



# **Actualidad y perspectivas de los medicamentos tradicionales a base de plantas**

Gloria García Lorente. AEMPS

# Medicamentos a base de Plantas en la UE



**Directiva 2001/83/CE.** Código Comunitario en lo que se refiere a medicamentos de uso humano

Modificada por la **Directiva 2004/24/CE** de 31 de marzo de 2004, en lo relativo a Medicamentos Tradicionales de Plantas.

# Medicamentos a base de Plantas en la UE



Directiva 2004/27/CE , PE & CONSEJO, que modifica la Dir. 2001/83.

## ***Medicamento:***

**(a) Toda sustancia o combinación de sustancias que se *presente* como poseedora de propiedades para el tratamiento o prevención de enfermedades en seres humanos, o**

**(b) Toda sustancia o combinación de sustancias que pueda usarse o administrarse a seres humanos con el fin de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica, o de establecer un diagnóstico médico.**

**Definición transpuesta a normativa en el art. 8 de la Ley 29/2006**

# Medicamentos a base de Plantas en la UE



## *Medicamento a base de plantas:*

**Medicamento a base de plantas:** el medicamento que contenga exclusivamente como principios activos, sustancias vegetales, preparados vegetales o combinaciones de estos.

## *Medicamento Tradicional a base de plantas:*

**Medicamento tradicional a base de plantas:** el medicamento a base de plantas que cumpla las condiciones establecidas en el artículo 51, RD 1345/2007.//a HMP that fulfils the conditions laid down in Article 16a(1) (Directiva 2001/83 EC, Artículo 1)

**\*Vitaminas y minerales en MTP**

# Medicamentos a base de Plantas en la UE



## Marco Legal

**Directiva 2001/83/CE.** Que establece un Código Comunitario en lo que se refiere a medicamentos de uso humano, modificada por la **Directiva 2004/24/CE** de 31 de marzo de 2004, en lo relativo a Medicamentos Tradicionales de Plantas.

## Guías Europeas

*Los solicitantes tendrán debidamente en cuenta las Recomendaciones científicas en lo relativo a calidad, seguridad y eficacia que sean adoptadas por los comités de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) CHMP y HMPC y de la Comisión Europea.*

## Farmacopea Europea

Las monografías de Farm. Eur. les serán de aplicación a las sustancias y preparaciones vegetales y a las formas farmacéuticas en que se preparen.

# Medicamentos a base de Plantas en la UE



Directiva 2001/83, **Anexo 1**

**Establece:**

## Los requisitos del Expediente de Registro

Formato del expediente y solicitud de presentación

Documento Técnico Común/Common Technical Document (CTD)

**Descripción del Contenido:** Principios básicos y requisitos.

# Medicamentos a base de Plantas en la UE



## *Clasificación de los Medicamentos a base de Plantas* **Autorizaciones de comercialización**

- 1. Documentación completa, con estudios no clínicos y ensayos clínicos. Desarrollo completo.**
- 2. Documentación Bibliográfica completa  
(Uso bien establecido (WEU))**
- 3. Solicitudes Mixtas (Doc. Bibliográfica + Ensayos Clínicos)**

*Procedimientos Centralizados y principalmente Nacionales, con pleno acceso a Reconocimiento Mutuo (MRP) o a Procedimientos Descentralizados (DCP)*

# Medicamentos a base de Plantas en la UE



## 4. Registro de Medicamentos Tradicionales de Plantas

Directiva 2001/83 CE, Capítulo 2a, Artículos 16 a – 16 i

Directiva 2004/24 CE (THMP)

### ***Procedimiento Nacional,***

***con acceso limitado al Reconocimiento Mutuo, posible sólo en caso de que exista una monografía Europea y/o su Entrada en la Lista (monograph or EU List entry required (HMPC))***

***El solicitante y titular del registro ha de estar establecido en la Comunidad Europea.***

# Medicamentos a base de Plantas en la UE



Los Medicamentos de Plantas se definen por sus **procesos de fabricación**; por su **composición** y por sus **especificaciones**

“Cambios en el proceso de fabricación o productos de degradación que se produzcan durante el almacenamiento podrían resultar en productos distintos de los estudiados en el desarrollo no-clínico y clínico . La importancia de dichos cambios debe ser evaluada.”

CPMP/QWP/2820/00 Rev 1



MINISTERIO DE SANIDAD, POLÍTICA SOCIAL E IGUALDAD

agencia española de medicamentos y productos sanitarios

← Authorización Comerc.      Registro →



De aplicación a todos los medicamentos. (T)HMP

Puede ser sustituido por la monografía del HMPC (Entrada en la Lista) en Registros MTP

Requisitos Idénticos para todos los medicamentos de Plantas (T)HMP

New Full dossier

WEU

Traditional

# Medicamentos a base de Plantas en la UE



**Directiva 2001/83/CE.** *Código Comunitario en lo que se refiere a medicamentos de uso humano*

Modificada por la **Directiva 2004/24/CE**, *de 31 de marzo de 2004, en lo relativo a Medicamentos Tradicionales de Plantas.*

**Real Decreto 1345/2007**, *de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente.*



## De aplicación a los Medicamentos de Plantas

- Artículo 2: **Definiciones** 27-30 (medicamentos de plantas, MTP, Sustancias y Preparados vegetales)
- Sección 4ª : **Medicamentos Tradicionales de Plantas.**  
Artículos 50 a 54
- Artículo 25, medicamentos con **publicidad** al público
- Artículo 35, **nombre** del medicamento
  
