



*Ministero del Lavoro, della Salute  
e delle Politiche Sociali*

**DIPARTIMENTO PER LA SANITA' PUBBLICA VETERINARIA, LA NUTRIZIONE E  
LA SICUREZZA DEGLI ALIMENTI**

***DIREZIONE GENERALE DELLA SANITÀ ANIMALE E DEL FARMACO VETERINARIO  
UFFICIO IV***

*ex Ministero della Salute*

**AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO DI MEDICINALI  
VETERINARI OMEOPATICI CON PROCEDURA SEMPLIFICATA  
(art. 21 del D.L.vo 193/2006)**

**LINEA GUIDA PER L'ELABORAZIONE DEL DOSSIER DI TECNICA  
FARMACEUTICA**

Lo scopo della presente linea guida è fornire delle indicazioni per la stesura del dossier di tecnica farmaceutica, da presentare per la richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali veterinari omeopatici ai quali si applica la procedura di registrazione semplificata.

Innanzitutto è necessario sottolineare che il dossier di tecnica farmaceutica deve fornire informazioni dettagliate sulle materie prime impiegate per la produzione delle sostanze attive e sugli eccipienti utilizzati per la fabbricazione del prodotto finito.

Per quanto concerne le preparazioni omeopatiche le sostanze attive possono essere costituite dal materiale di partenza o dalle sue diluizioni.

Il materiale di partenza è generalmente costituito da:

- una tintura madre o un macerato glicerico, nel caso di materie prime di origine vegetale, animale e umana;
- la sostanza stessa nel caso di materie prime di origine chimica o minerale.

I medicinali omeopatici possono contenere più sostanze attive omeopatiche o una combinazione di sostanze attive di origine biologica, vegetale, chimica o minerale.

Il contenuto delle varie parti del dossier di tecnica farmaceutica deve essere elaborato considerando le linee guida pubblicate a livello comunitario (CVMP/VICH) e nel rispetto della legislazione nazionale (D.Lgs 193/2006 e successive modifiche).

Inoltre, le varie sezioni del dossier, se non redatte in lingua italiana, devono essere corredate dalla relativa traduzione nelle lingue italiana o inglese.

Sono di seguito chiariti i contenuti tecnico-scientifici da riportare nel dossier di tecnica farmaceutica

**A - Denominazione scientifica, o altra denominazione figurante in una Farmacopea, dei materiali di partenza omeopatici, con indicazione delle diverse vie di somministrazione, forme farmaceutiche e gradi di diluizione da registrare**

**A.1 Denominazione scientifica, o altra denominazione figurante in una Farmacopea dei materiali di partenza omeopatici.**

Nel caso in cui il medicinale omeopatico sia costituito da più di una sostanza attiva, le informazioni relative devono essere fornite in maniera completa per ciascuna sostanza.

Deve essere fornita la definizione del materiale di partenza ed il nome omeopatico. Il nome latino del materiale di partenza omeopatico riportato nella domanda di autorizzazione all'immissione in commercio deve essere conforme al titolo latino della Farmacopea Europea o, in sua assenza, a quello riportato in un'altra Farmacopea Ufficiale utilizzata in uno Stato Membro. Indicare eventualmente il nome tradizionale utilizzato in ciascun Stato Membro.

Si riportano di seguito alcuni esempi:

- per le sostanze di origine chimica: deve essere riportata la denominazione comune internazionale (INN) raccomandata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità o, in mancanza di essa, la denominazione scientifica esatta;
- per le sostanze prive di denominazione comune internazionale o di denominazione scientifica esatta: deve essere indicata l'origine e il metodo di produzione;
- per le sostanze di origine vegetale: deve essere riportato il nome scientifico binomiale della pianta (genere, specie, varietà e autore) e chemotipo (dove applicabile); stato (fresco o secco) e parte (parti) della pianta utilizzata; altri nomi (sinonimi); riferimenti alla procedura omeopatica di preparazione; descrizione dei veicoli usati.

**A.2 Indicazione delle diverse vie di somministrazione, forme farmaceutiche e gradi di diluizione del medicinale omeopatico da registrare.**

Indicare le informazioni pertinenti.

