

Associazione Farmaceutici dell'Industria

Gruppo di studio Integratori Alimentari

Sotto gruppo Regolatorio

Guida per la redazione del par. 4.
Informazioni sul prodotto Finito
dell'allegato 2 del DM 10 agosto 2018
Disciplina dell'impiego negli integratori
alimentari di sostanze e preparati vegetali.

Versione 1

25 gennaio 2021

Indice dei contenuti

Introduzione	3
Scopo	3
Definizioni	3
Documenti richiamati	4
Descrizione	5
Modalità per la gestione e redazione del dossier	5
Contenuti	7
4. Informazioni sul prodotto finito	7
4.1 Processo di fabbricazione	7
Descrizione del processo di fabbricazione e dei piani di autocontrollo;	7
Criteri di standardizzazione: componenti caratterizzanti (rapporto droga/estratto, componenti responsabili degli effetti fisiologici, altri costituenti), componenti responsabili di eventuali effetti indesiderabili;	10
Specifiche e descrizione della composizione e del suo rationale (livello quantitativo per dose giornaliera raccomandata riferita ai componenti responsabili dell'effetto fisiologico e ai componenti responsabili di eventuali effetti indesiderati);	11
Criteri di purezza (microbiologica, metalli pesanti, solventi residui ed altri contaminanti , irraggiamento)	12
Analisi dei rischi e della sicurezza del prodotto nelle condizioni d'impiego consigliate (effetto, dose giornaliera raccomandata)	13
Possibili interazioni tra le sostanze e i preparati vegetali impiegati come ingredienti con altri costituenti del prodotto, nonché con altri costituenti della dieta o con farmaci	14
Studi di stabilità e condizioni di conservazione	15
Materiali di confezionamento utilizzati	17
Sorveglianza post commercializzazione dell'integratore alimentare	19
Domande & Risposte	22

Introduzione

Questo documento è stato redatto nell'ambito delle attività svolte dal Gruppo di Studio Integratori Alimentari - Sotto gruppo Regolatorio, dell'Associazione Farmaceutici Industria.

Scopo

Il presente documento è stato realizzato con lo scopo di supportare l'OSA nella redazione del dossier tecnico del prodotto finito, in accordo a quanto richiesto al punto 4 dell'allegato 2 DM Agosto 2018, verificando la documentazione ricevuta dai produttori e fornitori delle materie prime e di altri componenti.

In particolare questo documento analizza la raccolta delle informazioni previste nel paragrafo 4. *“Informazioni sul prodotto finito”* dell'allegato 2 *“Documentazione a supporto dell'impiego di sostanze e preparati vegetali negli integratori alimentari”* del Decreto ministeriale del 10 agosto 2018 *“Disciplina dell'impiego negli integratori alimentari di sostanze e preparati vegetali”* emesso dal Ministero della Salute.

Le ragioni che hanno portato a rivolgere l'attenzione del gruppo di studio a questo specifico argomento sono essenzialmente quattro:

1. la volontà di confrontarci su un tema relativamente nuovo e di condividere le esperienze fino ad ora realizzate;
2. la necessità di definire un approccio uniforme e condiviso;
3. l'esigenza di individuare chiaramente il significato delle richieste contenute nel decreto;
4. definire i contenuti minimi del dossier, così da evitare il proliferare di informazioni o allegati non necessari.

La responsabilità finale della redazione del dossier di prodotto è e rimane dell'OSA.

Definizioni

Termine	Definizione
OSA	Operatore del Settore Alimentare

Documenti richiamati

#	Titolo	Ver.	Emesso da	II
1	Disciplina dell'impiego negli integratori alimentari di sostanze e preparati vegetali G.U. Serie Generale , n. 224 del 26 settembre 2018	n.a.	Ministero della Salute	10/08/2018
2	Linee guida ICH e AOAC per le procedure di validazione dei metodi analitici			
3	Guidance on safety assessment of botanicals and botanical preparations intended for use as ingredients in food supplements	2	EFSA	2009
4	Compendium of botanicals reported to contain naturally occurring substances of possible concern for human health when used in food and food supplements	2	EFSA	2012
5	ICH (The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) Q1A - Q1F	n.a.	ICH	
6	WHO guidelines on stability testing of pharmaceutical products containing well-established drug substances in conventional dosage form	1	WHO	2018
7	Regolamento (CE) n. 1935/2004	n.a.	European Commission	2004
8	Regolamento (CE) n. 2023/2006	n.a.	European Commission	2006
9	Regolamento (UE) n. 10/2011	n.a.	European Commission	2011
10	Regolamento (CE) n. 1416/2016	n.a.	European Commission	2016
11	Regolamento (CE) n. 1169/2011	n.a.	European Commission	2011
12	Decreto legislativo 3 settembre 2020, n. 116 G.U. Serie Generale , n. 226 del 11 settembre 2020	n.a.		2020
12	Direttiva UE 2018/851 sui rifiuti	n.a.	European Union	2018
13	Direttiva UE 2018/852 sugli imballaggi e i rifiuti di imballaggio	n.a.	European Union	2018

Descrizione

Tenuto conto degli obblighi in materia di sicurezza alimentare che il quadro legislativo pone a carico degli operatori nel settore alimentare (OSA), in particolare per gli integratori alimentari contenenti sostanze e preparati vegetali di cui al DM 10/08/2018 e s.m.i, la presente guida si sofferma sul punto 4 dell'allegato 2 del sopracitato Decreto, con l'obiettivo di guidare le aziende nella stesura del dossier, specifico per ciascun prodotto notificato, che devono tenere a disposizione delle Autorità competenti per dimostrare la conformità dei prodotti notificati alle disposizioni applicabili della legislazione alimentare vigente.