- **Disposición Transitoria Séptima**
- **Disposición Derogatoria única.**

*Real Decreto 109/2010, modifica RD 1345/2007 (Art. 25 y 35)*

# Registro de THMP/MTP en la UE



**Directiva 2004/24/CE** de 31 Marzo 2004, sobre Medicamentos Tradicionales a base de Plantas de uso humano, conforme al **Reglamento 726/2004/CE** , PE y el Consejo, establece el

**Comité Europeo de Medicamentos a base de Plantas (HMPC)**

**Directiva 2001/83 CE**, Capítulo 2a, Artículos 16 a – 16 I

***Plazos:***

**Transposición de la Directiva, antes del 30 de Octubre de 2005**  
**Periodo Transitorio de adecuación de los productos del mercado: Abril 2011**

# Registro de THMP/MTP en la UE



## ***Condiciones,*** MTP que

- (a) Tienen *composición, finalidad* e ***indicaciones*** exclusivamente apropiadas al uso sin la intervención del médico para diagnóstico, prescripción o seguimiento del tratamiento;
- (b) Se utilizan de acuerdo a una ***dosificación y posología*** específicas;
- (c) Son preparaciones ***orales, de uso externo y/o por inhalación;***

# Registro de THMP/MTP en la UE



## *Condiciones,*

(d) El ***periodo de uso tradicional*** que establece el Artículo 16c(1)(c) ha transcurrido;

**uso medicinal en la UE: a lo largo de más de 30 años o  
más de 15 años en la UE +15/30 años fuera de la UE  
( Por arbitraje <15 HMPC)**

(e) La información sobre el uso tradicional sea suficiente; en particular que el producto haya demostrado **no ser nocivo** en las condiciones de uso especificadas y que su acción /efecto farmacológico o ***eficacia sea plausible*** en base a la ***experiencia y larga tradición de uso***.

# Registro de THMP/MTP en la UE



## periodo de uso tradicional

### Artículo 16 c

El requisito de demostrar el uso medicinal a lo largo de 30 años, a que se refiere el apartado 1(c), se satisfará incluso cuando la comercialización del producto **no se base en una autorización** determinada.

De igual forma será adecuado aunqueb el **número o cantidad de ingredientes** del medicamento se haya **reducido** durante el citado periodo de tiempo.

# Registro de THMP/MTP en la UE



## *Documentos*

**(a) La solicitud ha de presentarse acompañada de:**

- (i) los documentos referidos en el Artículo 8(3)(a) to (h), (j) and (k);**
- (ii) los resultados de los estudios farmacéuticos referidos en el apartado segundo del Artículo 8(3)(i);**
- (iii) El resumen de las características del producto sin la información especificada en el Artículo 11(4);**
- (iv) En caso de combinaciones la información relativa al uso de la combinación propuesta en su conjunto.**

*Esta información deberá ser actualizada regularmente.*

# Registro de THMP/MTP en la UE

## Documentos



- nombre del solicitante (razón, sede social, dirección) y del fabricante;
- nombre del medicamento;
- composición cualitativa y cuantitativa del medicamento (con la DCI recomendada),
- descripción del modo de fabricación;
- indicaciones terapéuticas, contraindicaciones y reacciones adversas;
- posología, forma farmacéutica, forma y vía de administración y período o plazo de validez previsto;
- indicaciones sobre las medidas de precaución y de seguridad que han de adoptarse al almacenar el medicamento, al administrarlo a los pacientes y al eliminar los productos residuales, junto con la indicación de cualquier riesgo potencial que el medicamento pudiera presentar para el medio ambiente;
- descripción de los métodos de control utilizados por el fabricante;
- documento acreditativo de que el fabricante está autorizado en su país para fabricar medicamentos;
- persona cualificada responsable de la farmacovigilancia, así como de la infraestructura necesaria en España para informar sobre toda reacción adversa que se sospeche o que se produzca en España, o en un tercer país.

# Registro de THMP/MTP en la UE

## Farmacovigilancia MTP



### Directive 2004/24/EC amending 2001/83/EC

**El Art. 16c de la 2004/24/CE excluye al solicitante de presentar la información pormenorizada sobre**

- **el sistema de farmacovigilancia y**
- **sobre el plan europeo de manejo del riesgo.**

**Estos son requisitos obligatorios para los medicamentos según el Art. 8 (3) (ia).**

**Pero, no existe excepción legal en el Título IX (relativo a la farmacovigilancia de los medicamentos en general)**



# Registro de THMP/MTP en la UE



- (b) Cualquier **autorización o registro** obtenido por el solicitante en otro Estado miembro, o en un tercer país, y los detalles de cualquier decisión de **denegar** o aceptar una autorización y/o registro y las razones de esa decisión;
  
- (c) **Revisión bibliográfica o evidencia de un experto** demostrativa de que el medicamento en cuestión, o un producto correspondiente, ha tenido **uso medicinal** (durante 30/15 años anteriores a la fecha de solicitud).
  
- (d) **Revisión bibliográfica** sobre la información del uso seguro **junto con un informe de experto**, y por solicitud de las Autoridades competentes, por **solicitud adicional**, la información necesaria para establecer la seguridad del medicamento.

# Registro de THMP/MTP en la UE



## *Dossier requirements*

### Article 16c

- **Administrative and Pharmaceutical dossier identical to “full” marketing authorisation.**
- **Bibliographical or expert evidence on traditional use of the product or a corresponding product**
- **Expert report on safety**

*all safety-studies that are necessary may be requested by the Agency (**additional documentation**)*

# Registro de THMP/MTP en la UE

## Documentación No-Clinica Adicional

El amplio uso de Medicamentos de plantas ha generado una cantidad importante de información bibliográfica sobre estudios toxicológicos de preparaciones de plantas. Sin embargo a veces son incompletos o no se realizaron de acuerdo a BPL.

