

**10 /07/2008**

## **INSTRUCCIONES PARA CUMPLIMENTAR EL EXPEDIENTE DE SOLICITUD DE REGISTRO DE UN MEDICAMENTO TRADICIONAL A BASE DE PLANTAS**

El expediente se deberá elaborar de acuerdo a lo establecido en el 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 y otra normativa complementaria.

Los datos y la documentación que han de acompañar a toda solicitud de comercialización con arreglo a la Sección 1ª del Capítulo II del Real Decreto 1345/2007, se prepararán teniendo en cuenta los requisitos que se exponen en el *Anexo I* de estas instrucciones, siguiendo las orientaciones publicadas por la Comisión Europea en las Normas dictadas sobre medicamentos de la Unión Europea, Volumen 2B de la Nota explicativa para los solicitantes, teniendo en cuenta las características de los medicamentos tradicionales a base de plantas.

En la preparación de la documentación de registro se tendrán en consideración las recomendaciones científicas recogidas en el volumen 2C de la citada Nota explicativa para los solicitantes y las de la Agencia Europea del Medicamento, con especial consideración de las realizadas por el Comité de Medicamentos Plantas (HMPC) (*ver Anexo II*). Asimismo, se seguirán las recomendaciones que les sean de aplicación de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Para los productos inscritos en el Registro Especial de preparados a base de Plantas Medicinales que actualmente se comercializan al amparo de la Orden Ministerial de 3 de octubre de 1973 y que respetando los plazos establecidos en la disposición transitoria séptima del Real Decreto 1345/2007 presenten solicitud de registro para su adecuación como Medicamento Tradicional a base Plantas, además de lo previsto anteriormente seguirán las recomendaciones recogidas en el *Anexo III* de este documento informativo.

CORREO ELECTRÓNICO

smhaem@agemed.es

P. EMPRESARIAL LAS MERCEDES  
C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8  
28022 MADRID  
TEL: 91 822 50 73  
FAX: 91 822 51 61

## ANEXO I.

### Formato CTD para Medicamentos Tradicionales a base de Plantas.

#### 1. Módulo 1: Información administrativa

1.0. escrito de presentación	De aplicación.
1.1. Índice de contenidos	De aplicación. Índice de la documentación presentada en los módulos 1-5
1.2. Formulario de solicitud	De aplicación. <ul style="list-style-type: none"><li>- El medicamento para el que se presenta la solicitud deberá identificarse mediante su nombre y el nombre de la(s) sustancia(s) activa(s), junto con su forma farmacéutica, vía de administración, dosificación y presentación final, incluido el envase.</li><li>- Deberá hacerse constar el nombre y dirección del solicitante, así como el nombre y la dirección de los fabricantes y los lugares donde se realizan las distintas fases de fabricación (incluido el fabricante del producto acabado y el fabricante o fabricantes de las sustancias activas) y, cuando proceda, el nombre y dirección del importador.</li><li>- composición cualitativa y cuantitativa de todos los componentes del medicamento (incluidos los excipientes de las preparaciones vegetales (extractos))</li><li>- Deberán adjuntarse con los datos administrativos los dictámenes científicos obtenidos para el medicamento en otros Estados miembros, las copias de la autorización de fabricación que se define en el artículo 18 del Real Decreto 1564/1992, junto con una lista de países en los que se ha presentado la solicitud.</li><li>- Copias de los resúmenes de características del producto aprobadas por los Estados miembros</li><li>- Se identificará el tipo de solicitud y el fundamento jurídico de la misma: Registro de medicamentos tradicionales a base de plantas (Sección 4ª del Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre) e indicarán, en su caso, las muestras que facilita.</li><li>- Documento acreditativo del pago de la tasa correspondiente.</li><li>- Certificado que acredite que el solicitante y el titular del registro están constituidos como Laboratorios Farmacéuticos y ubicados en la Unión Europea.</li></ul>
1.3. Información sobre el producto, Ficha técnica, etiquetado y prospecto.	De aplicación.

