



## ***NORMATIVA DEL MEDICINALE FITOTERAPICO E DEI PRODOTTI ERBORISTICI IN ITALIA***

***Nicolò Russo, Rita Pecorari, Daniela Giachetti, Marco Biagi***

Società Italiana di Fitoterapia

Il termine “fitoterapico” fino a 20 anni fa indicava strettamente un farmaco derivato dall'estrazione o da altri procedimenti chimici o fisici applicati alle piante medicinali (Giachetti e Monti, 2005); come tale, un fitoterapico era un farmaco propriamente detto, registrato o tradizionale, ufficialmente riportato nelle diverse Farmacopee mondiali o in testi di riferimento come quelli dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO Monographs), della European Scientific Cooperative On Phytotherapy (ESCOP) o della E Commission tedesca (Commissione E). Efficacia, sicurezza e spesso la standardizzazione chimica dei fitoterapici erano garantiti dallo *status* di medicinale ed erano estremamente chiari i controlli e i requisiti di qualità che i prodotti dovevano possedere. In Italia, la Camera dei Deputati, nella XIV legislatura, aveva proposto una legge che definisse in maniera univoca la definizione, il campo di applicazione, la procedura di registrazione e i requisiti di qualità dei farmaci fitoterapici (ddl 3312/2003).

Dalla fine degli anni '90, tuttavia, tantissimi prodotti vegetali, come pianta in diversa forma e taglio o come estratti o preparazioni, complessivamente definiti correttamente in ambito europeo come *botanicals*, hanno iniziato a debordare dall'esigente mondo del medicinale e, con valenze decisamente più “basse”, ma sempre più sfumate, hanno iniziato a inserirsi nel mondo dell'integrazione nutrizionale e della cosmetica. Dai primi regolamenti del 1997 (Reg. 258/97/CE), passando attraverso la direttiva che regola i requisiti di immissione in commercio degli integratori (Dir. 2002/46/CE), fino all'ultimissimo decreto dirigenziale del 14/03/2014 che aggiorna il fondamentale DM del 09/07/2012, i *botanicals* impiegati negli integratori alimentari sono aumentati

in maniera impressionante, cambiando di fatto il mondo del settore dell'integrazione nutrizionale, ma anche e soprattutto quello della fitoterapia. Esigenza e offerta si sono rincorse portando ad un riscoperto interesse da parte di una grande fascia di popolazione verso il prodotto vegetale con un mercato italiano che annualmente vale oltre i 2 miliardi di euro (dati FederSalus) e tantissime nuove aziende nate e cresciute con lo scopo di sviluppare nuovi *botanicals* con caratteristiche sempre più vicine alle esigenze della popolazione... e con indicazioni sempre meno "basse" e di mera nutrizione.

Se al *botanical* ingrediente di integratori alimentari può essere assegnato un *claim* salutistico che va dalla regolarizzazione del transito intestinale, al mantenimento delle difese immunitarie alla normalizzazione dei livelli di colesterolo (Ministero della Salute; EFSA), si capisce come diventi difficile tracciare una demarcazione tra fitoterapia e integrazione salutistica e così, almeno dal punto di vista biologico, tra medicinali e non medicinali.

Diventa insomma difficile definire in maniera univoca il termine fitoterapico.

Il termine ha bisogno di opportuni distinguo e il Ministero della Salute, nella sezione dei medicinali dedicata ai "Fitoterapici" classifica ancora il fitoterapico come farmaco aggiungendovi il prefisso "medicinale" distinguendolo, nella stessa nota ufficiale sul sito internet (nota ministeriale del 17/01/2013) dal non farmaco definito come "Prodotto di erboristeria".

Nonostante questo, gli organi ufficiali di Farmacovigilanza ([www.farmacovigilanza.it](http://www.farmacovigilanza.it)) e così le aziende produttrici e le insegne pubblicitarie autorizzate per le farmacie descrivono genericamente il fitoterapico come prodotto vegetale immesso sul mercato con finalità salutistiche per l'uomo e gli animali.

Questa premessa introduce la necessità di inquadrare il prodotto vegetale attraverso una non facile armonizzazione legislativa che abbia come priorità la sicurezza, qualunque sia la sua collocazione sul mercato.