La información toxicológica publicada, la actualización de monografías, la disponibilidad de documentación y experiencia clínica en humanos, estudios epidemiológicos e información adquirida tras la comercialización de los productos contribuye a que no sea necesaria la realización de estudios innecesarios en animales.

- **La documentación sobre la no nocividad del MTP, para el registro simplificado, se basará en el informe de experto y revisión bibliográfica, pero podrían ser necesarios nuevos estudios. (Genotoxicidad, Toxicidad en la reproducción)**

# Registro de THMP/MTP en la UE

## Documentación No-Clinica Adicional

Habrá que evaluar si los efectos observados en estudios en animales podr an modificar la evaluación del beneficio/riesgo y conducir an a una **opinión negativa**.

En la mayoría de los casos, el perfil de seguridad puede ser establecido en base a la experiencia de uso como medicamento y muchas veces como alimento.

La falta de algunos estudios no-clínicos específicos , como por ej.: genotoxicidad/ estudios sobre la reproducción , podr a suponer un **problema de seguridad**/"safety concern".

En general, nosotros no pedimos estudios adicionales , incluso hemos tenido RM/DCP y no se han pedido, la MHRA cuando acepta un registro exige un compromiso de realización de estudios. ***Assurance should be provided that the results of genotoxicity testing will be presented before renewal of the registration.***



# Registro de THMP/MTP en la UE



## Arbitrajes/HMPC referral

1. **Art 16c(1) c** Dir 2001/83/CE (“ Uso Tradicional **>15 años**”)
2. **Art 16c(4)** Dir 2001/83/CE (“Uso Tradicional **<15 años**”)

El HMPC , porque lo **solicite un Estado Miembro y basado en una solicitud de registro ya presentada**, emitirá una opinión sobre la suficiencia de la evidencia del uso tradicional.

El EM presentará un informe y la documentación necesaria en apoyo del arbitraje.

# Registro de THMP/MTP en la UE



## Arbitrajes/HMPC referral

El HMPC, tras el arbitraje, preparará una **Monografía Comunitaria** (Entrada en la **Lista**) para la sustancia /preparación vegetal sobre la que se ha tomado la decisión.

*El Comité ha preparado una Guía sobre la documentación requerida en apoyo del arbitraje. Guidance on documentation to be provided by Member States and applicants/MAHs in support of a simplified registration Referral under articles 16c(1)c and 16c(4) (EMEA/HMPC/431129/2005)*

# Registro de THMP/MTP en la UE



## *Producto Correspondiente*

Un producto correspondiente, se caracteriza por tener los mismos componentes activos, sin tener en cuenta los excipientes, el mismo o similar propósito o finalidad (indicación), posología y dosificación equivalente y la misma o similar vía de administración que el medicamento de la solicitud en cuestión.

# Registro de THMP/MTP en la UE



- En la composición del medicamento se debe definir/**declarar** concretamente la sustancia vegetal /preparación vegetal que lo compone.
- Se debe justificar la **Comparabilidad** de las preparaciones. La información disponible para esas preparaciones será aplicable a la de la solicitud (comparabilidad de los extractos utilizados en su obtención y de la razón droga: extracto (DER))
- Esta información/justificación se incluirá en el informe de experto
- if the literature refers to a herbal preparation other than the preparation intended for marketing. **Se justificará especialmente, la posibilidad de extrapolación aún existiendo diferencias .**
- Cuando se disponga de información toxicológica sobre algún componente bien definido del medicamento, se evaluará la importancia de esta información para establecer la seguridad del mismo.

# Registro de THMP/MTP en la UE



***Etiquetado y prospecto,***  
contendrán las siguientes declaraciones:

- (a) El producto es un medicamento tradicional a base de plantas que se utiliza en las indicaciones especificadas basado exclusivamente en su uso tradicional.**
  
- (b) El paciente debe consultar al médico o farmacéutico si los síntomas persisten durante el uso del medicamento o si se produjera algún efecto adverso no mencionado en el prospecto.**

# Registro de THMP/MTP en la UE



***Combinations with vitamins and minerals may be registered if their action is ancillary to the herbal constituent(s)***

## **Article 16 a (2)**

**2. Notwithstanding Article 1(30), the presence in the herbal medicinal product of vitamins or minerals for the safety of which there is well-documented evidence shall not prevent the product from being eligible for registration in accordance with paragraph 1, provided that *the action of the vitamins or minerals is ancillary to that of the herbal active ingredients regarding the specified claimed indication(s).***

# Seguridad: Informe de experto.



## THMP. *Non-clinical overview*

*El artículo 16 c 1 (d) establece que el solicitante tendrá que presentar bibliografía sobre la seguridad del medicamento junto con un informe de experto y en su caso información adicional.*

For traditional herbal medicinal products, in Module 2.4, as referred to in Article 16c(1)(d) the following is required:

A **bibliographic review** of safety data together **with an expert report**, and where required by the competent authority, upon additional request, data necessary for assessing the safety of the medicinal product.

when **additional information** is required, It is advised to take into consideration **the agreed format** for the organisation of the nonclinical overview.

# Seguridad: Informe de evaluación



**“Se ha presentado una revisión bibliográfica sobre la seguridad del medicamento, junto con el informe de experto realizado por un profesional con experiencia acreditada.**

**Se ha incluido el curriculum vitae en la documentación (Mod. 1).**

**Se ha presentado información adecuada/ suficiente sobre la seguridad de los componentes del medicamento (preparaciones)**

**La información de la ficha técnica, prospecto y etiquetado es adecuada...**

**MHRA: “Assurance was provided that the results of genotoxicity testing will be provided before renewal of the registration.”**

# Eficacia (Plausibilidad): Rev bibliogr/Inf experto



## *Evidencia del Uso Traditional*

*No se requiere demostración clínica de la eficacia para el registro de un MTP (THMP).*

For traditional herbal medicinal products, in Module 2.5, as referred to in Article 16c(1)(c) the following is required:

**Bibliographical or expert evidence** to the effect that the medicinal product in question, or a corresponding **product has been in medicinal use** throughout a period of at least **30 years** preceding the date of the application, including at least 15 years within the Community.