<p>1.3.1. Resumen de las características del producto.</p>	<p>De aplicación. Se propondrá una ficha técnica o resumen de las características del producto con arreglo al anexo II, Real Decreto 1345/2007. La información de las propiedades farmacológicas (apartado 5) en la ficha técnica, no es obligatoria según lo establecido en el art. 52, Real Decreto 1345/2007, no obstante si se dispone de esta documentación se podrá incluir con el fin de completar la información del medicamento.</p>
<p>1.3.2. Etiquetado y prospecto</p>	<p>De aplicación. Se deberá facilitar el texto propuesto para el etiquetado del acondicionamiento primario, el embalaje exterior y del prospecto. Todos ellos deberán ajustarse al Capítulo III y anexos III, IV y V, del Real Decreto 1345/2007.</p>
<p>1.3.3. Maquetas y muestras</p>	<p>De aplicación. El solicitante deberá facilitar muestras y/o maquetas del acondicionamiento primario y del embalaje exterior, las etiquetas y los prospectos del medicamento correspondiente.</p>
<p>1.3.4. Prueba de legibilidad</p>	<p>De aplicación. Presentarán los resultados de las consultas realizadas con los grupos de pacientes diana o de usuarios para garantizar la legibilidad, claridad y facilidad de comprensión del prospecto y favorecer el uso correcto del medicamento.  [En el caso de nuevas solicitudes de registro, la presentación de la prueba de legibilidad podrá realizarse una vez aprobado el texto definitivo del prospecto]</p>
<p>1.3.5. Resúmenes de las características del producto ya aprobados en los Estados miembros</p>	<p>De aplicación. Se adjuntarán copias de todas fichas técnicas del producto con arreglo al artículo 6 del Real Decreto 1345/2007 y la lista de países en los que se ha presentado solicitud.</p>
<p>1.3.6. Braille</p>	<p>De aplicación. Como mínimo, deberá indicarse el nombre del medicamento en alfabeto Braille en el embalaje exterior o, en su ausencia, en el acondicionamiento primario, teniendo en cuenta las particularidades de cada medicamento.</p>

1.4. Información acerca de los expertos	<p>De aplicación.</p> <p>Se presentará una declaración firmada por los expertos, junto con una síntesis de sus datos académicos, su formación y su experiencia laboral. Los expertos deberán poseer la cualificación técnica o profesional adecuada. Deberá declararse la relación profesional entre el experto y el solicitante.</p> <p>[Los expertos deberán facilitar informes críticos detallados sobre los documentos y los datos que constituyen el expediente de autorización de comercialización. Deberán abordar los puntos decisivos relacionados con la calidad, la evidencia del uso (farmacológico) tradicional y de la seguridad del medicamento]</p>
1.4.1 Experto de la información de Calidad	De aplicación. (Deberá ser firmado por el experto responsable de la información incluida en el módulo 2.3)
1.4.2 Experto de la información de la parte no-clínica	De aplicación. (Deberá ser firmado por el experto responsable de la información incluida en el módulo 2.4)
1.4.3 Experto de la información de la parte clínica	De aplicación. (Deberá ser firmado por el experto responsable de la información incluida en el módulo 2.5)
1.5. Requisitos especiales para las solicitudes de registro de Medicamento Tradicional a base de Plantas.	<p>De aplicación.</p> <p>Incluirán una breve explicación con las razones por las que se considera que el producto cumple los requisitos establecidos en el art. 51 del Real Decreto 1345/2007, para ser registrado como medicamento tradicional a base de plantas, incidiendo especialmente en la evidencia del uso tradicional.</p>
1.6. Evaluación del riesgo para el medio ambiente.	Salvo razón conocida de riesgo, no será necesario incluir esta información para los medicamentos a base de plantas, tal como se recoge en las recomendaciones de la Agencia Europea de Medicamentos: “Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use” (EMA/CHMP/SWP/4447/00).
1.8. Información sobre farmacovigilancia	Se propondrá un responsable de farmacovigilancia para la comunicación de los efectos adversos que pudiera ocasionar el medicamento y otros aspectos relacionados.
1.9. Información relativa a ensayos clínicos.	No es de aplicación.