**B. Descrizione delle modalità per l'ottenimento ed il controllo dei materiali di partenza omeopatici. Bibliografia che dimostri il carattere omeopatico dei materiali di partenza. Descrizione delle misure prese per garantire l'assenza di qualsiasi agente patogeno nel caso di medicinali omeopatici veterinari contenenti sostanze biologiche.**

**B.1. Descrizione delle modalità per l'ottenimento ed il controllo dei materiali di partenza omeopatici.**

**B.1.1 Produttore**

Devono essere riportati nome, indirizzo, e responsabilità di ogni produttore, incluso il produttore di materiale di partenza, diluizione o triturazione oltre ai fornitori, appaltatori compresi, nonché tutti i siti di produzione o impianti proposti coinvolti nella produzione/raccolta e nei controlli.

### **B.1.2 Controllo dei materiali di partenza omeopatici**

Devono essere presentate le informazioni sulle materie prime, solventi/reagenti o veicoli utilizzati per la preparazione del materiale di partenza per preparazioni omeopatiche e della diluizione finale utilizzata.

#### a) Nomenclatura dei materiali di partenza

Si riportano di seguito le informazioni necessarie:

- materie prime di origine botanica: nome scientifico (o altri nomi), genere, specie, varietà, chemotipo, la parte impiegata ed altri nomi;
- materie prime di origine biologica (non botanica): nome scientifico, genere, tipo di tessuto, i liquidi e le parti degli organi o gli organi usati;
- materie prime di origine minerale o chimica: denominazione comune internazionale (INN) raccomandata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità o, in mancanza di essa, la denominazione scientifica esatta.

#### b) Descrizione dei materiale di partenza

Si riportano di seguito le informazioni necessarie:

- materie prime di origine botanica: lo stato (fresco, secco) del materiale utilizzato e, dove applicabile, le informazioni sui costituenti farmacologicamente attivi, tossici o sui composti *marker*;
- descrizione macroscopica e microscopica della materia prima;
- materie prime di origine biologica (non botanica): informazioni sulla specie animale di provenienza e sulle caratteristiche nonché sullo stato fisico e/o anatomico ed istologico dei tessuti (dove applicabile);
- materie prime di origine minerale o chimiche: forma fisica, formula strutturale, formula molecolare e massa molecolare, eventuale polimorfismo (dove applicabile).

#### c) Dati di supporto

- Nome ed indirizzo del fornitore
- Dati sull'origine/provenienza del materiale
- Processo di sintesi o di fabbricazione
- Produzione: si riportano alcuni esempi.
  - Materie prime di origine vegetale:  
condizione naturale della pianta (selvatica o coltivata);  
luogo e periodo di raccolta e, se possibile, fase di vegetazione;  
condizioni di coltura ed informazioni sui trattamenti pre e post raccolta;  
durata e condizioni di stoccaggio.
  - Materie prime di origine biologica (non botanica):  
età dell'animale (dati storici);  
stato di salute, metodo di allevamento e di nutrizione dell'animale, tecniche di immunizzazione (sieri immuni) con descrizione degli antigeni e mezzi di coltura (ceppi microbici);  
condizioni di macellazione e dissezione degli animali;  
dimensione degli organi, tessuti e liquidi biologici;  
metodo di acquisizione, trattamenti, condizioni di trasporto e di stoccaggio dell'organo o del *pool* di organi o delle colture microbiche o sieri immuni;  
accorgimenti presi per rintracciare l'origine dei materiali di partenza;  
valutazione del rischio di infettività.
  - Materie prime di origine umana:  
origine della donazione (dati clinici);  
identificazione del materiale di partenza, descrizione dei fluidi biologici e dei tessuti;

*h* *h*

descrizione delle cellule (natura, origine, nome, riferimenti, volume del campione, metodo di raccolta, trasporto e condizioni di stoccaggio);  
valutazione del rischio di infettività.

- Sostanze minerali o chimiche:  
stadio di purificazione;  
località di provenienza (origine geografica).

### **B.1.3 Descrizione e convalida del processo di fabbricazione**

Devono essere esaurientemente descritte tutte le fasi del processo di fabbricazione, dalle materie prime fino alla diluizione finale da incorporare nel medicinale finito comprese le fasi di dinamizzazione. Se sono necessarie diluizioni intermedie, occorre eseguirle conformemente ai metodi di fabbricazione omeopatici contenute nella pertinente monografia della Farmacopea Europea, o in sua assenza, in quella riportata in un'altra Farmacopea Ufficiale di uno Stato Membro. In quest'ultimo caso il richiedente presenta copia della monografia citata.

