per le sostanze attive la cui presenza in un medicinale allopatico comporta l'obbligo di presentare una ricetta medica.

Eventuali nuovi parametri concernenti la sicurezza del medicinale omeopatico in sostituzione o a integrazione di quelli previsti dalla lettera c), potranno essere adottati conformemente a quanto stabilito dalla Comunità Europea.

IL MODELLO

Per i medicinali omeopatici con procedura semplificata di registrazione il formato del dossier deve essere conforme al CTD (http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008.pdf) ad eccezione dei dati contenuti nel modulo 5 che è sostituito dalla “giustificazione dell'uso omeopatico”.

La presentazione delle informazioni e della documentazione devono essere articolate nei seguenti cinque moduli:

1. **Modulo 1:** dati amministrativi;
2. **Modulo 2:** riassunti relativi alla parte di qualità, alla parte non clinica, alla giustificazione dell'uso omeopatico preparati da esperti con qualifica idonea ed esperienza adeguata conformemente a quanto disposto dall'art. 15 del D.L.vo 219/06;
3. **Modulo 3:** informazioni chimiche, farmaceutiche e biologiche;
4. **Modulo 4:** relazioni non cliniche
5. **Giustificazione dell'uso omeopatico**

LA DOMANDA

La domanda di registrazione semplificata per un medicinale omeopatico per uso umano, redatta in carta da bollo a firma del Legale Rappresentante della Società richiedente o persona ad essa equiparata, deve riportare in oggetto: **“Medicinali Omeopatici. Domanda di registrazione semplificata ai sensi dell'art. 16, D.L.vo 219/06”.**

Il medicinale omeopatico in domanda può essere unitario o complesso a seconda che sia costituito da un unico componente o da più componenti secondo la definizione di ceppo omeopatico prevista dalla Farmacopea Europea.

Nel caso di medicinali omeopatici unitari, una domanda di registrazione può riguardare un solo medicinale omeopatico o una serie di medicinali omeopatici ottenuti dagli stessi materiali di partenza per preparazioni omeopatiche o dallo stesso ceppo omeopatico a prescindere dal grado e dal numero di diluizioni.

Il numero delle diluizioni e confezioni richieste deve essere indicato nella domanda.

Il firmatario della domanda deve essere correttamente identificato nel testo della domanda stessa, sia per i dati anagrafici, sia per la qualifica ricoperta nella Società. Pertanto si consiglia di riferirsi a quanto previsto dal punto 3 della circolare 9 del 18/07/1997.

La società richiedente deve essere residente in territorio comunitario (Notice to Applicants –vol2A-chapter 1; http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol-2/a/vol2a_chap1_2005-11_en.pdf).

La domanda deve contenere tutte le informazioni necessarie ai fini della valutazione del medicinale omeopatico in questione, siano esse favorevoli o sfavorevoli al medicinale. La documentazione dovrà essere comprensiva di tutte le informazioni relative a prove o sperimentazioni farmaco-tossicologiche incomplete o abbandonate relative al medicinale, nel caso fossero presenti.

TARIFFA

Le tariffe dovute per gli accertamenti conseguenti alla domanda diretta ad ottenere la registrazione semplificata di medicinali omeopatici sono previste nell'allegato 2 del D.M. 24 maggio 2004 (pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale n. 128 del 03.06.2004) o successive modifiche dovranno essere effettuate secondo le modalità individuate sul portale AIFA relativamente ai sistemi di versamento delle tariffe con relativi aggiornamenti e comunicati.

I MODULI DEL DOSSIER

1) MODULO 1: informazioni amministrative

Il modulo 1 comprende tutte le informazioni previste dall'allegato I parte I del D. L.vo 219/06 conformemente al formato CTD. Nel caso di non applicabilità di una sezione, il richiedente lo dovrà precisare con la dicitura "**non pertinente**" o "**non applicabile**".

Il medicinale omeopatico oggetto della domanda deve essere identificato mediante:

- la denominazione,
- la forma farmaceutica,
- il/i materiale/i di partenza¹ per preparazione omeopatiche e la/e diluizione/i,
- la via di somministrazione utilizzata.

La denominazione proposta deve essere conforme a quanto previsto dall'art. 85 del D. L.vo 219/06.