## 2. Módulo 2: Resúmenes del Documento Técnico Común

2.1. Índice de contenidos	De aplicación. Índice de la documentación presentada en los módulos 2-5
2.2. Introducción	<p>De aplicación.</p> <p>El objeto del presente módulo es abordar los puntos decisivos relacionados con la calidad (datos químicos, farmacéuticos y biológicos), la evidencia del uso tradicional y la seguridad del medicamento. Así como de la información no-clínica y clínica cuando se haya presentado en los módulos 4 y 5 del expediente de solicitud de registro.</p> <p>En caso de asociación de sustancias vegetales, preparados vegetales o combinaciones de ambos, se incluirá información sobre el uso tradicional de la combinación, en particular que el producto demuestre no ser nocivo en las condiciones de uso y que la acción farmacológica o eficacia se deduzcan del uso y experiencia de larga tradición. Si las sustancias activas individuales no fueran suficientemente conocidas, la información se referirá también a éstas.</p> <p>Cuando en la composición del medicamento tradicional a base de plantas se incluyan minerales o vitaminas, aunque su presencia tenga carácter secundario con respecto a las sustancias activas vegetales, deberán ser tratados como componentes activos al efecto de la demostración de la calidad y seguridad de los mismos.</p> <p>[Un <i>producto equivalente</i>, para los efectos del art. 52 (f), Real Decreto 1345/2007, se caracteriza por contener las mismas sustancias activas, independientemente de los excipientes utilizados, tener la misma o similar finalidad, poseer una posología o dosis equivalente y la misma o similar vía de administración que los del medicamento objeto de la solicitud]</p>
<p>2.3. Resumen global de la calidad</p> <p>2.3.S. Resumen de la calidad de la sustancia vegetal</p> <p>2.3.P. Resumen de la calidad del producto final</p> <p>2.3.A Apéndices del resumen global de la calidad</p> <p>2.3.R. Información Regional.</p>	<p>El experto deberá facilitar resumen crítico detallado de sus comprobaciones de los documentos y datos que constituyen el módulo 3, y deberá hacer hincapié en los parámetros críticos y cuestiones fundamentales en relación con aspectos de calidad, así como en la justificación de los casos en los que no se sigan las directrices pertinentes.</p> <p>Presentará un informe tanto sobre el producto final, como de las sustancias vegetales o las preparaciones de éstas que formen parte de la composición, así como de otros componentes utilizados en la elaboración del medicamento, dedicando especial atención a las características específicas de los medicamentos elaborados a base de plantas.</p>

	<p>El resumen global de la calidad deberá sintetizar la información sobre contaminación microbiológica, pesticidas, fumigantes, metales pesados, contaminación por radioactividad ...etc.</p>
2.4. Visión general de la parte no-clínica.	<p>Se presentará un informe de experto acompañado de una revisión bibliográfica sobre la seguridad del medicamento. Asimismo, el experto deberá evaluar la información adicional, que se presente a petición de la Agencia. [La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá solicitar información adicional para la demostración de la seguridad del medicamento (art. 52 (g) del Real Decreto 1345/2007)]</p> <p>Si se dispone de documentación no-clínica del medicamento en animales/ <i>in vitro</i>, el experto presentará una valoración integrada y crítica de la misma, con inclusión de la discusión y justificación de la estrategia de ensayo y de la desviación respecto a las directrices pertinentes, teniendo en cuenta, si se trata de información bibliográfica, la similitud entre el producto estudiado y el medicamento para el que se solicita el registro en las condiciones de uso propuestas.</p> <p>Al final del Módulo 2.4 se incluirá un listado de las referencias bibliográficas citadas en el informe del experto.</p> <p>Deberá realizarse una evaluación específica de la seguridad de todo nuevo excipiente.</p> <p>[Aquellos medicamentos que se vayan a utilizar sobre la piel y mucosas externas deberán justificar su tolerancia local, aún en el caso de estar incluidos en la Lista Europea]</p>
2.5. Visión general de la parte clínica.	<p>Se presentarán las referencias bibliográficas o informe de experto en los que se demuestre que el medicamento en cuestión o un <i>producto equivalente</i>, cumple las condiciones establecidas en el art. 51.1 del Real Decreto 1345/2007 y especialmente que ha tenido un uso farmacológico durante un periodo mínimo de treinta años con anterioridad a la fecha de solicitud, de los que, al menos durante quince, se haya utilizado en la Unión Europea o que el medicamento haya obtenido un dictamen del Comité de Medicamentos de Plantas de la Agencia Europea de Medicamentos, en el que le considera susceptible de ser registrado como medicamento tradicional a base de plantas.</p> <p>Se deberá evaluar si la eficacia o acciones farmacológicas y la seguridad, en las condiciones de uso solicitadas, pueden considerarse adecuadas a un medicamento destinado al uso sin</p>