Il documento analizza le richieste contenute in ogni paragrafo delle informazioni richieste per il prodotto finito (punto 4 dell'allegato sopra citato) e propone le modalità per rispondere alle stesse.

Quando nel testo viene usato il modo condizionale, le indicazioni del paragrafo vanno intese come "suggerite" o "consigliate".

Rimane escluso il paragrafo "*Possibili interazioni tra le sostanze e i preparati vegetali impiegati come ingredienti con altri costituenti del prodotto, nonché con altri costituenti della dieta o con farmaci*".

Su questo è in corso l'analisi congiunta con il sottogruppo "Sperimentazione Clinica", la sua valutazione viene pertanto rimandata alla pubblicazione del documento conclusivo dei lavori di questo gruppo.

L'ultimo paragrafo contiene un elenco di "Domande e Risposte" per indicare le soluzioni ai quesiti più frequenti.

Modalità per la gestione e redazione del dossier

Viene consigliato che i processi di preparazione, revisione ed emissione del dossier di prodotto siano oggetto di specifiche procedure aziendali, così che il processo e le responsabilità correlate siano chiaramente definite, note al personale coinvolto ed oggetto di apposita formazione.

Con lo scopo di semplificare la gestione, ridurre i rischi di avere informazioni obsolete o non corrette e limitare il numero delle revisioni del dossier, è consigliato che:

- i contenuti del dossier siano limitati al minimo indispensabile
- sia evitata la duplicazione di informazioni già presenti in altri documenti (quanto non strettamente necessario), ovvero che questi siano riportati come riferimento;
- le informazioni siano riportate in forma tabellare o equivalente, evitando di inserirle in paragrafi discorsivi / descrittivi.

Sulla base delle esperienze condivise dai partecipanti nel corso dei lavori, la revisione del dossier può essere ordinaria o straordinaria.

Per revisione ordinaria si fa riferimento alla revisione periodica del documento, questa dovrebbe essere eseguita circa ogni 2 anni.

Le revisioni straordinarie vanno condotte in caso di variazioni del processo o degli ingredienti che impattano sulla documentazione costitutiva il dossier del prodotto.
Come ad esempio: cambio di materie prime, additivi utilizzati, flusso di fabbricazione, terzi impiegati, ecc.

Nelle revisioni si identificano essenzialmente due tipologie di cambiamenti:

- critici/maggiori
- minori.

I primi possono corrispondere a modifiche normative, indicazioni ministeriali o da parte di altre Autorità e sono da intendersi non dilazionabili. Si rimanda all'OSA la valutazione caso per caso di altri cambiamenti, per esempio un change nel fornitore di botanicals / materie prime, che potrebbe corrispondere a una modifica minore se deriva da una scelta aziendale, critico/maggiore se richiesto dall'Autorità.

I cambiamenti minori si considerano dilazionabili.

Contenuti

4. Informazioni sul prodotto finito

4.1 Processo di fabbricazione

Descrizione del processo di fabbricazione e dei piani di autocontrollo;

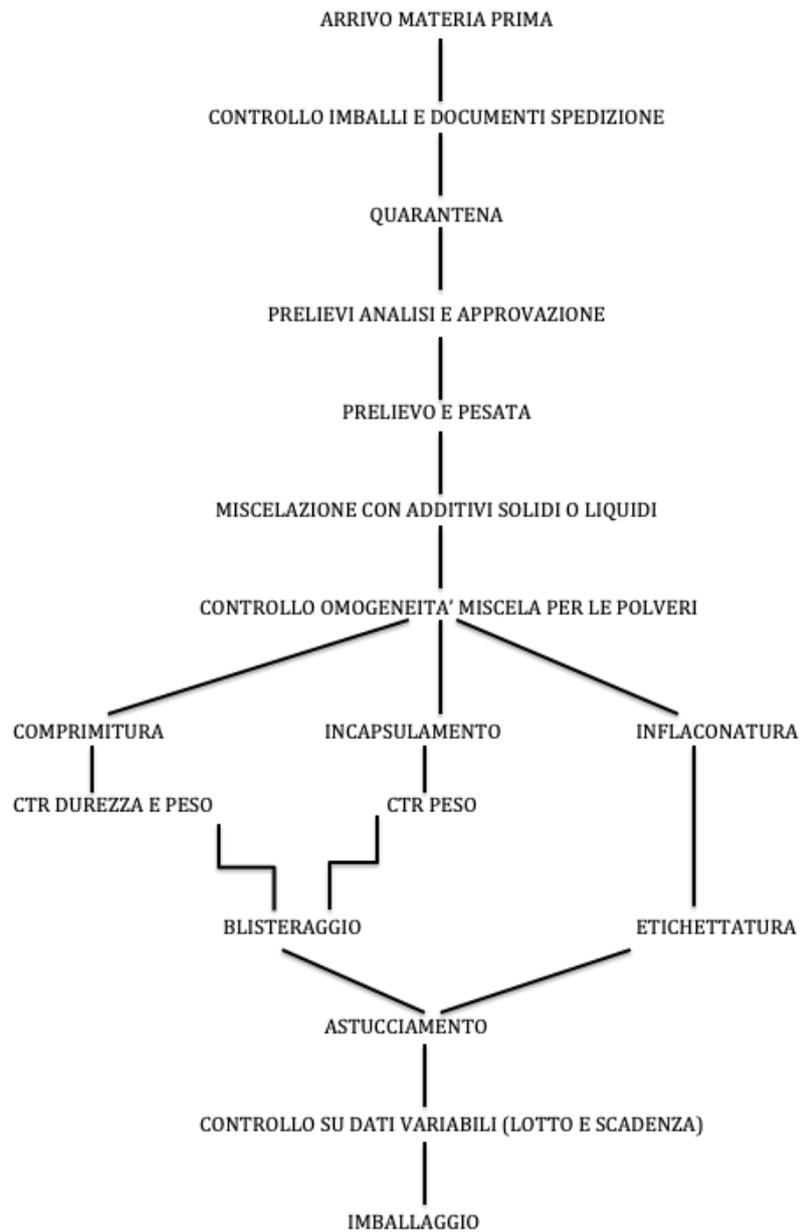
L'obiettivo è quello di descrivere il processo di fabbricazione, partendo dal ricevimento delle materie prime, fino ad arrivare al rilascio del prodotto finito. È buona pratica realizzarla in modo tale che non siano necessarie frequenti variazioni o aggiornamenti del dossier.