A tal fine si ricorda che l'art. 85 del D. L.vo 219/06 prevede che venga riportata la "*denominazione scientifica del ceppo o dei ceppi omeopatici o, in mancanza di questa, la denominazione scientifica del materiale o dei materiali di partenza per preparazioni omeopatiche o altra denominazione figurante in una farmacopea, accompagnata dalla denominazione propria della tradizione omeopatica seguita dal grado di diluizione, espressa con i simboli della farmacopea utilizzata a norma dell'art. 1, comma 1 lettera d); se il medicinale omeopatico è composto da due o più ceppi omeopatici, nell'etichettatura la loro denominazione scientifica può essere completata da un nome di fantasia*".

La denominazione di fantasia proposta non deve poter essere confusa con altra denominazione già esistente sia di prodotti omeopatici che allopatrici e non deve indurre a suggerire indicazioni terapeutiche non previste dalla norma. Le denominazioni commerciali che non rispettano i requisiti di norma non saranno accolte.

Devono essere forniti: nome e indirizzo del richiedente, nome ed indirizzo del/i produttore/i e siti delle diverse fasi di fabbricazione (compreso il produttore del prodotto finito, il/i produttore del/i materiali di partenza, il/i produttore delle diluizioni, il/i produttore del/i ceppo/i omeopatico/i) e, se del caso, nome e indirizzo dell'importatore.

Ai dati amministrativi devono essere allegate copie delle autorizzazioni alla produzione delle officine interessate (copia conforme all'originale per officine estere) secondo quanto disposto dall'articolo 50, comma 1 del D. L.vo 219/06 (articolo 40 della direttiva 2001/83/CE), unitamente all'elenco dei paesi nei quali è stata rilasciata la registrazione, ed infine l'elenco dei paesi nei quali è stata presentata una domanda di registrazione.

Come indicato nel modulo di domanda, i richiedenti devono tra l'altro fornire informazioni dettagliate sul medicinale oggetto della domanda, sulla base legale della domanda, sul titolare della registrazione all'immissione in commercio e sullo/sugli stabilimento/i di fabbricazione proposto/i.

In particolare:

1.2.Application form: deve essere utilizzato il modello *Module 1.2 Homeopathic application form- November 2007* relativo ai medicinali omeopatici ed eventuali aggiornamenti disponibile sui siti web:

- http://www.hma.eu/uploads/media/HMPWG_application_form_Homeopathics.pdf
- http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol-2/b/applicformhomeo_2005_12_en.pdf

In caso di presentazione di diverse diluizioni per unico ceppo omeopatico deve essere presentato un solo application form per ceppo omeopatico per la stessa forma farmaceutica. Le singole diluizioni richieste devono essere elencate nell'application form

1.3. Etichettatura e foglio illustrativo Deve essere presentato il testo proposto per l'etichettatura del confezionamento primario e dell'imballaggio esterno, nonché per il foglietto illustrativo. I testi devono essere

¹ Denominati anche "ceppi omeopatici". In inglese il termine è "stocks" mentre in quello francese è "souches" (FU XI ed).

conformi a tutte le voci obbligatorie elencate, per l'etichettatura e il foglio illustrativo di medicinali omeopatici ai sensi dell'art. 85 del D. L.vo 219/06.

Per le diciture relative ad avvertenze, condizioni di conservazione, etc, si deve far riferimento alle linee guida CHMP, EMA, CMDh, già esistenti per i medicinali per uso umano.

1.4. Requisiti nazionali I dati tecnici del medicinale dovranno essere trasmessi su supporto informatico secondo quanto previsto dalla Circolare ministeriale n.9 del 18 luglio 1997 utilizzando lo specifico prodotto software a disposizione delle aziende sul sito dell'AIFA:

<http://www.agenziafarmaco.it/it/content/trasmmissione-dei-dati-tecnici-delle-specialità-medicinali>

2) MODULO 2: riassunti

Il modulo 2 riassume i dati presentati nei moduli 3 e 4 e la giustificazione dell'uso omeopatico del dossier di domanda di registrazione, e fornisce le relazioni/rassegne di cui all'articolo 15, comma 1 del D. L.vo 219/06 (articolo 12 della direttiva 2001/83/CE).

Le relazioni devono contenere riferimenti a formati tabellari o alle informazioni contenute nella documentazione principale presentata nel modulo 3 (documentazione chimica, farmaceutica e biologica) e nel modulo 4 (documentazione non clinica) e nel modulo **"Giustificazione dell'uso omeopatico"**.