	<p>control del médico a efectos de diagnóstico, prescripción o seguimiento del tratamiento. Las conclusiones relativas a la eficacia y a la seguridad deberán justificar la dosis propuesta y las indicaciones.</p> <p>Asimismo, el experto deberá evaluar la información adicional, que se presente a petición de la Agencia. [La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá solicitar información adicional para la demostración de la seguridad del medicamento (art. 52 (g) del Real Decreto 1345/2007)]</p>
<p>2.6. Resumen no-clínico 2.6.1 Introducción 2.6.2 Resumen escrito de farmacología 2.6.3 Resumen tabulado de farmacología 2.6.4 Resumen escrito de farmacocinética 2.6.5 Resumen tabulado de farmacocinética 2.6.6 Resumen escrito de toxicología 2.6.7 Resumen tabulado de toxicología</p>	<p>Cuando se disponga de información o estudios (farmacología, farmacocinética y toxicología realizados <i>in vitro</i> o en animales) sobre la seguridad del medicamento, se presentarán resumidos y tabulados en este apartado. Asimismo, se resumirá la información adicional presentada a petición de la Agencia.</p> <p>No será necesario presentar resúmenes tabulados de sustancias muy bien conocidas y experimentadas, pero justificarán las razones de su omisión.</p>
<p>2.7. Resúmenes clínicos 2.7.1. Resumen de los estudios biofarmacéuticos y los métodos analíticos relacionados 2.7.2. Resumen de los estudios clínicos de farmacología 2.7.3. Resumen sobre eficacia clínica. 2.7.4. Resumen sobre seguridad clínica. 2.7.5. Referencias 2.7.6. Sinopsis de cada estudio.</p>	<p>Cuando se disponga de información clínica relativa al medicamento se presentará resumida y tabulada en este apartado. Asimismo, se resumirá la información adicional presentada a petición de la Agencia.</p> <p>No será necesario presentar resúmenes tabulados de sustancias muy bien conocidas y experimentadas, pero justificarán las razones de su omisión</p>

### **3. Módulo 3: Información química, farmacéutica y biológica para medicamentos a base de plantas**

Para la preparación de la documentación del módulo 3 se tendrá en cuenta:

1. A efectos de la preparación de la documentación que acompaña a la solicitud de registro de un medicamento tradicional a base de plantas se comunica que el término «sustancias vegetales y preparados vegetales» se considerará equivalente al término «herbal drugs and herbal drug preparations», tal y como aparece definido en la Farmacopea Europea.
2. En relación con el (los) principio(s) activo(s) y el producto terminado, en los datos químicos, farmacéuticos y biológicos que se faciliten deberán incluir, toda la información pertinente acerca del desarrollo, el proceso de fabricación, la caracterización y propiedades, operaciones y requisitos de control de calidad, estabilidad, así como una descripción de la composición y presentación del producto terminado.
3. Se presentarán dos conjuntos principales de datos, respectivamente relacionados con el (los) principio(s) activo(s) (sustancias vegetales y preparados vegetales) y con el producto terminado.
4. Este módulo deberá, además, proporcionar información detallada sobre los materiales de partida y materias primas utilizados durante las operaciones de fabricación del principio(s) activo(s), y los excipientes incorporados en la formulación del producto terminado.
5. Todos los procedimientos y métodos utilizados para la fabricación y control del principio activo y el producto terminado deberán describirse de manera suficientemente pormenorizada para que puedan reproducirse en los ensayos realizados a petición de la autoridad competente. Todos los ensayos estarán en consonancia con el estado actual del progreso científico y deberán estar validados. Se proporcionarán los resultados de los estudios de validación. En el caso de los procedimientos de ensayo incluidos en la Farmacopea Europea, esta descripción deberá sustituirse por la referencia correspondiente a la(s) monografía(s) y capítulo(s) general(es).
6. Las monografías de la Real Farmacopea Española y de la Farmacopea Europea deberán ser aplicables a todas las sustancias, preparados y formas farmacéuticas que figuren en ellas. No obstante, cuando un material de la Farmacopea Europea o de la farmacopea de un Estado miembro haya sido preparado mediante un método susceptible de dejar impurezas no controladas en la monografía de la farmacopea, se deberán declarar dichas impurezas y sus límites máximos de tolerancia y deberá describirse un procedimiento de ensayo adecuado. En aquellos casos en que una especificación que figure en una monografía de la Farmacopea Europea o en la farmacopea de un Estado miembro pueda resultar insuficiente para garantizar la calidad de la sustancia, las autoridades competentes podrán solicitar al titular de la autorización de comercialización especificaciones más adecuadas. Las autoridades competentes deberán informar a las autoridades responsables de la farmacopea de que se trate. El titular de la autorización de comercialización proporcionará a las autoridades responsables de dicha farmacopea los detalles de la presunta insuficiencia y las especificaciones adicionales aplicadas. En el caso de los procedimientos analíticos incluidos en la Farmacopea Europea, podrá