Si suggerisce pertanto di riportare:

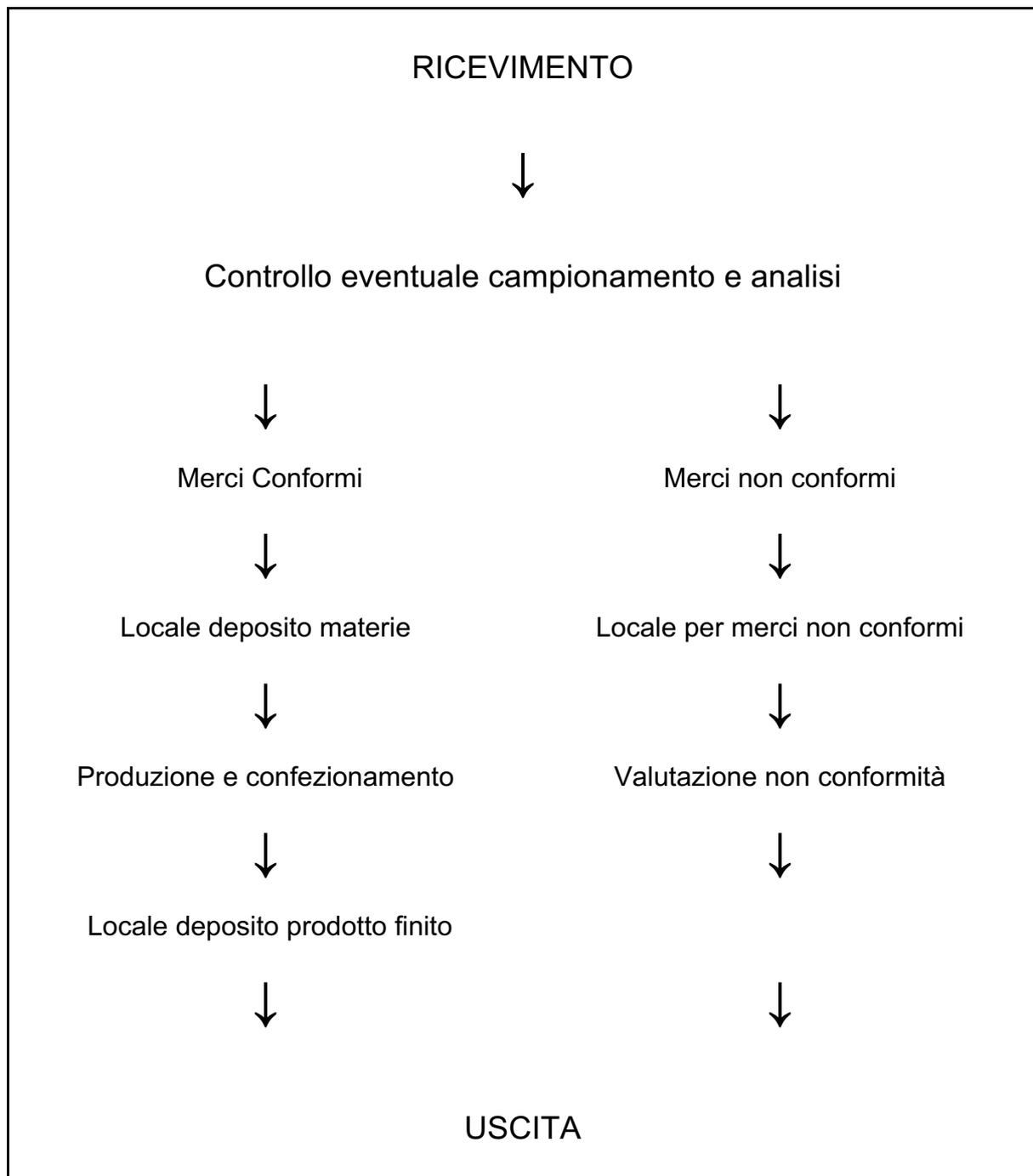
- La descrizione generale del processo di produzione
- Uno schema a blocchi del processo, comprendente i controlli di processo
- Rimandi ad altri documenti operativi aziendali nella versione in uso / corrente (se disponibili). Come ad esempio master batch record, piano di autocontrollo specifico del prodotto, in process controls eseguiti su semilavorato e prodotto finito, capitolato tecnico.