# Evidencia Uso Trad: Informe de evaluación



**El solicitante ha presentado documentación acreditativa [YYY] de la experiencia de uso del medicamento a lo largo de [XXX] 30/15 años de utilización en la UE.**

**Por tanto existe evidencia del uso tradicional del medicamento y el registro como medicamento tradicional puede ser aprobado.**

**Se ha presentado una revisión adecuada sobre la seguridad del medicamento.**

**Se ha incluido el curriculum vitae en la documentación (Mod. 1).**

**La información de la ficha técnica, prospecto y etiquetado es adecuada...**

# Medicamentos a base de Plantas en UE



**Directive 2004/24/EC**

*El HMPC, Comité de Medicamentos a base de Plantas de la EMA preparará:*

**Artículo 16f. *La Lista de Sustancias vegetales/ Preparaciones vegetales/ Combinaciones de uso tradicional.***

**Artículo 16h. *Las monografías comunitarias de sustancias y preparaciones vegetales*, que podrán ser utilizadas en la preparación de la documentación de una solicitud de autorización de comercialización de un medicamento de WEU o full marketing authorisation o para el registro simplificado (Medicamentos Tradicionales)**

# Impacto de las Monografías Europeas



## Article 16 h (3) Community herbal monographs

*... Cuando exista una monografía Europea, adoptada en base a lo establecido en este artículo, ésta, **deberá ser tomada en cuenta** por los Estados Miembros en la evaluación de una solicitud.....*

*... Cuando se establezca una monografía Europea, los titulares de los registros consideraran si es necesario, en consecuencia, modificar sus expedientes de registro. El titular del registro notificará esta variación a las Autoridades competentes de los Estados Miembros concernidos.*

# Impacto de las Monografías Europeas

## Documentación

Dir 2004/24/CE Artículo 16 f 2. Si en la solicitud de registro de un medicamento tradicional de Plantas se hace referencia a **una sustancia, preparación, combinación incluida en la citada Lista comunitaria**, no será necesario presentar la documentación requerida en el Artículo 16c(1)(b)(c) and (d). A éstas solicitudes no les será de aplicación el Artículo 16e(1)© and (d).

### *El solicitante no tendrá que presentar:*

- Información sobre registros o autorizaciones previamente otorgadas.
- Evidencia del uso tradicional.
- Revisión bibliográfica, ni informe de experto para demostrar la seguridad del medicamento.

***Las Autoridades Competentes no podrán rechazar la solicitud alegando:***  
Que el medicamento no es seguro, que existe riesgo.

- Falta de plausibilidad del uso tradicional

# Registro de THMP/MTP en la UE



## *Oportunidades*

***“Simplificación del Registro”***. Al no tener que presentar estudios clínicos y no clínicos (excepcionalmente, estudios adicionales para establecer la seguridad del medicamento).

***“Mayor Simplificación del Registro”***. Al poder utilizar como referencia las monografías europeas adoptadas por el HMPC.

# Impacto de las Monografías Europeas



## *Reconocimiento Mutuo, DCP*

***Directiva 2001/83, Artículo 16d.*** without prejudice to Article 16h(1),  
***Chapter 4 of Title III shall apply by analogy to registrations granted in accordance with Article 16a,***

**siempre que:**

- (a) **Se haya establecido una *monografía comunitaria* de acuerdo al Artículo 16h(3), o**
- (b) **Que el medicamento se base en una sustancia vegetal, preparación vegetal o combinación incluida en la *Lista* a que se refiere el Artículo 16f y se presente con su correspondiente información.**

***Los MTP tienen acceso al Procedimiento de Reconocimiento Mutuo y al descentralizado (DCP).***

# Registro de THMP/MTP en la UE



## *Oportunidades*

*“Posibilidad de Reconocimiento Mutuo y Descentralizado (DCP)”.*

*“Imposibilidad de denegar un Reconocimiento Mutuo y Descentralizado (DCP) por razones de seguridad o de experiencia de uso tradicional, cuando el medicamento consiste en una preparación incluida en la **Lista** europea y en las condiciones establecidas en ésta para”.*

*Antes de la pub. de la directiva era muy difícil tener éxito en caso de RM o DCP y que se tomaran decisiones armonizadas.*

# Registro de THMP/MTP en la UE

## Oportunidades



**“Creación de Novedades”**. La posibilidad de llevar a otros Estados miembros, medicamentos tradicionalmente conocidos en un determinado país europeo.

**“Actualización de fórmulas”**. Oportunidad de simplificación de las antiguas fórmulas, más complicadas.

**“Acceso de determinados productos”** (Ayurvédicos, medicina tradicional china” no usuales en los arsenales terapéuticos de la UE.

**“Registro** de productos aunque no se sustenten en una autorización como medicamento, uso en alimentación. Paso de complementos de la dieta a medicamentos.