sustituirse tal descripción en cada apartado pertinente por la referencia pormenorizada que proceda a la(s) monografía(s) y capítulo(s) general(es).

7. En caso de que los materiales de partida, materias primas, principio(s) activo(s) o excipiente(s) no estén descritos en la Farmacopea Europea ni en la farmacopea de un Estado miembro, podrá aceptarse el cumplimiento con la monografía de la farmacopea de un tercer país. En estos casos, el solicitante presentará una copia de la monografía, acompañada por la validación de los procedimientos analíticos contenidos en la monografía y por una traducción, cuando proceda.

8. En caso de que el principio activo y/o material de partida, materia prima o los excipientes sean objeto de una monografía de la Farmacopea Europea, el solicitante podrá hacer referencia a un certificado de idoneidad, que, cuando haya sido expedido por la Dirección Europea para la Calidad del Medicamento (EDQM), se presentará en el apartado que corresponda del presente Módulo. Se considerará que dichos certificados de idoneidad de la monografía de la Farmacopea Europea sustituyen los datos pertinentes de los apartados correspondientes descritos en este módulo. El fabricante garantizará por escrito al solicitante que el proceso de fabricación no se ha modificado desde la concesión del certificado de idoneidad por parte de la Dirección Europea para la Calidad del Medicamento.

9. Para un principio activo bien definido, su fabricante o el solicitante podrán disponer que:

- a) la descripción del proceso de fabricación,
- b) el control de calidad durante la fabricación, y
- c) la validación del proceso se faciliten en un documento separado (parte cerrada) dirigido directamente a las autoridades competentes por el fabricante del principio activo, en calidad de archivo maestro del principio activo. En este caso, sin embargo, el fabricante deberá proporcionar al solicitante todos los datos que puedan resultar necesarios para que éste asuma la responsabilidad del medicamento. El fabricante deberá comprometerse por escrito frente al solicitante a garantizar la homogeneidad de los lotes y a no modificar el proceso de fabricación o las especificaciones sin haberle previamente informado. Se deberán presentar a las autoridades competentes los documentos en apoyo de esta solicitud de modificación; dichos documentos también se proporcionarán al solicitante cuando se refieran a la parte abierta del archivo maestro.

10. Medidas específicas concernientes a la prevención de la transmisión de encefalopatías espongiformes animales (materiales procedentes de rumiantes): en cada fase del proceso de fabricación, el solicitante deberá demostrar el cumplimiento de los materiales utilizados con la Nota Explicativa sobre Minimización del Riesgo de Transmisión de los Agentes de la Encefalopatía Espongiforme Animal a través de Medicamentos y sus actualizaciones, publicada por la Comisión en el «Diario Oficial de la Unión Europea». La demostración del cumplimiento con lo dispuesto en la mencionada Nota Explicativa, podrá realizarse presentando, preferiblemente, un certificado de idoneidad en relación con la monografía pertinente de la Farmacopea Europea expedido por la Dirección Europea para la Calidad del Medicamento, o bien los datos científicos que corroboren dicho cumplimiento.