In questo modo i documenti operativi aziendali potranno essere aggiornati senza che vi siano impatti sul dossier (salvo ovviamente eventuali variazioni rilevanti che richiedano la variazione della descrizione in esso contenuta).

Schema generico del processo (esempio):



Esempio specifico per accettazione materie prime, secondo quando previsto nel piano di autocontrollo aziendale:



Criteri di standardizzazione: componenti caratterizzanti (rapporto droga/estratto, componenti responsabili degli effetti fisiologici, altri costituenti), componenti responsabili di eventuali effetti indesiderabili;

In questa sezione occorre identificare e titolare gli elementi caratterizzanti o il marker o il componente indesiderato nel contesto del formulato (compresse, capsule, sachets ecc.).

Si rende quindi necessario disporre di un adeguato metodo (o metodi) di analisi¹, per verificarne l'accordo alle specifiche del prodotto finito ed ai requirements di sicurezza.

In ordine poi di superare possibili problemi di interferenza analitica tra i diversi costituenti (componenti attivi, indesiderati e matrice), specifici e accurati metodi di estrazione dei diversi analiti dovrebbero essere parte integrante delle procedure analitiche.

Quando non corrispondono a metodi standard, le procedure analitiche utilizzate devono essere definite dettagliatamente, a partire dal reference standard utilizzato, dalla sua purezza, per finire con lo schema di calcolo utilizzato per produrre i risultati.

Infine, i metodi di analisi adoperati per il controllo devono essere validati, per la capacità di identificare e quantificare l'analita nell'ambito del formulato senza interferenze. Per le procedure di validazione dei metodi analitici si suggerisce di utilizzare come riferimento le linee guida ICH e AOAC.

Per quanto riguarda la parte "rapporto droga/estratto, componenti responsabili degli effetti fisiologici, altri costituenti", poiché vengono riportati già al par. 3. "*Informazioni sulla sostanza o il preparato vegetale come materia prima*" del Decreto Ministeriale, non sono ripetuti in questa sezione.

¹ In funzione del numero di botanicals utilizzati nel formulato e dalle caratteristiche chimiche dei componenti attivi o indesiderati, potrebbe rendersi necessario utilizzare più metodi analitici.

Specifiche e descrizione della composizione e del suo razionale (livello quantitativo per dose giornaliera raccomandata riferita ai componenti responsabili dell'effetto fisiologico e ai componenti responsabili di eventuali effetti indesiderati);

In questa sezione va riportata in forma tabellare la composizione quali-quantitativa dell'unità nutraceutica indicando la funzione dei diversi componenti.

Vanno poi descritte singolarmente tutte le sostanze ad effetto nutritivo o fisiologico, sia di origine vegetale che non, specificando il tipo di estratto e le dosi giornaliere per avere l'effetto vantato. Queste possono essere anche estrapolate dalla bibliografia, tenendo presente le indicazioni di riferimento riportate nell'allegato 1 dello stesso DM oggetto della presente.

Il razionale descrittivo è certamente il contenuto più importante del presente capitolo.

È necessario descrivere come e perché è stato deciso di sviluppare il prodotto, le sinergie presenti o eventuali effetti fisiologici contrapposti delle sostanze vegetali e non.

La spiegazione del razionale di associazione deve includere tutte le sostanze presenti nel prodotto, considerando il loro effetto fisiologico d'insieme, senza tralasciare gli eventuali effetti avversi o contrasti che possono essere gestiti in sinergia tra le varie sostanze (esempio: Monacolina K e coenzima Q10).

Vanno ugualmente descritti anche gli effetti di potenziamento tra le varie sostanze giustificando le dosi impiegate (esempio: Curcuma e Piperina).

Gli eventuali effetti avversi conosciuti vanno messi in evidenza e razionalizzati confrontandoli con gli effetti benefici derivanti dall'uso del prodotto.

Le informazioni contenute in questo paragrafo sono a supporto l'una dell'altra: per giustificare quando descritto nel razionale, si riportano le informazioni degli ingredienti utilizzati (formula quali/quantitativa, l'elenco, le informazioni nutrizionali, dose giornaliera e dove possibile %VNR, indicazioni d'uso, ecc.) e viceversa.

Si suggerisce di riportare tutte le informazioni in forma tabellare e non discorsiva, così da facilitare l'individuazione e la comprensione, ma anche per semplificare gli aggiornamenti.

I testi o database a cui ispirarsi o dai quali reperire informazioni utili allo scopo, possono essere:

- PDR for Herbal Medicines
- monografie WHO
- monografie ESCOP
- Assessment reports EMA

Criteri di purezza (microbiologica, metalli pesanti, solventi residui ed altri contaminanti, irraggiamento)

Per quanto riguarda i controlli della purezza del prodotto finito, i tests relativi alla carica microbica TAMC (total aerobic microbial count), TYMC (Total yeast and mould count) e E. Coli andrebbero effettuati su ogni batch.