Il modulo 2 deve includere un indice della documentazione scientifica presentata nei moduli da 2 a 4 nonché nel modulo relativo alla **"Giustificazione dell'uso omeopatico"**.

Nel caso di non applicabilità di una sezione, il richiedente lo dovrà precisare con la dicitura **"non pertinente"** o **"non applicabile"**

3) MODULO 3: informazioni chimiche, farmaceutiche e biologiche per medicinali omeopatici

Il presente modulo deve inoltre fornire informazioni particolareggiate sulle materie prime impiegate nelle operazioni di fabbricazione della/e sostanza/e attiva/e e sugli eccipienti incorporati nella formulazione del medicinale finito.

Per la/e sostanza/e attiva/e e il medicinale finito i dati chimici, farmaceutici e biologici da fornire devono includere tutte le informazioni pertinenti che riguardano: lo sviluppo, il processo di fabbricazione, la caratterizzazione e le proprietà, le operazioni e i requisiti per il controllo della qualità, la stabilità, nonché una descrizione della composizione e della presentazione del medicinale finito.

Si ricorda che in omeopatia, le sostanze attive possono essere sia il/i materiale/i di partenza per preparazioni omeopatiche² o le sue diluizioni mentre il materiale di partenza per preparazione omeopatiche può essere o il materiale di partenza stesso o il lavoro.

Il materiale di partenza per preparazioni omeopatiche è generalmente costituito da: una tintura madre o un macerato glicerico nel caso di materie prime di origine vegetale o animale o biologica, o la sostanza stessa nel caso di materie prime di origine chimica o minerale.

Pertanto i prodotti medicinali omeopatici possono contenere un grande numero di sostanze attive omeopatiche o una combinazione di sostanze attive di origine biologica, chimica o minerale e vegetale. Inoltre il medicinale omeopatico può essere sia la stessa sostanza attiva confezionata oppure ulteriormente diluita/lavorata.

Le informazioni sulla "Drug substance" (modulo 3.2.S) del dossier di registrazione, relative alle sostanze attive, comprendono sia il materiale di partenza per preparazioni omeopatiche, le materie prime, eventuali intermedi fino alla diluizione finale (o triturazione in caso di diluizioni solide).

La sezione del dossier sul "Drug product" (modulo 3.2.P) comprende informazioni sul medicinale omeopatico finito.

Ciascuna sezione deve essere sempre accompagnata da nome della sostanza attiva e del relativo produttore per la parte 3.2.S e dal nome del medicinale finito e forma farmaceutica nella sezione 3.2.P

Si rimanda alle linee guida specifiche già note riferite al modulo 3:

1. **Medicinali Omeopatici: Informazioni da riportare nel Modulo 3 del CTD del dossier dei medicinali omeopatici: Conclusione dei lavori del Sottogruppo Qualità del Tavolo di Lavoro Tecnico presso l'Agenzia Italiana del Farmaco (determinazione del 03 luglio 2007)**- pubblicato sul sito AIFA il 26 marzo 2009 http://www.agenziafarmaco.it/allegati/modulo_3ctd_260309.pdf
2. HMPWG: **Guidance document on module 3 of Homeopathic Medicinal Products Dossier – November 2007**
3. HMPWG: **Point to Consider on Stability testing of Homeopathic Medicinal Products – luglio 2009**

Nonché le linee guida EMA per i medicinali per uso umano:

<http://www.ema.europa.eu/htms/human/humanguidelines/background.htm>

² Denominati anche "ceppi omeopatici". In inglese il termine è "stocks" mentre in quello francese è "souches" (FU XII ed).

4) MODULO 4: relazioni non cliniche

I requisiti del medicinale omeopatico ai sensi dell'art. 16, comma 1, lettera c) devono essere dimostrati dal richiedente. In particolare dovrà essere presentata la documentazione a dimostrazione del possesso del *“grado di diluizione tale da garantirne la sicurezza”*. In mancanza di specifiche indicazioni a livello Europeo e/o Nazionale dovrà essere presentato il Modulo 4.

A seconda delle caratteristiche del materiale di partenza per preparazioni omeopatiche e/o ceppo omeopatico utilizzato (origine chimica, minerale, vegetale e/o biologica) dovrà essere compilato il Modulo 4 conformemente ai requisiti previsti dall'allegato tecnico del D. L. vo 219/06 e dalle linee guida comunitarie in materia di sicurezza dei medicinali di uso umano.