La descrizione narrativa del processo di produzione deve includere tutti i quantitativi di materie prime utilizzate, solventi/ veicoli, reagenti, step critici, controlli di processo e criteri di accettazione. Inoltre devono essere inclusi:

- un diagramma di flusso relativo al processo di produzione descritto.
- un rapporto dei dati sulla convalida di processo e/o valutazione delle fasi critiche.

### **B 1.4 Caratteristiche e struttura della sostanza attiva, impurezze e contaminanti**

- Informazioni sugli elementi caratterizzanti la tintura madre.
- Informazioni sulla struttura (es. processo sintetico, analisi spettrometriche, analisi termiche, attività biologica, purezza).
- Informazioni sulle impurezze e potenziali contaminanti, provenienti dai materiali di partenza o dal processo di fabbricazione della sostanza attiva (es: impurezze potenziali derivanti dal processo sintetico, oppure generate durante la produzione).
- Procedure analitiche e loro limiti di rilevazione per la determinazione delle impurezze e dei contaminanti
- Test per la per la determinazione dei pesticidi e dei metalli pesanti.
- Ricerca di micotossine.

### **B 1.5 Specifiche e procedure analitiche**

Specifiche di riferimento per il controllo routinario delle materie prime, del materiale di partenza per le preparazioni omeopatiche e della diluizione finale e giustificazione della scelta di tali specifiche.

Descrizione dei metodi di analisi e loro convalida. Devono essere fornite informazioni sulla convalida analitica, ivi compresi i dati sperimentali delle procedure di analisi usate per controllare la materia prima, il materiale di partenza e la diluizione finale.

Qualora le specifiche e le procedure d'analisi siano già incluse in una monografia di Farmacopea il richiedente è tenuto a presentare copia della monografia citata.

### **B.1.6 Analisi dei lotti**

Descrizione dei lotti di fabbricazione (numero e dimensioni) e risultati delle analisi effettuate.

### **B.1.7 Standard o materiali di riferimento**

Informazioni sui materiali di riferimento utilizzati per testare la materia prima, il materiale di partenza e la diluizione finale. Se pertinente, devono essere usati materiali di riferimento chimici e biologici della Farmacopea Europea.

### **B.1.8 Contenitori e sistemi di chiusura**

Descrizione del contenitore e del sistema di chiusura utilizzati per la conservazione del materiale di partenza, della diluizione finale, della diluizione/triturazione intermedia e delle materie prime (se conservate). La combinazione delle specifiche del contenitore e del suo sistema di chiusura nonché dei dati di stabilità del materiale di partenza deve dimostrare (commento critico) l' idoneità del contenitore e del sistema di chiusura alla conservazione e al trasporto del materiale stesso.

### **B.1.9 Stabilità**

Descrizione degli studi eseguiti ed i risultati ottenuti per i materiali di partenza omeopatici e le diluizioni finali. I risultati degli studi di stabilità devono essere presentati in formato appropriato (tabulare, grafico o narrativo).

Descrizione delle procedure analitiche impiegate e convalida di tali procedure.

I dati di stabilità o il *re-test* possono essere richiesti per le materie prime che non sono lavorate immediatamente dopo i test.

I dati di stabilità dei materiali di partenza omeopatici possono essere considerati validi anche per le diluizioni/triturazioni da esse ottenute, se la data di scadenza della diluizione/triturazione non supera la data di scadenza del materiale di partenza stesso.

### **B.2. Bibliografia che dimostri il carattere omeopatico dei materiali di partenza.**

Devono essere forniti i documenti bibliografici, corredati da un indice, che dimostrino l'impiego omeopatico dei materiali di partenza.

### **B.3 Descrizione delle misure prese per garantire l'assenza di qualsiasi agente patogeno nel caso di medicinali omeopatici veterinari contenenti sostanze biologiche.**

Ai fini di prevenzione della trasmissione delle encefalopatie spongiformi di origine animale, per i componenti del medicinale omeopatico (sostanza attiva/materia prima/materiale di partenza ed eccipienti) il richiedente deve dimostrare che il medicinale è fabbricato conformemente alle linee guida per la minimizzare del rischio di trasmissione degli agenti eziologici di encefalopatie spongiformi animali tramite medicinali (EMEA/410/01 Rev.2 – ottobre 2003 e relativi aggiornamenti) e riportate nella monografia generale 5.2.8 della Farmacopea Europea - 6° edizione. La conformità a tali linee guida/principi informativi può essere dimostrata presentando preferibilmente un certificato di idoneità in relazione alla monografia pertinente della Farmacopea Europea, oppure dati scientifici che ne dimostrino la conformità (Risk Assessment).