Se la preparazione del formulato prevede l'uso di solventi (es. granulazioni o coating ecc.) va verificato che la quantità residua sia nei limiti di accettabilità.

Relativamente alla presenza di "altri contaminanti", già dovrebbero essere stati monitorati dal fornitore delle materie prime vegetali (punto 3 allegato in oggetto) se opera in regime di GAP (good agricultural practices) e la loro assenza dovrebbe essere garantita dall' OSA se produce osservando le HACCP (o le GMP).

Se vengono utilizzate materie prime che possono essere particolarmente soggette a contaminazione (es. citrinina per il riso rosso) oppure che possono contenere naturalmente composti potenzialmente tossici (es. alcaloidi pirrolizidinici nel borago officinalis) è consigliato prevedere un controllo anche sul prodotto finito.

Infine, va eseguito su ogni batch il controllo che la presenza di eventuali metalli pesanti, quali Pb, Cd, Hg, sia entro i limiti consentiti.

Se nel ciclo di produzione fosse previsto l'uso di radiazioni ionizzanti, va verificato e dichiarato che l'utilizzo di dette radiazioni è stato effettuato in accordo alle direttive europee ed in accordo al piano di controllo nazionale 2020-2022 per quanto riguarda l'uso di radiazioni ionizzanti in ambito alimentare.

Analisi dei rischi e della sicurezza del prodotto nelle condizioni d'impiego consigliate (effetto, dose giornaliera raccomandata)

L'analisi del rischio dovrebbe essere effettuata a partire dalla fase di progettazione di un nuovo formulato contenente uno o più estratti da piante. Ciò può essere fatto, così come suggerito nella nota all'allegato 2, consultando i documenti EFSA "Guidance on safety assessment of botanicals and botanical preparations intended for use as ingredients in food supplements" [3] e "Compendium of botanicals reported to contain naturally occurring substances of possible concern for human health when used in food and food supplements" [4]. Quest'ultimo elenco è riportato sul sito dell'EFSA e viene continuamente aggiornato.

Sulla base della Guidance EFSA si può distinguere se la preparazione è Safety concern o No safety concern:

- Se è **No Safety concern** allora:
 - si individuano dalle varie fonti riconosciute il o i prodotti o il marker responsabili dell'azione fisiologica e il range di accettabilità
 - si valuta l'applicabilità del metodo analitico utilizzato per rivalutare i prodotti responsabili dell'attività fisiologica sul prodotto finito.
- Se è **Safety concern** vuol dire che può contenere anche composti indesiderati:
 - procedere con il monitoraggio nel prodotto finito, oltre che degli attivi, anche dei componenti indesiderati, utilizzando metodi analitici riconosciuti in modo da verificare la loro assenza o la loro presenza al di sotto di un valore soglia riconosciuto come safe.

L'analisi del rischio può continuare consultando gli "Assessment reports" EMA, che sono redatti da un comitato di esperti internazionali (Committee on Herbal Medicinal Products HMPC) o le più importanti banche dati, comprese le vecchie monografie ESCOP. In questi assessments sono riportati gli effetti salutistici della pianta, le dosi giornaliere (sia come estratto che come marker), le massime dosi giornaliere, effetti su popolazione diverse da quelle adulte (bambini, anziani, donne in stato interessante) studi tossicologici su singola dose e dosi ripetute, studi clinici, drug interactions dove conosciuti, genotossicità, carcinogenicità ecc.

Oltre a questo, nell'analisi del rischio vanno considerati anche gli aspetti specifici del formulato, come ad esempio l'eventuale uso di particolari solventi, l'uso di eccipienti o di altre sostanze attive che possono modificare le caratteristiche farmacocinetiche del prodotto.

Possibili interazioni tra le sostanze e i preparati vegetali impiegati come ingredienti con altri costituenti del prodotto, nonché con altri costituenti della dieta o con farmaci

Su questo argomento è in corso l'elaborazione di un'analisi insieme con il sottogruppo "Sperimentazione clinica" del gruppo di Studio AFI Integratori Alimentari. Pertanto se ne rimanda la trattazione ad un apposito separato documento.

Studi di stabilità e condizioni di conservazione

La stabilità degli integratori alimentari è un requisito fondamentale per garantire la qualità e definire la shelf life. Diversi fattori possono influenzare la stabilità del prodotto nel tempo: temperatura, umidità, luce, interazione tra le sostanze di una formulazione, reazioni con il packaging, stato fisico della formulazione, pertanto questi parametri devono essere presi in considerazione quando si progettano/pianificano degli studi di stabilità.

Per definire condizioni di stoccaggio (temperatura ed umidità) e durata degli studi sono di supporto le linee guida ICH (The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) e la stability guideline WHO 2018.

Gli studi di stabilità prevedono di effettuare lo studio in condizioni accelerate (stressanti) per poter attribuire in un tempo ridotto una shelf life provvisoria al prodotto e poi in contemporanea far partire uno studio in condizioni reali per la durata presunta del prodotto.

Da linea guida ICH, le condizioni per condurre uno studio di stabilità accelerata sono di 40°C e 75% RH per 6 mesi. Il superamento di questo studio consente di attribuire al prodotto una shelf-life provvisoria di 2 anni.