I *claim* salutistici o le concrete attività terapeutiche vantate dal "fitoterapico" non permettono più di limitare l'attenzione sui prodotti solo all'aspetto della sicurezza, ma rendono inoltre necessario dimostrare la loro valenza biologica.

Normativamente i fitoterapici hanno molte diverse collocazioni, secondo la finalità d'uso, la modalità di registrazione e di immissione in commercio; di conseguenza i prodotti vegetali possono seguire la normativa del farmaco (2001/83/CE), oppure quella dell'integratore alimentare (2002/46/CE). La normativa 2004/24/CE norma quei prodotti che hanno in Europa una lunga

tradizione di utilizzo e su cui si hanno sufficienti dati di efficacia e sicurezza; tale norma permette la registrazione semplificata di farmaci vegetali tradizionali.

## **Medicinali**

### **Well Established Use and Traditional Use**

I prodotti vegetali che in Italia hanno lo status di farmaco sono classificabili in: specialità medicinali registrate con AIC (*Well Established Use*), prodotti presenti in una o più farmacopee dell'Unione Europea, farmaci vegetali tradizionali, prodotti vegetali prescritti per ricettazione medica ([www.sifit.org](http://www.sifit.org)) ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).

I medicinali ad uso ben consolidato sono autorizzati secondo la procedura di well established use solo se viene dimostrato un utilizzo ben noto del medicinale registrati nella Comunità Europea per un tempo di almeno dieci anni. In questo caso si parla di un'efficacia dimostrata, poiché riferita ad un medicinale già autorizzato e deve essere assicurata la conformità alle Good Agricultural and Collection Practices (GACP) e alle Good Manufacturing Practices (GMP). Tali fitoterapici sono caratterizzati, quindi, da un livello di provata efficacia e sicurezza, ed immessi in commercio (AIC) seguendo lo stesso iter di tutti i farmaci complessi e monomolecolari. La dispensazione avviene :

- con obbligo di ricetta: come ad esempio Permixon, Saba, Tadenan, Prostapant, Pigenil, Nervaxon;
- senza obbligo di ricetta: come ad esempio Tegens, Centellase, Flebostasin, Lioton Trauma, Essaven, Soluzione Schoum.

Le vie di somministrazione ammesse sono: orale, parenterale, inalatoria. La qualità della specialità registrata è la più alta in assoluto e la registrazione segue la esigente normativa 2001/83/CE che impone tutta la procedura di test clinici e tossicologici che garantiscono sicurezza e affidabilità.

I farmaci vegetali tradizionali sono utilizzati in terapia da 30 anni nel mondo e da 15 anni nell'Unione Europea e sono classificati come fitoterapici con livello di efficacia non provato dalla letteratura scientifica, qualità dimostrata e sicurezza garantita. Essi sono una nuovissima possibilità offerta alle aziende dall'Agenzia Europea per il Farmaco (EMA) che possono registrare alcuni prodotti seguendo una normativa semplificata (2004/24/CE), senza eseguire trial clinici e tossicologici di grande portata. I prodotti che hanno i requisiti per essere registrati come farmaci

vegetali tradizionali sono tutti monografati dal Comitato specifico dell'EMA che si occupa di prodotti vegetali, l'HMPC (Committee on Herbal Medicinal Products). In Italia, ad oggi, sono presenti solo due farmaci tradizionali, uno contenente *Pelargonium sidoides* (Kaloba) ed uno contenente *Rhodiola rosea* L. (Vitango), la cui dispensazione avviene senza obbligo di ricetta medica. Le vie di somministrazione ammesse per il farmaco vegetale tradizionale sono: topica, orale, inalatoria.

## **Galenici**

La dizione "preparato galenico" deriva dal nome di Galeno, un medico dell'antica Grecia che diffuse la pratica di comporre i rimedi medicamentosi miscelando varie sostanze di base. La preparazione di galenici magistrali avviene sulla base di una ricetta medica con riferimento alle monografie di FU, alla L.94/98 e alle NBP della FU. Dispensazione: tabelle 4 e 5 FU, Tabella 4: elenco (per categorie terapeutiche) dei prodotti che il farmacista non può vendere se non dietro presentazione di ricetta medica ripetibile. Tabella 5: elenco dei prodotti la cui vendita è subordinata alla presentazione della ricetta medica da rinnovare volta per volta e da ritirare dal farmacista all'atto della spedizione) e Tariffa Nazionale.