## **C. Documentazione di produzione e controllo per ciascuna forma farmaceutica e descrizione del metodo di diluizione e dinamizzazione**

### **C.1. Descrizione e composizione del medicinale omeopatico**

Deve essere presentata una descrizione del medicinale finito e della sua composizione.

Le informazioni devono includere:

- forma farmaceutica;
- composizione, con l'elenco di tutti i componenti e tutti gli elementi costitutivi del medicinale finito, la loro quantità per unità, la funzione dei componenti e i riferimenti agli standard di qualità (ad es. monografie o specifiche del produttore);
- tipo di confezionamento primario e sistemi di chiusura.

### **C.2 Sviluppo farmaceutico**

Il presente capitolo riguarda le informazioni sugli studi di sviluppo effettuati per stabilire che la forma di somministrazione, la formula, il processo di fabbricazione, il sistema di chiusura del contenitore, le caratteristiche microbiologiche e le istruzioni d'uso sono adeguate all'impiego previsto. Devono essere identificati e descritti i parametri critici della formulazione e le

caratteristiche del processo che possono influire sulla riproducibilità dei lotti e sulla qualità del medicinale

Deve essere discussa la scelta degli eccipienti impiegati e la loro compatibilità con la sostanza attiva.

### **C.3 Contenitori e sistemi di chiusura**

Descrizione dettagliata del confezionamento primario che includa le caratteristiche del contenitore, del suo sistema di chiusura e dei dispositivi eventualmente impiegati per l'utilizzazione o la somministrazione forniti insieme al medicinale. La combinazione delle specifiche del contenitore e del suo sistema di chiusura, nonché dei dati di stabilità del prodotto finito deve dimostrare (commento critico) l'idoneità del contenitore e del sistema di chiusura alla conservazione e al trasporto del medicinale.

### **C.4 Produzione**

#### **C.4.1 Produttore**

Devono essere indicati nome, indirizzo e responsabilità di ciascun produttore, appaltatori compresi, nonché tutti i siti di produzione o impianti proposti coinvolti.

#### **C.4.2 Descrizione del processo di fabbricazione e dei processi di controllo**

*a) Formula di fabbricazione e dimensione del lotto.* Devono essere forniti dettagli sulla dimensione del lotto di produzione, la formula del lotto di produzione che includa tutti i componenti della forma farmaceutica e le loro quantità, compresi gli eventuali sovradosaggi.

*b) Processo produttivo.* Deve essere presentata una descrizione narrativa dettagliata del processo di produzione, incluso il confezionamento. Il processo deve essere descritto, inoltre, mediante un diagramma di flusso che riporti nel dettaglio tutte le fasi del processo produttivo.

Devono essere identificate le fasi critiche ed i punti nei quali vengono effettuati i controlli di processo con i relativi parametri di processo, i test intermedi e i controlli sul prodotto finito.

Gli impianti e le attrezzature impiegati in qualsiasi fase del processo di fabbricazione e delle operazioni di controllo devono essere adeguatamente identificati e descritti.

*c) Convalida e/o valutazione del processo.* Devono essere presentati il protocollo e il rapporto di convalida e/o gli studi di valutazione relativi alle fasi critiche o ai saggi critici utilizzati durante il processo di fabbricazione.

### **C.5 Specifiche degli eccipienti e procedure analitiche**

Per ogni eccipiente devono essere fornite le specifiche e le procedure analitiche.

Le procedure analitiche devono essere descritte e convalidate. Qualora le procedure d'analisi siano già incluse nella Farmacopea Europea, in ognuna delle sezioni pertinenti, la descrizione può essere sostituita da idonei riferimenti alle relative monografie e capitoli generali.