# Well Established Use



	Levels of evidence.	HMPC Guidance
	Evidence obtained from:	
Ia	meta-analysis of randomised controlled trials	
Ib	at least one randomised controlled trial	
IIa	at least one well-designed controlled study without randomisation	
IIb	at least one other type of well- designed quasi-experimental study	
III	well-designed non-experimental descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies and case control studies	
IV	Expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities	

**WHO General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicine, WHO/EDM/TRM/2000.1, WHO Geneva, 2000.**

# Well Established Use

## Grading of Recommendations (before 2004/24/EC)

### Grade A: Evidence Ia, Ib

Requires **at least one randomised controlled trial as part of the body of literature of overall good and consistency addressing the specific recommendation.**

### Grade B: Evidence IIa, IIb, III

Requires availability of well-conducted **clinical studies but no randomised clinical trials on the topic of recommendation**

### Grade C: Evidence IV

Requires evidence from **expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities. Indicates absence of directly applicable studies of good quality**

# Well Established Use



**HMPC Guidance** [EMA/HMPC/32116/2005]

## Therapeutic indications

There are no restrictions on the indications for herbal medicinal products with 'well-established medicinal use'. However, the clinical evidence and the documentation required to support the indicated claims should be appropriate to the nature of the indication(s) and to the risks of the substance. The therapeutic alternatives available, the risks of a delayed or insufficient treatment and the risks of the herbal drug preparation have to be taken into account. Products can be for use under medical supervision or for self-medication. The therapeutic indication for an herbal medicinal product with well-established medicinal use should normally be introduced in the following way: "Herbal medicinal product for ....".

# Well Established Use



## HMPC Guidance [EMA/HMPC/32116/2005]

In general, at least one controlled clinical study (clinical trial, post-marketing study, epidemiological study) of good quality is required to substantiate efficacy. In the absence of a controlled clinical trial a case-by-case assessment taking into account possible benefits, risks and types of disease may be acceptable, if clinical experience with the herbal medicinal product is well documented and supportive, conclusive (human) pharmacological data of good quality are available. Evidence of grade C/level IV supported only by pre-clinical data are not sufficient to make the clinical efficacy of a product recognised.



# Level of the indication(s)

## Community herbal monographs

. ***Cassia senna*** L. : “Herbal medicinal product for short-term use in cases of occasional constipation”.  
**Laxatives WEU only.**

. ***Aesculus hippocastanum*** L., semen (horse chestnut seed)

THMP to relieve symptoms of discomfort and heaviness of legs related to minor venous circulatory disturbances.

THMP for relief of signs of bruises, such as local oedema and haematoma.

**WEU:** HMP for **treatment of chronic venous insufficiency**, which is characterised by swollen legs, varicose veins, a feeling of heaviness, pain, tiredness, itching, tension and cramps in the calves.

. ***Hedera helix*** L: “THMP used as an expectorant in cough associated with cold”

**WEU:** “ HMP used as an expectorant in case of productive cough”.

# Level of the indication(s)

## Community herbal monographs

- . ***Cucurbita pepo L.*** “THMP for the relief of lower urinary tract symptoms related to **BPH** after other serious conditions have been excluded.”
- . ***Arctostaphylos uva-ursi (L.) Spreng***, folium: “THMP used for treatment of early symptoms of **mild urinary tract infections** such as burning sensation during urination and/or frequent urination.”
- . ***Valeriana officinalis L.*** THMP used for the temporary relief of symptoms of mild **anxiety** and to aid sleep, based on traditional use only
- . ***Leonurus cardiaca L.***, herba: THMP used to relieve symptoms of nervous tension, and used to relieve symptoms of nervous cardiac complaints such as palpitations, **after serious conditions have been excluded by a medical doctor.**
- . ***Arctium lappa L.***, radix THMP used to increase the amount of urine to achieve flushing of the urinary tract as an adjuvant in minor urinary tract complaints.  
THMP used in temporary loss of appetite. THMP used in treatment of seborrhoeic skin conditions.

# *Level of the indication(s)*



## *Community herbal monographs*

. *Melilotus officinalis* (L.) Lam., herba (melilot)

Oral use: THMP to relieve symptoms of discomfort and heaviness of legs related to minor venous circulatory disturbances.

### Cutaneous use:

THMP to relieve symptoms of discomfort and heaviness of legs related to minor venous circulatory disturbances.

THMP for symptomatic treatment of bruises and sprains.

### Cutaneous use of Emplastrum Meliloti

THMP used for symptomatic treatment of insect bites.

# Level of the indication(s)

## Community herbal monographs

### . *Vitis vinifera* L:

**WEU:** “HMP for treatment of **chronic venous insufficiency**, which is characterised by swollen legs, varicose veins, a feeling of heaviness, pain, tiredness, itching, tension and cramps in the calves”.

### Traditional use:

“Traditional herbal medicinal product to relieve symptoms of discomfort and heaviness of legs related to **minor venous circulatory disturbances**”.

“Traditional herbal medicinal product for symptomatic relief of itching and burning associated with **haemorrhoids**”.

“Traditional herbal medicinal product for symptomatic treatment of **cutaneous capillary fragility**”.

# *Level of the indication(s)*



## *Community herbal monographs*

. *Curcuma longa* L., rhizoma (turmeric root)

**Traditional use:** “THMP used for the symptomatic relief of dyspepsia”.

Indication in retailer shops: arthritis, muscle pain, headache.

Swedish case of Fortodol sold as a dietary supplement, caused liver toxicity.

It was an adulteration/falsification: Nimesulide was found in many packages.

# *Level of the indication(s)*

## *Community herbal monographs*

### . *Achillea Millefolium* L. herba, yarrow herb

THMP used in temporary loss of appetite.

THMP for symptomatic treatment of mild, spasmodic gastro-intestinal complaints including bloating and flatulence.

THMP for symptomatic treatment of **minor spasms associated with menstrual periods.**

THMP for treatment of small superficial wounds.