I preparati galenici possono essere suddivisi in due macrogruppi:

- preparati magistrali: medicinali preparati in farmacia in base ad una prescrizione medica destinata ad un determinato paziente e sono disciplinati dalla L. 94/98.
- preparati officinali: medicinali preparati in farmacia in base alle indicazioni della Farmacopea Europea o delle Farmacopee in vigore nell'U.E. e destinati ad essere forniti direttamente ai pazienti serviti da tale farmacia

Le possibilità prescrittive dei preparati magistrali seguono la legge 8 aprile 1998, n. 94 art 5 c. 1 e 2, secondo la quale:

- i medici possono prescrivere preparati magistrali a base di principi attivi
  - descritti nelle farmacopee dei paesi comunitari

- contenuti in medicinali industriali il cui commercio è autorizzato in Italia o in un paese comunitario oppure con AIC revocata o non confermata per motivi non inerenti al rischio di impiego.
- I medici possono anche prescrivere preparati magistrali
  - per uso orale, a base di principi attivi contenuti in prodotti non farmaceutici per uso orale già in commercio in paesi comunitari
  - per uso topico, a base di principi attivi contenuti in prodotti cosmetici regolarmente commercializzati in paesi comunitari

Per esigenze di tutela della salute pubblica il Ministero della Salute può imporre divieti e limitazioni alla prescrizione dei preparati magistrali.

Per preparazioni magistrali con indicazioni diverse dall'analogo prodotto industriale il medico deve indicare le esigenze che giustificano il ricorso alla preparazione estemporanea, ottenere ed indicare il consenso informato del paziente ed identificare con un codice alfanumerico il singolo paziente di indicare sulla ricetta in luogo del nome e cognome. Il farmacista invece deve trasmettere mensilmente le ricette in originale o copia all'ASL che a sua volta provvederà ad inviarle al Ministero. Le preparazioni galeniche officinali sono quelle preparazioni che vengono ad essere preparate o dal farmacista o dall'industria farmaceutica attenendosi scrupolosamente a quanto c'è scritto nella farmacopea ufficiale, una collana di 4 volumi edita da Ministero della Sanità che riporta tutte le notizie riguardanti i farmaci, dall'elencazione dei principi attivi fino ad alcune tabelle in cui ci sono notizie specifiche per alcuni farmaci.

Una preparazione galenica officinale riportata nella farmacopea ufficiale contiene: il nome del principio attivo utilizzato, gli eccipienti, la forma farmaceutica, il procedimento e tutto ciò che concerne la preparazione stessa.

### **Integratori alimentari**

La maggior parte delle specie botaniche conosciute per le loro proprietà salutistiche non hanno prodotti di riferimento ad uso medicinale e per questo motivo possono essere utilizzate solo con l'obiettivo di mantenere in buono stato di salute, prevenire possibili stati patologici ed integrare stati

di carenza nutrizionale. L'apparato normativo che regge questi prodotti è quello degli integratori alimentari, fonte concentrata di sostanze nutritive e altre sostanze aventi effetto nutritivo e fisiologico, regolamentato dettagliatamente in Italia dalla 2002/46/CE. Il Ministero della Salute in Italia e l'EFSA in Europa impongono una serie di requisiti per gli ingredienti che possono essere utilizzati, a partire dalla sicurezza di utilizzo. I prodotti vegetali immessi in commercio come integratori alimentari possono riportare indicazioni salutistiche, autorizzate in primis dall'EFSA. Gli integratori sono commercializzati sotto diverse forme, le principali delle quali sono capsule, compresse, polveri, soluzioni, sciroppi. Gli ingredienti ammessi negli integratori sono inseriti nella Lista Positiva delle specie ammesse dal Ministero della Salute.

In alcuni casi i prodotti vegetali trovano collocazioni normative diverse e possono essere immessi in commercio ad esempio come cosmetici, Novel Food o Dispositivi Medici.