Qualora le caratteristiche chimico fisiche di un prodotto non consentano di effettuare uno studio in condizioni accelerate, è possibile eseguire la stabilità in condizioni intermedie a 30°C e 65% RH per sei mesi, anche in questo caso la riuscita dello studio permette di definire 2 anni di shelf-life.

Lo studio di stabilità accelerata deve essere affiancato da uno studio di stabilità *long term* ossia in condizioni reali per tutta la presunta durata del prodotto.

Per standardizzare il più possibile le condizioni di conservazione dei campioni per l'esecuzione degli studi a lungo termine nei diversi Paesi, la stability guideline WHO 2018 ha suddiviso il mondo in differenti zone climatiche sulla base delle condizioni termo-igrometriche annuali medie delle diverse Nazioni.

Le 5 diverse zone climatiche individuate, con le relative condizioni di stoccaggio a lungo termine per l'esecuzione degli studi di stabilità, sono:

Zona I: Clima temperato: 21°C / 45% U.R.

Zona II: Clima subtropicale e mediterraneo: 25°C / 60% U.R.

Zona III: Clima caldo e secco: 30°C / 35% U.R.

Zona IVA: Clima caldo e umido: 30°C / 65% U.R.

Zona IVB: Clima caldo e molto umido: 30°C / 75% U.R.

Nel settore nutraceutico spesso si prende spunto dalle ICH per impostare gli studi di stabilità; tali linee guida costituiscono un valido punto di riferimento, ma non devono ritenersi vincolanti.

Per gli studi a lungo termine i controlli vengono generalmente pianificati con frequenza trimestrale per il primo anno, semestrale per il secondo e annuale per quelli successivi, fino al periodo di validità ipotizzato, mentre per quelli effettuati in condizioni accelerate i controlli possono essere più ravvicinati.

Tra i parametri da monitorare durante gli studi di stabilità ci sono:

- caratteristiche organolettiche (colore, odore, sapore, ...)
- caratteristiche fisiche (umidità, durezza, friabilità e tempo di disaggregazione delle compresse; viscosità e pH di prodotti semi-solidi o liquidi, ...)
- parametri microbiologici (es.: conta aerobica totale, muffe e lieviti, assenza di patogeni, ...)
- quantità dei costituenti "attivi" dichiarati in etichetta. Nel caso di costituenti attivi che si degradano nel tempo, è prassi consolidata aumentarne la quantità rispetto a quanto dichiarato in etichetta nutrizionale; questo sovradosaggio consente di garantire che le specifiche del prodotto vengano rispettate fino al termine del periodo di validità.

Per i test di stabilità a lungo termine, nei controlli trimestrali in genere si valutano le caratteristiche organolettiche, l'integrità della confezione e della "forma farmaceutica", a cadenza annuale si effettua uno screening più approfondito.

Materiali di confezionamento utilizzati

Il confezionamento degli integratori alimentari è caratterizzato da tre livelli di packaging: primario, secondario e terziario. La scelta del materiale per il packaging primario è di particolare importanza in quanto entra in contatto con l'alimento, per tanto deve essere adeguato alla tipologia di prodotto che deve contenere.

In particolare, deve:

- proteggere il prodotto da eventuali contaminazioni microbiche,
- impedire scambi di fluidi dall'interno vs l'ambiente esterno e viceversa,
- assicurare l'integrità del prodotto per l'intera durata della shelf life.

I materiali del confezionamento primario, come tutti i materiali che entrano in contatto con gli alimenti durante le fasi di produzione, lavorazione, conservazione, preparazione e somministrazione, prima del consumo dell'alimento, sono denominati materiali ed oggetti a contatto con gli alimenti (MOCA).

La legislazione generale include:

- Regolamento (CE) n. 1935/2004,
- Regolamento (CE) n. 2023/2006,
- Regolamento (UE) n. 10/2011,
- Regolamento (CE) n. 1416/2016,
- Regolamento (CE) n. 1169/2011,
- Direttiva UE 2018/851 sui rifiuti,
- Direttiva UE 2018/852 sugli imballaggi e rifiuti di imballaggio,
- Decreto legislativo 3 settembre 2020, n. 116 / G.U. Serie Generale, n. 226 del 11 settembre 2020
- Linea Guida sull'Etichettatura ambientale degli imballaggi, CONAI 16 dicembre 2020

Nel documento bisogna:

- descrivere in maniera dettagliata la/e tipologia/e di packaging utilizzato/e indicando i componenti che lo costituiscono, le dimensioni, i disegni, le etichette, ecc. (documentazione, in genere, messa a disposizione dal fornitore ed inserita nel capitolato tecnico),
- specificare il fornitore,
- dimostrare la sua compatibilità con il prodotto che deve contenere,
- riportare preliminarmente la gestione dei materiali di packaging dall'ingresso allo storage fino all'utilizzo nell'unità produttiva, descrivendo in breve la gestione e l'uso delle parti stampate (SOP).
- verificare la conformità del packaging sulla base del certificato di analisi/dichiarazione di conformità rilasciato dal fornitore stesso.