# Level of the indication(s)

## MHRA



- ***Silybum marianum (L) Gaertner***: “To relieve the symptoms associated with occasional over indulgence of food and drink, such as indigestion and upset stomach, based on tradition only”
- ***Vitex agnus castus L***: “To help to relieve **premenstrual symptoms** such as irritability, mood swings, breast tenderness, bloating and menstrual cramps, based on tradition only”.
- ***Hypericum perforatum L***: “To relieve symptoms of slightly low mood and **mild anxiety**, based on tradition only”.
- **St John´s wort & Black cohosh**: “To relieve symptoms of the menopause , including hot flushes, night sweats, slightly low mood and mild anxiety, based on tradition only”.
- ***Serenoa Repens* fruits**: “To help to relieve the symptoms of urinary tract discomfort in men who have been told that they have an enlarged prostate (**benign prostatic hypertrophy. BPH**)
- ***Ginkgo biloba***: “To relieve symptoms of **Raynaud´s syndrome** and tinnitus”
- ***Aesculus hippocastanum L.*, semen** “for the relief of symptoms associated with **chronic venous insufficiency and varicose veins**, such as tired heavy legs, pain, cramps and swelling, based on traditional use only.

# Guías HMPC para (T)HMP



- **Annex 1 to Directive 2001/83/EC →CTD**
- **(Herbal)NTA is published in the following volumes:**
  - ✦ **Volume 2A dealing with procedures for marketing authorisation.**
  - ✦ **Volume 2B dealing with the presentation and format of the application dossier**
  - ✦ **Volume 2C dealing with regulatory guidelines.**

**Las actualizaciones de estos documentos se pueden encontrar en Eudralex, en la página web de la Comisión Europea:**

**<http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev2.htm>**

# Guías HMPC para (T)HMP



- Guideline on the use of CTD format in the preparation of a registration application for THMP, Guidance on modules 2 and 3 also for HMP. (EMA/HMPC/71049/2007)
- Guideline on the Non-Clinical documentation for HMP in applications for marketing authorisation (bibliographical and mixed applications) and for simplified registration (EMA/HMPC/32116/2005)
- Guideline on the Non-Clinical documentation for mixed marketing authorisation applications (CPMP/SWP/799/95)

# Guías HMPC para (T)HMP



## GENOTOXICITY

- Guideline on the assessment of Genotoxicity of herbal substances/preparations (EMEA/HMPC/107079/2007)
- Guideline on Selection of test materials for genotoxicity testing for (T)HMP (EMEA/HMPC/67644/2009)
- Guideline on the limits of Genotoxic impurities (CPMP/SWP/5199/02; EMEA/CHMP/QWP/251344/2006)
- Note for guidance on genotoxicity: a standard battery for genotoxicity testing of pharmaceuticals (CPMP/ICH/174/95)
- Note for guidance on genotoxicity: guidance on specific aspects of regulatory genotoxicity tests for pharmaceuticals (CPMP/ICH/141/95)

# Guías HMPC para (T)HMP



- OECD (1997). Guidelines for the testing of chemicals n<sup>o</sup> 471: Bacterial reverse mutation test (The Ames test)
- OECD (1997). Guidelines for the testing of chemicals n<sup>o</sup> 474: Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test (In vivo micronucleus test).  
2nd version guideline n<sup>o</sup> 487.
- OECD (1997). Guidelines for the testing of chemicals n<sup>o</sup> 476: In vitro Mammalian Cell Gene mutation Test (The mouse lymphoma cell assay).
- European Commission, Scientific Committee on Food (SCF) Opinion on the Scientific Committee on a request from EFSA related to harmonized approach for risk assessment of substances which are both genotoxic and carcinogenic (Request N<sup>o</sup> EFSA –Q-2004-020)

# Guías HMPC para (T)HMP



- Guidance on a New Therapeutic Indication for a well established substance (EC . November 2007)
- Guideline on the Clinical assessment of Fixed Combinations of herbal substances / herbal preparations draft (EMA/HMPC/166326/2005)
- Reflection paper on the necessity of initiatives to stimulate the conduct of clinical studies with herbal medicinal products in the paediatric population (EMA/HMPC/833398/2009)
- Reflection paper on Ethanol content in (T)HMP used in children (EMA/HMPC/85114/2008)
- Reflection paper on the risks associated with furocoumarins contained in preparations of *angelica archangelica l.* (EMA/HMPC/317913/2006)

# Guías HMPC para (T)HMP



- Reflection paper on the **Adaptogenic Concept** (EMA/HMPC/102655/2007)
- Guideline on **declaration** of herbal substances and herbal preparations in (T)HMP.  
(EMA/HMPC/CHMP/CVMP/287539/2005 Rev.1)
- Guideline on the **assessment of clinical safety and efficacy** in the preparation of community herbal monographs for well-established and of community herbal monographs / entries to the community list for traditional herbal medicinal products / substances / preparations (EMA/HMPC/104613/2005)
- Regulatory **Q&A** on HMP (EMA/HMPC/345132/2010)
- Public Statement on the interpretation of the term '**external use**' for use in the field of THMP (EMA/HMPC/31897/2006)

# Guías HMPC para (T)HMP



- Public Statement on the use of HMPcontaining **estragole** (EMA/HMPC/137212/2005)
- PS on the use of HMPcontaining **thujone** (EMA/HMPC/732886/2010)
- PS the use of HMPcontaining **pulegone and menthofuran** (EMA/HMPC/732886/2010)
- PS on the use of HMPcontaining **methyleugenol** (EMA/HMPC/138363/2005)
- PS on the use of HMPcontaining **asarone** (EMA/HMPC/139215/2005)
- PS on the allergenic potency of HMPcontaining **soya or peanut protein** (EMA/HMPC/138139/2005).
- Final Public Statement on **Chamomille** containHMP (EMA/HMPWP/345/03)
- Final PS on **capsicum/capsaicin** containing HMP (EMA/HMPWP/340/03)
- PS on the risks associated with the use of HMPcontaining **Aristolochia** species (EMA/HMPC/138381/2005)
- **Cimicifuga**

# NtA. Guidance



## **GUIDELINE ON THE USE OF CTD FORMAT IN THE PREPARATION OF A REGISTRATION APPLICATION FOR THMP**

(Guidance on modules 2.3 and 3 as described in this guideline are also applicable to Herbal Medicinal Product Applications for Marketing Authorisation.)