**Cosmetico:** Qualsiasi sostanza o miscela destinata ad essere applicata sulle superfici esterne del corpo umano (epidermide, sistema pilifero e capelli, unghie, labbra, organi genitali esterni) oppure sui denti e sulle mucose della bocca allo scopo esclusivamente o prevalentemente di pulirli, profumarli, modificarne l'aspetto, proteggerli, mantenerli in buono stato o correggere gli odori corporei. Il Regolamento 1223/2009 sui prodotti cosmetici fornisce la definizione comune di prodotto cosmetico e contiene una serie di disposizioni che garantiscono la sicurezza del cosmetico sotto vari punti di vista (dal metodo di fabbricazione al controllo degli ingredienti, dall'obbligo delle informazioni da dichiarare in etichetta alle valutazioni eseguite da un esperto).

Essendo il Regolamento rivolto a tutti gli stati membri, essa prevede che alcune informazioni riportate in etichetta, come funzione, avvertenze e modalità d'uso, siano riportate nella lingua ufficiale del paese in cui il prodotto viene commercializzato.

**Dispositivo medico:** qualunque strumento, apparecchio, impianto, software, sostanza o altro prodotto, utilizzato da solo o in combinazione, compreso il software destinato dal fabbricante ad essere impiegato specificamente con finalità diagnostiche o terapeutiche e necessario al corretto funzionamento del dispositivo, destinato dal fabbricante ad essere impiegato sull'uomo a fini di diagnosi, prevenzione, controllo, terapia o attenuazione di una malattia; di diagnosi, controllo, terapia, attenuazione o compensazione di una ferita o di un handicap; di studio, sostituzione o modifica dell'anatomia o di un processo fisiologico; di intervento sul concepimento, il quale prodotto non eserciti l'azione principale, nel o sul corpo umano, cui è destinato, con mezzi

farmacologici o immunologici né mediante processo metabolico ma la cui funzione possa essere coadiuvata da tali mezzi.

La Direttiva CEE 93/42 sui dispositivi medici (abbreviata in DDM 93/42), pubblicata sulla Gazzetta ufficiale europea nel giugno del 1993, è un documento che riporta i criteri generali da utilizzare nella progettazione e realizzazione di alcune categorie di dispositivi medici, vigente negli stati dell'Unione Europea. Essa impone l'obbligo della marcatura CE per la commercializzazione di tali dispositivi (DM); per ottenere il marchio CE occorre rispettare dei requisiti essenziali.

I requisiti citati nel documento *«devono essere interpretati e applicati in modo da tener conto della tecnologia e delle pratiche esistenti nella fase di progettazione»*. La DDM 93/42 è un documento di validità sovranazionale ed è stata recepita in Italia nel febbraio del 1997 con il Decreto Legislativo 24 febbraio 1997, n. 46 (*"Attuazione della direttiva 93/42/CEE, concernente i dispositivi medici"*). Nella direttiva i DM vengono suddivisi in 4 classi. Le regole di classificazione tengono conto dei rischi potenziali legati alla fabbricazione e all'utilizzo di tali dispositivi. Per ogni classe sono indicate specifiche prescrizioni:

- classe I: in linea di massima le procedure di valutazione della conformità possono essere svolte sotto la sola responsabilità del fabbricante (autocertificazione)
- classe IIa: un organismo notificato deve effettuare determinati controlli durante la fase di fabbricazione
- classi IIb e classe III: è necessario il controllo da parte di un organismo notificato sia nella fase di progettazione sia nella fase di fabbricazione dei DM (per la commercializzazione dei dispositivi della III classe occorre una esplicita autorizzazione di conformità prelimina

**Novel food:** I novel food, cioè i nuovi alimenti o i nuovi ingredienti alimentari, disciplinati dalla legislazione alimentare comunitaria con il Regolamento (CE) 258/97, sono tutti quei prodotti e sostanze alimentari per i quali non è dimostrabile un consumo "significativo" al 15 maggio 1997 all'interno dell'Unione Europea (UE), data di entrata in vigore del regolamento medesimo. Nell'ottica del legislatore il consumo pregresso e significativo di un alimento che non ha fatto emergere effetti sfavorevoli rappresenta una prova di sicurezza. Quindi in assenza di tale requisito è necessario accertare la sicurezza attraverso l'applicazione del regolamento, anche se gli alimenti e/o ingredienti alimentari sono già in commercio al di fuori dell'UE.