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

Si ricorda la nota del Consiglio Superiore di Sanità del 20 dicembre 2005 con la quale raccomandava che : *“ai fini della registrazione semplificata, qualora vengono utilizzate sostanze non sufficientemente note nella medicina allopatrica in quanto non presenti nella Farmacopea, né contenute in specialità medicinali commercializzate in Europa, vengano condotti studi sperimentali di tossicità non dissimili da quelli previsti per la autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) dei medicinali allopatrici utilizzati in Italia ed in Europa”*

Si rimanda alle linee guida specifiche disponibili sul sito <http://www.hma.eu/79.html>

1. HMPWG-**Points to Consider on non-clinical safety of homeopathic medicinal products of botanical, mineral and chemical origin** - luglio 2007
2. HMPWG-**Points to Consider on Safety of Homeopathic Medicinal Products from Biological Origin** - luglio 2007

5) GIUSTIFICAZIONE DELL'USO OMEOPATICO

Questo modulo consiste nella presentazione di un rationale particolareggiato per la giustificazione dell'uso omeopatico del/i un ceppo/i omeopatico/i e delle sue diluizioni, sulla base della documentazione che deve essere fornita a supporto e suddivisa in sezioni adeguate.

I documenti presentati (monografie, materia medica, etc) devono essere disponibili in lingua originale accompagnati dalla traduzione giurata in lingua inglese e/o italiana.

Per le specifiche di tale modulo riferirsi al documento:

HMPWG - **Points to Consider on Justification of Homeopathic Use** sul sito: <http://www.hma.eu/79.html>

CONCLUSIONI

La presente guida e i modelli relativi ai formati da utilizzare per la presentazione delle domande di registrazione semplificata dei medicinali omeopatici potrà subire aggiornamenti e modifiche secondo quanto disposto dalla normativa nazionale in materia e dalle linee guida Comunitarie, nonché dai documenti specifici adottati in ambito Europeo.

Eventuali e ulteriori nuovi parametri concernenti la sicurezza del medicinale omeopatico in sostituzione o a integrazione di quelli previsti dalla lettera c) del comma 1 dell'art. 16 del D. L.vo 219/06 potranno essere adottati conformemente a quanto stabilito dalla Comunità Europea.

Nel caso in cui il medicinale sia stato inserito nella banca dati del Ministero della Salute relativa alla “Notifica dei medicinali omeopatici” attivata nel 2003, è utile indicare il riferimento al numero progressivo di inserimento.

Riferimenti normativi

- Decreto legislativo 24 aprile 2006 n. 219 “Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE” (Gazzetta Ufficiale n. 142 del 21.06.2006 – Supplemento ordinario n. 153)
- Direttiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 6 novembre 2001 recante un codice comunitario ai medicinali per uso umano -GU L 311 del 28.11.2001
- Direttiva 2004/27/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004 – GU n. L 136 del 30.04.2004
- Decreto del Ministero della salute 24 maggio 2004 GU n. 128 del 03.06.2004 o successive modifiche;
- Comunicato del Ministero della salute n. F.800/AIC/OM/172 del 04.05.2001 pubblicato su GU n. 102 del 04.05.2001 “Applicazione della legge 23 dicembre 2000, n. 388, art. 85, comma 34 –Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello stato (legge finanziaria 2001)- pubblicata nel supplemento ordinario della *Gazzetta Ufficiale* n. 302 del 29 dicembre 2000”
- Comunicato del Ministero della salute pubblicato GU n. 88 del 14.04.2001 “Medicinali omeopatici:accreditamento delle aziende tramite richiesta di codice sis”

- Circolare del Ministero della sanità del 18 luglio 1997 n. 9 “Modalità di presentazione delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali” pubblicata su G.U. Serie Generale n. 176 del 30 luglio 1997.

Siti web utili di riferimento

- <http://www.hma.eu/79.html>
- http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008.pdf
- <http://www.ema.europa.eu/htms/human/humanguidelines/background.htm>
- http://www.agenziafarmaco.it/allegati/modulo_3ctd_260309.pdf
- http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/index_en.htm

Glossario:

- **CHMP:** Committee for Medicinal Products for Human Use
- **CMDh:** Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised procedures - Human
- **CTD:** Common Technical Document
- **EMA:** European Medicines Agency
- **GMP:** Good Manufacturing Practices
- **HMPWG:** Homeopathic Medicinal Products Working Group