In termini di sostenibilità dell'ambiente, l'11 settembre 2020 è stato pubblicato in Gazzetta Ufficiale il Decreto Legislativo 3 settembre 2020, n. 116, che recepisce la Direttiva UE 2018/851 sui rifiuti, e la Direttiva UE 2018/852 relativa agli imballaggi e ai rifiuti di imballaggio. Tale Decreto dispone che tutti gli imballaggi siano "opportunitamente etichettati secondo le modalità stabilite dalle norme tecniche UNI applicabili e in conformità alle determinazioni adottate dalla Commissione dell'Unione europea, per facilitare la raccolta, il riutilizzo, il

recupero ed il riciclaggio degli imballaggi, nonché per dare una corretta informazione ai consumatori sulle destinazioni finali degli imballaggi. I produttori hanno, altresì, l'obbligo di indicare, ai fini della identificazione e classificazione dell'imballaggio, la natura dei materiali di imballaggio utilizzati, sulla base della decisione 97/129/CE della Commissione.”

Pertanto, su tutti gli imballaggi (primari, secondari e terziari) i produttori devono indicare la codifica alfa-numerica prevista dalla Decisione 97/129/CE. Tutti gli imballaggi devono essere etichettati nella forma e nei modi che l'azienda ritiene più idonei e efficaci per il raggiungimento dell'obiettivo, ovvero guidare il consumatore all'identificazione dei materiali di rifiuto con opportune diciture per procedere con la corretta raccolta differenziata. Inoltre, per gli imballaggi in plastica realizzati con polimeri o loro combinazione non previsti espressamente nella Decisione 97/129/CE, si può far riferimento alle norme UNI 1043-1 per l'identificazione di materie plastiche non contemplate, e alla UNI 10667-1 per identificare e riconoscere i polimeri provenienti da riciclo.

Sorveglianza post commercializzazione dell'integratore alimentare

L'OSA è responsabile della sorveglianza post commercializzazione dell'integratore alimentare. La sorveglianza post commercializzazione include:

- reclami riguardanti problemi di Qualità (senza alcun impatto sulla salute),
- reclami riguardanti eventi avversi.

L'OSA monitora costantemente la ricezione di tali segnalazioni.

Le segnalazioni di difetto di un prodotto e/o eventuali reazioni avverse arrivano in azienda per segnalazione diretta dell'operatore sanitario (medico, farmacista) o del paziente attraverso telefono, posta, fax, email e centralino aziendale, sito internet, oppure attraverso la rete di informatori scientifici o gli agenti.

È importante che la segnalazione sia correlata alla descrizione del difetto e/o della sospetta reazione avversa, al nome dell'integratore alimentare associato al difetto e/o alla reazione, ad un "paziente", alla data effettiva di ricevimento della segnalazione e ad un contatto.

Una volta ricevuta la segnalazione l'OSA esamina la segnalazione ed in funzione della problematica stabilisce le azioni da intraprendere per la gestione della stessa, in particolare:

- Valuta le informazioni ricevute, allo scopo di pervenire alla classificazione del difetto ed eventuale reazione avversa.
- In caso di segnalazioni da privati, valuta l'attendibilità della segnalazione e le azioni da intraprendere per eventuali approfondimenti.
- Decide sulle azioni da intraprendere.

Tenuto conto delle informazioni necessarie per valutare l'entità del caso riportato e assicurare la sicurezza di un integratore coinvolto l'OSA decide come proseguire.

Nel caso di eventi avversi, si differenziano in base all'entità degli effetti avversi riportati:

Evento Livello 1: nessuna relazione tra effetto e integratore alimentare. Le azioni da intraprendere sono:

1. Raccogliere il reclamo dal consumatore o la segnalazione dal professionista sanitario.
2. Rispondere al consumatore o al professionista sanitario che ha segnalato il caso.

Evento Livello 2: gli effetti negativi potenziali sono noti, ma la relazione tra effetto e integratore alimentare non è verificata / verificabile.

1. Raccogliere il reclamo dal consumatore o la segnalazione dal professionista sanitario.
2. Definire se il prodotto è veramente responsabile degli effetti avversi riportati.
3. Rispondere al consumatore o al professionista sanitario che ha segnalato il caso.

Evento Livello 3: Effetti negativi lievi

1. Raccogliere il reclamo dal consumatore o la segnalazione dal professionista sanitario.
2. Collezionare informazioni utili per la corretta valutazione del caso e del prodotto coinvolto.
3. Definire se il prodotto è veramente responsabile degli effetti avversi riportati.
4. Rispondere al consumatore o al professionista sanitario che ha segnalato il caso.
5. Informare le autorità se coinvolte.
6. Se necessario, stabilire una possibile campagna di richiamo di specifici lotti del prodotto alimentare coinvolto.

Evento Livello 4: Effetto negativo grave

1. Raccogliere il reclamo dal consumatore o la segnalazione dal professionista sanitario o dall'autorità competente.
2. Collezionare informazioni utili per la corretta valutazione del caso e del prodotto coinvolto.
3. Definire come l'integratore alimentare è responsabile degli effetti avversi riportati.
4. Rispondere al consumatore o la segnalazione dal professionista sanitario.
5. Informare le autorità coinvolte.
6. Stabilire una campagna di ritiro dell'integratore alimentare coinvolto.

A conclusione delle azioni intraprese l'OSA procederà con archiviare tutta la documentazione acquisita ed in particolare:

- Documento relativo alla segnalazione;
- Documentazione azioni intraprese;
- Comunicazione agli organi competenti;
- Tabella riassuntiva segnalazioni.

Tale documentazione verrà conservata permanentemente in un apposito armadio chiuso.