### **C.6 Controllo del prodotto finito**

I medicinali omeopatici finiti devono essere conformi ai requisiti generali di qualità. Devono essere sottoposte a test tutte le componenti tossicologicamente rilevanti. Se si dimostra l'impossibilità di controllare tutti i componenti tossicologicamente rilevanti, ad esempio a causa della loro diluizione nel medicinale finito, occorre dimostrare la qualità mediante una convalida completa del processo di fabbricazione e di diluizione.

#### **C.6.1 Specifiche e Procedure analitiche**

Devono essere fornite le specifiche e le procedure analitiche utilizzate per l'analisi del prodotto finito. Le procedure analitiche devono essere descritte e convalidate.

### **C.6.2 Analisi dei lotti**

Devono essere forniti i risultati analitici relativi al controllo dei lotti fabbricati.

### **C.7 Stabilità**

La stabilità del medicinale finito deve essere dimostrata. Devono essere descritti gli studi eseguiti e i risultati ottenuti devono essere presentati in formato appropriato (tabulare, grafico o narrativo).

Devono essere descritte e convalidate le procedure analitiche utilizzate per il controllo delle specifiche.

Se l'identificazione e il dosaggio della sostanza attiva non sono possibili a causa del grado di diluizione, si possono utilizzare i dati di stabilità della forma farmaceutica.

### **C.8. Valutazione di sicurezza di agenti avventizi**

Devono essere fornite informazioni sulla valutazione dei rischi relativi al potenziale di contaminazione da parte di agenti avventizi.

#### **C.8.1 Agenti avventizi non virali**

Devono essere fornite informazioni particolareggiate sulla minimizzazione ed il controllo di agenti avventizi non virali (es. agenti eziologici di encefalopatie spongiformi, batteri, micoplasmi, funghi). Le informazioni possono includere, per esempio, una certificazione e/o dati relativi al controllo delle materie prime ed eccipienti, e alla capacità del processo produttivo di eliminare i potenziali rischi.

#### **C 8.2 Agenti avventizi virali**

Devono essere inserite delle informazioni particolareggiate sugli studi di valutazione della sicurezza virale. Gli studi di valutazione virale devono dimostrare che i materiali utilizzati nella produzione siano considerati sicuri, e che le metodologie utilizzate per il controllo, la valutazione e l'eliminazione di potenziali rischi durante la produzione siano idonee (Linea guida CPMP/BWP/268/95).

### **D. Autorizzazione alla fabbricazione dei medicinali in oggetto**

La fabbricazione dei medicinali omeopatici è subordinata al possesso di un'autorizzazione rilasciata ai sensi dell'art.46 del D. L.vo 193/2006.

Tutti i siti di produzione coinvolti nella fabbricazione del medicinale omeopatico devono essere in possesso di un'autorizzazione rilasciata dall'Autorità competente.

I principi delle norme di buona fabbricazione, ai sensi dell'art.52 del D. L.vo 193/2006, devono essere applicati a tutte le operazioni che richiedono un'autorizzazione.

### **E. Copia delle registrazioni o delle autorizzazioni eventualmente ottenute per gli stessi medicinali in altri Stati membri.**

### **F. Uno o piu' modelli originali del confezionamento esterno, dell'etichettatura del confezionamento primario ed eventualmente del foglietto illustrativo dei medicinali da registrare recanti, oltre all'indicazione MEDICINALE VETERINARIO OMEOPATICO, in caratteri leggibili, le seguenti informazioni:**

1) denominazione scientifica del materiale di partenza omeopatico, seguito dal grado di diluizione espresso con i simboli della farmacoepa utilizzata;

- 2) nome ed indirizzo del responsabile dell'immissione in commercio e, se diverso, del/dei fabbricante/i;
- 3) modo di somministrazione e, se necessario, via di somministrazione;
- 4) mese e anno di scadenza;
- 5) forma farmaceutica;
- 6) contenuto della confezione;
- 7) eventuali precauzioni particolari da prendersi per la conservazione del medicinale;
- 8) specie animale di destinazione (deve essere riportata la specifica specie. Nel caso di un numero elevato di specie animali, queste non possono essere sostituite dalla dicitura "tutte le specie animali" ma devono essere riportate chiaramente tutte le tipologie di animali);
- 9) avvertenze speciali, se il medicinale le richiede;
- 10) numero del lotto di fabbricazione;
- 11) numero di registrazione;
- 12) dati concernenti la stabilità del medicinale;
- 13) tempo di attesa proposto, unitamente a tutti i dati esplicativi necessari.