Questa norma possiede il duplice aspetto di non consentire da una parte la commercializzazione “*tout court*” di prodotti e sostanze alimentari privi di storia di consumo sicuro a livello comunitario, e dall’altro, di offrire comunque la possibilità di immettere il “novel food” sul mercato comunitario, previa autorizzazione.

Ai sensi del Reg. 258/97, i “novel food” devono ricadere in una delle seguenti categorie:

1. prodotti o ingredienti alimentari con una struttura molecolare primaria nuova o volutamente modificata;
2. prodotti o ingredienti alimentari costituiti o isolati a partire da microrganismi, funghi o alghe;
3. prodotti o ingredienti alimentari costituiti da vegetali o isolati a partire da vegetali e ingredienti alimentari isolati a partire da animali;
4. prodotti e ingredienti alimentari sottoposti ad un processo di produzione non generalmente utilizzato, che comporta nella composizione o nella struttura dei prodotti o degli ingredienti alimentari cambiamenti significativi del valore nutritivo, del loro metabolismo o del tenore di sostanze indesiderabili.

Sono stati esclusi dal Reg. “novel food” gli alimenti OGM (Organismi Geneticamente Modificati), precedentemente contenuti, per essere disciplinati in modo specifico e autonomo con il regolamento (CE) 1829/2003.

Le procedure per richiedere l’autorizzazione di un “novel food”, che deve rientrare in una delle categorie sopra citate, sono piuttosto complesse. La domanda deve essere presentata ad uno Stato membro, che prepara, sulla base della valutazione scientifica della documentazione presentata, una “relazione di valutazione iniziale”, da inoltrare alla Commissione UE. La commissione provvede a trasmettere detta relazione agli altri Stati membri per raccogliere eventuali osservazioni o obiezioni motivate. Alle obiezioni motivate, quasi sempre formulate, il richiedente è tenuto a rispondere, ed i nuovi dati prodotti sono di nuovo valutati e se non ritenuti sufficienti si acquisisce il parere dell’EFSA. L’atto finale è una decisione di autorizzazione (oppure di diniego) pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale della Comunità.

La procedura attualmente in vigore non fa distinzioni tra prodotti effettivamente innovativi e quelli che, invece, hanno già una storia di consumo sicuro nel Paese terzo di provenienza, e prevede, inoltre, prevede un’autorizzazione “nominativa” destinata al solo soggetto richiedente. Per commercializzare un prodotto già autorizzato, un eventuale secondo richiedente deve avviare una



nuova procedura. In alcuni casi, però la procedura è semplificata e consiste nel riconoscimento della “sostanziale equivalenza” del prodotto a quello già autorizzato. La stessa procedura semplificata può anche essere seguita per attestare l’equivalenza di un “novel food” con un alimento tradizionale presente sul mercato. Allo stato attuale è in corso l’iter per l’approvazione di un nuovo regolamento in materia di novel food con l’ottica di snellire e semplificare il sistema attuale.

La proposta di regolamento attualmente in discussione prevede:

1. di affidare direttamente all’Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA) la valutazione di sicurezza;
2. di definire i criteri da seguire per determinare se un prodotto sia o meno da considerare un novel food;
3. di adottare di decisioni di autorizzazione valide per l’intero settore industriale (con la possibilità di adottare decisioni “nominative” in via transitoria a tutela degli investimenti in ricerca e sviluppo nel caso di prodotti innovativi);
4. di introdurre una procedura semplificata per l’autorizzazione di prodotti con storia di consumo sicuro nel Paese di provenienza e l’abolizione della procedura di attestazione della sostanziale equivalenza;
5. di facilitare, grazie a queste procedure semplificate, l’accesso al sistema per le piccole e medie imprese.

Elenco delle tipologie di novel food da notificare per finalità di monitoraggio:

- Alimenti autorizzati per l’aggiunta di fitosteroli come da decisioni autorizzative della Commissione Europea
- Alimenti addizionati di licopene come da decisioni autorizzative della Commissione Europea.