A seguito di nuove disposizioni normative (nuove avvertenze, limiti massimi, claims ecc), L'OSA provvede a comunicare le tempistiche per l'adeguamento, il richiamo di prodotti dal mercato e di un eventuale smaltimento scorte.

A seguito della valutazione di tutti i difetti critici che comportano ritiri dal mercato, l'OSA è tenuto a comunicare al Ministero della Salute (DGISAN-Ufficio 4) eventuali nuovi dati a sua conoscenza su effetti collaterali o inattesi delle sostanze e dei preparati vegetali impiegati nei propri prodotti. Inoltre, dovrà informare l'Istituto Superiore di Sanità immediatamente attraverso la piattaforma informatica VigiErbe (www.vigierbe.it).

I reclami che non hanno alcun impatto sulla salute e riguardano esclusivamente problemi di qualità del prodotto finito (ad esempio, difetti di etichettatura, di confezionamento o peso, etc.) devono essere indirizzati direttamente al Dipartimento Assicurazione Qualità con eventuale coinvolgimento degli Affari Regolatori. Ogni reclamo ricevuto dovrà essere registrato e le relazioni saranno la base per le azioni successive. Il modulo di contatto che l'azienda invierà al soggetto che ha presentato il reclamo (consumatore finale, intermediario, rivenditore, etc.) riporterà:

- informazioni per l'identificazione della parte denunciante;
- contatti utili;
- dati sul prodotto/i coinvolto(i) (nome commerciale del prodotto, codice di lotto e

- qualsiasi informazione utile);
- natura del presunto difetto.

Queste informazioni saranno utili per definire il prodotto e il lotto interessato e verificare la plausibilità del difetto riportato. Se la denuncia è giustificata, occorre adottare misure tali da eliminare o superare la causa e per prevenire la ricorrenza.

Domande & Risposte

Questo paragrafo contiene le risposte alle domande più frequenti (FAQ - Frequently Asked Questions).

- 1. Domanda:** Se l'integratore alimentare contiene uno o più estratti botanici titolati, la presenza di tali componenti caratterizzanti (dichiarati in etichetta) va verificata? Se sì con quale frequenza? Cosa deve essere inserito nel dossier?

Risposta: Sì, tali markers (componenti caratterizzanti) vanno ricercati e quantificati. Il piano di analisi sul prodotto finito viene stabilito aziendaliamente. Sugeriamo di inserire nel dossier una descrizione del piano di analisi ed eventualmente allegare un esempio di certificato di analisi.
- 2. D:** Se l'integratore alimentare non contiene estratti botanici titolati come mi devo comportare e cosa va inserito nel dossier?

R: Se l'integratore alimentare non contiene estratti botanici titolati non è richiesta nessuna analisi sul prodotto finito volta a quantificare componenti caratterizzanti. Verificare con il fornitore dell'estratto il rapporto droga/estratto e inserire tale dato.
- 3. D:** Cosa si intende per componenti responsabili degli effetti fisiologici e cosa va inserito nel dossier?

R: Si intende il componente a cui si attribuisce la responsabilità dell'effetto fisiologico. Da precisare che l'effetto fisiologico è dato dal fitocomplesso del botanical e che per ragioni pratiche viene monitorato il composto più rappresentativo. Gli effetti fisiologici attribuiti ai diversi botanicals sono riportati nel DM del 9 gennaio 2019. Inserire nel dossier il claim prescelto, affine alla destinazione d'uso del prodotto e legato alla parte di pianta utilizzata.
- 4. D:** Cosa si intende per "altri costituenti" e cosa va inserito nel dossier?

R: Ci si riferisce ad altri costituenti con azione nutritiva/ fisiologica.
- 5. D:** Come vanno identificati i componenti responsabili di eventuali effetti indesiderabili e cosa va riportato nel dossier?

R: Va innanzitutto verificata la presenza di componenti responsabili di eventuali effetti indesiderabili per la specie botanica utilizzata nel DM 10 agosto 2018 (e successive modifiche). Un'altra fonte da consultare è il Compendium EFSA, così come gli assessment report di EMA in cui sono riportati dati preclinici, clinici e tossicologici dei diversi botanicals. E' necessario identificare e quantificare la presenza di tali componenti nell'estratto utilizzato e/o nel prodotto finito. Dopo un'accurata ricerca bibliografica, vanno valutati i risultati trovati, soprattutto se gli effetti indesiderati non sono stati identificati dal Ministero della Salute. Tali effetti indesiderabili devono essere comunque riportati nel dossier, correlati a una valutazione sul particolare estratto e/o prodotto finito (ad esempio legata alla concentrazione di utilizzo).

6. **D:** Nella pratica, gli integratori sono generalmente costituiti da 2 o più botanicals oppure da botanicals e altri componenti attivi. In quest'ultimo caso come va gestito il "dossier" relativo al botanical?

R: Va Inserito nel documento tecnico del prodotto finito.

7. **D:** Lingua di redazione del dossier: quale è preferibile tra italiano e inglese?

R: Non ci sono obblighi specifici, la normativa è italiana quindi è preferibile redigerlo in italiano, ma se deve essere condiviso con partner esteri sarà l'azienda a valutare quale lingua utilizzare. L'importante è che sia comprensibile dall'Autorità qualora richiedesse di visionare la documentazione.