EMA/HMPC/71049/2007

## **NTA GUIDELINE ON SmPC Sept.2009**

## **GUIDELINE ON THE READABILITY OF THE LABELLING AND PACKAGE LEAFLET OF MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE Revision 1, 12**

**January 2009**

## **GUIDELINE ON THE ENVIRONMENTAL RISK ASSESSMENT OF MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE**

**(EMA/CHMP/SWP/4447/00)**

# Dir 2004/24/CE



- *Implementacion a la normativa nacional*, **antes de Abril de 2005** (nosotros en el RD 1345/2007)
- *Plazo de adecuación y disposiciones transitorias*, **antes del 30 de abril de 2011.**



## OM 03/10/73: REGISTRO ESPECIAL PREPARADOS DE ESPECIES VEGETALES MEDICINALES

**Los preparados constituidos exclusivamente por una o varias especies vegetales medicinales o sus partes enteras, trociscos o polvos, habrán de ser inscritos en un Registro Especial.**

*No serán incluidos en el anterior registro especial:*

- a) Los preparados que contengan una sola especie vegetal medicinal o sus partes de uso inmediato que se indican en el anexo y lo indiquen así claramente en el envase exterior del producto
- b) Los preparados para su uso inmediato a base de extractos, tinturas, destilados, cocimientos u otras preparaciones galénicas, obtenidas de especies vegetales medicinales, en cuyo caso tendrán la consideración de medicamentos a todos los efectos.

**DEROGADA**



# Disposición transitoria 7ª RD 1345/2007

1. Los medicamentos tradicionales a base de plantas que actualmente se comercializan al amparo de la OM 3/10/73, por la que se establece el registro especial para los preparados de especies vegetales medicinales, podrán adecuarse a las previsiones de este real decreto, **antes del 30 de abril de 2011.**

Finalizado el periodo de adecuación, todas las autorizaciones concedidas o **registros practicados conforme a la citada Orden quedarán sin efecto**, quedando prohibida la comercialización como medicamentos, sin perjuicio de que las plantas tradicionalmente consideradas como medicinales cualquiera que sea su forma de presentación **siempre que no tengan la consideración de medicamento y se ofrezcan sin referencia a propiedades terapéuticas, diagnósticas o preventivas, puedan venderse libremente**, en los términos del artículo 51.2 y 3 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios

# Circular Informativa de la AEMPS



El documento de preguntas y respuestas publicado por la Comisión Europea sobre Medicamentos Tradicionales a base de Plantas “**Q&A: Registration of Traditional Herbal Medicinal Products**”

[http://ec.europa.eu/dgs/health\\_consumer/docs/traditional\\_herbal\\_medicinal\\_products\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/dgs/health_consumer/docs/traditional_herbal_medicinal_products_en.pdf)

# Nota Informativa de la AEMPS

NI Ref: MUH 6/2011 publicada 3/mayo/2011

***“Regulación de los medicamentos tradicionales a base de plantas: finalización del plazo de adecuación de los productos del registro especial de plantas medicinales”***

***Las autorizaciones de los productos del registro especial de plantas medicinales, hasta ahora comercializados al amparo de la Orden Ministerial de 3 de octubre de 1973,1 han quedado sin efecto desde el pasado 30 de abril.***

<http://www.aemps.es/>

# Nota Informativa de la AEMPS



- Informa de la finalización del periodo transitorio para la adecuación a MTPs de los productos del registro especial PM,***
- informa sobre las solicitudes de adecuación recibidas y resueltas por la AEMPS.***

***Cualquier producto comercializado como medicamento ha de cumplir con los requisitos de calidad, seguridad y eficacia exigibles que habrán sido demostrados de acuerdo a sus peculiaridades.***

***Para mayor información en lo relativo a la comercialización de preparados de plantas medicinales que no se clasifiquen como medicamentos deberán dirigirse a las Autoridades competentes en materia de Alimentación.***



# Notas Informativas de la Comisión Europea



## **¿Qué representa la fecha del 30 de abril de 2011 para los fabricantes de medicamentos tradicionales a base de plantas?**

La Directiva fue adoptada por el Parlamento Europeo y el Consejo el 31 de marzo de 2004. Se contempla en ella un período transitorio excepcionalmente largo, de siete años, para el registro de medicamentos tradicionales que ya se encontraban en el mercado cuando entró en vigor. Este período transitorio finaliza el 30 de abril de 2011.

***Los medicamentos tradicionales a base de plantas que se comercializaban legalmente antes del 30 de abril de 2004 podían seguir comercializándose hasta el final del período transitorio.***

***Así pues, los solicitantes han tenido siete años para proceder al registro.***

***Son los interesados quienes tienen que presentar una solicitud a las autoridades competentes de los Estados miembros en los que desean comercializar su medicamento, a tiempo para su registro antes de que finalice el período transitorio.***

**MEMO/11/71.** Bruselas, 4 de febrero de 2011

[http://ec.europa.eu/health/human-use/herbal-medicines/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/human-use/herbal-medicines/index_en.htm)

# Notas Informativas de la Comisión Europea



**¿Impone la Directiva nuevas exigencias para la comercialización de medicamentos tradicionales a base de plantas? ¿Serán estas exigencias demasiado gravosas para las PYME, y se reducirá el acceso a medicamentos chinos y ayurvédicos?**

Hasta 2004, los medicamentos a base de plantas estaban sometidos a las mismas exigencias que los demás. La Directiva modifica esas exigencias y establece un **procedimiento de registro simplificado a fin de facilitar la comercialización de medicamentos tradicionales a base de plantas para todas las empresas, incluidas las pequeñas y medianas (PYME).**

El procedimiento simplificado permite el registro de medicamentos tradicionales a base de plantas, incluidos los medicamentos chinos, ayurvédicos o de otras tradiciones, sin exigir pruebas y ensayos de su seguridad o eficacia, que el solicitante está normalmente obligado a presentar. En su lugar, para el registro de los medicamentos tradicionales a base de plantas, ***el solicitante debe simplemente aportar pruebas suficientes del uso medicinal del producto durante un período mínimo de treinta años, de ellos al menos quince en la Unión Europea.***

Este procedimiento es menos gravoso que el de la autorización de comercialización ordinaria, lo que facilita el acceso de estos medicamentos al mercado de la UE. Por consecuencia, ***no limita el acceso de los medicamentos chinos o ayurvédicos, ni los de empresas de menos capacidad financiera.***

# Notas Informativas de la Comisión Europea

MEMO/11/71. Bruselas, 4/02/2011

[http://ec.europa.eu/health/human-use/herbal-medicines/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/human-use/herbal-medicines/index_en.htm)

**Tras el 30 de abril de 2011, ¿podrán seguir en el mercado los productos a base de plantas como alimentos o complementos alimenticios?**

Las sustancias a base de plantas pueden utilizarse para fabricar medicamentos o alimentos.

Un producto a base de plantas se considerará medicamento cuando se alegue de él que posee propiedades para tratar o prevenir enfermedades humanas o cuando tenga acción farmacológica, inmunológica o metabólica. Es competencia y responsabilidad de las autoridades nacionales decidir, en cada caso, si un producto a base de plantas cumple la definición de medicamento.

***Si un medicamento a base de plantas no está registrado o autorizado a fecha de 1 de mayo de 2011, no puede estar en el mercado de la UE.***

Dicho esto, los productos a base de plantas pueden clasificarse como alimentos, y comercializarse como tal, siempre que no cumplan la definición de medicamento y que se ajusten a la legislación alimentaria aplicable. En particular, los productos a base de plantas comercializados en forma de complementos alimenticios tienen que cumplir la [Directiva 2002/46/CE](#), sobre complementos alimenticios, y el [Reglamento \(CE\) nº 1924/2006](#), sobre las declaraciones nutricionales y de propiedades saludables en los alimentos.

# Notas Informativas de la Comisión Europea



**A partir del 30 de abril de 2011, ¿quedarán prohibidas en la Unión Europea las terapias alternativas, o las plantas y libros sobre plantas?**

No. La Directiva 2004/24/CE regula los medicamentos tradicionales a base de plantas mediante un procedimiento de registro simplificado y sencillo. No se aplica a las terapias alternativas, por lo cual no prohíbe específicamente ninguna sustancia, planta, libro (manual), ni terapeuta.

MEMO/11/71. Bruselas, 4/02/2011

[http://ec.europa.eu/health/human-use/herbal-medicines/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/human-use/herbal-medicines/index_en.htm)

# Notas Informativas de la Comisión Europea

IP/11/510. Bruselas, 29 de abril de 2011

## Medicamentos tradicionales a base de plantas: más seguridad de los productos comercializados en la UE

*A partir de mañana, los ciudadanos de la UE pueden tener la seguridad de que los medicamentos tradicionales a base de plantas que adquieren en la UE son inocuos y eficaces.*

*La Directiva 2004/24/CE sobre los medicamentos tradicionales a base de plantas contempla un período transitorio de siete años, lo que significa que solo los medicamentos registrados o autorizados pueden permanecer en el mercado de la UE a partir del 1 de mayo de 2011.*

*La Directiva introduce para estos medicamentos, por respeto a la larga tradición de su uso, un procedimiento de registro más sencillo que el de otros medicamentos, al tiempo que mantiene las garantías necesarias de calidad, inocuidad y eficacia.*

# Notas Informativas de la Comisión Europea

IP/11/510. Bruselas, 29 de abril de 2011

## Medicamentos tradicionales a base de plantas: más seguridad de los productos comercializados en la UE

*Así pues, los solicitantes han tenido siete años para presentar una solicitud a las autoridades competentes de los Estados miembros en los que desean comercializar su medicamento.*

*Si un medicamento a base de plantas no está registrado o autorizado a fecha de 30 de abril de 2011, no puede estar en el mercado de la UE a partir del 1 de mayo de 2011.*

*Después de esta fecha, los fabricantes de medicamentos tradicionales a base de plantas pueden seguir solicitando el registro mediante el procedimiento simplificado.*

[http://ec.europa.eu/health/human-use/herbal-medicines/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/human-use/herbal-medicines/index_en.htm)

# Notas Informativas de la Comisión Europea



El documento de preguntas y respuestas sobre el Real Decreto 1345/2007, publicado por la AEMPS el 24 de julio de 2008

[http://www.aemps.es/actividad/legislacion/espana/FAQ\\_r\\_d1345-julio08.htm](http://www.aemps.es/actividad/legislacion/espana/FAQ_r_d1345-julio08.htm)

**Muchas gracias**