11. En relación con los agentes extraños/externos, deberá facilitarse información que evalúe el riesgo con respecto a la contaminación potencial por dicho tipo de agentes, bien sean virales o no

virales, tal como se establece en las directrices correspondientes y en la monografía y el capítulo generales pertinentes de la Farmacopea Europea.

12. Se describirán con los detalles necesarios todos los aparatos y equipos especiales que puedan utilizarse en alguna fase del proceso de fabricación y las operaciones de control del producto terminado.

13. En los casos en que proceda y sea necesario, se presentará la marca CE requerida por la legislación comunitaria sobre productos sanitarios.

3.1 Índice de contenidos	De aplicación. Índice de la documentación presentada en los módulos 3-5
3.2 Conjunto de datos	De aplicación.
<b>3.2.S. SUSTANCIA ACTIVA VEGETAL</b>	De aplicación.
3.2.S.1 Información general (sustancias vegetales de partida y proveedores)	De aplicación.
3.2.S.1.1 Denominación (binomial) científica.	<p>De aplicación.</p> <p>Información sobre la <u>sustancia vegetal</u>. Respecto a la nomenclatura, se incluirá:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Denominación del científica binomial de la sustancia vegetal (género, especie, variedad y autor), quimiotipo (cuando proceda).</li> <li>- Parte(s) de la planta utilizada(s) (droga vegetal)</li> <li>- Declaración de la sustancia vegetal</li> <li>- Otros nombres (sinónimos mencionados en otras farmacopeas)</li> <li>- Siglas asignadas por la Compañía/ código del laboratorio.</li> <li>-</li> </ul> <p>Información sobre el <u>preparado vegetal</u>. Respecto a la nomenclatura, se incluirá:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Denominación del preparado vegetal</li> <li>- Definición/declaración del preparado vegetal</li> <li>- Proporción/relación entre la sustancia vegetal utilizada y la preparación vegetal obtenida.</li> <li>- Disolvente(s) de extracción</li> <li>- Información sobre la sustancia vegetal de origen. (Denominación científica de la sustancia vegetal y parte de la planta utilizada)</li> <li>- Otros nombres (sinónimos mencionados en otras farmacopeas)</li> <li>- Siglas asignadas por la Compañía/ código del laboratorio.</li> </ul> <p>Información sobre otros componentes (excipientes) que forman parte de la sustancia activa, cuando proceda.</p>

3.2.S.1.2 Estructura	De aplicación. Para documentar el apartado de la estructura de la sustancia(s) vegetal(es) y del preparado(s) vegetal(es) cuando proceda, se incluirá la siguiente información: <ul style="list-style-type: none"><li>- la forma física (descripción macroscópica y microscópica)</li><li>- descripción de los componentes con actividad terapéutica conocida o los marcadores analíticos.</li><li>- Descripción de otros componentes (información sobre materiales extraños a la planta, pesticidas, metales pesados, aflatoxinas...)</li></ul>
3.2.S.1.3 Propiedades Generales	De aplicación.
3.2.S.2 Fabricación del principio activo	De aplicación.
3.2.S.2.1 . Fabricante(s) (para cada fabricante/ proveedor)	De aplicación. <u>Sustancia(s) vegetal(es)</u> Con el fin de documentar el apartado sobre el fabricante/proveedor de la sustancia vegetal, se incluirán, cuando proceda, el nombre, la dirección y la responsabilidad de cada fabricante (proveedor), incluidos contratistas, y cada lugar o instalación propuestos para la producción, recogida y control de la sustancia vegetal, cuando proceda.  <u>Preparado(s) vegetal(es)</u> Con el fin de documentar el apartado sobre el fabricante del preparado vegetal, se incluirán, cuando proceda, el nombre, la dirección y la responsabilidad de cada fabricante, incluidos contratistas, y cada lugar de fabricación o instalación propuestos para la fabricación y control del preparado vegetal, cuando proceda.
3.2.S.2.2 Descripción del proceso de fabricación y controles del proceso	De aplicación. La descripción del proceso de obtención/ fabricación del principio activo representa el compromiso del solicitante con respecto al principio activo.  <u>Sustancia(s) vegetal(es)</u> En relación con la descripción del proceso de fabricación/obtención y de los controles del proceso de la sustancia vegetal, se ofrecerá información para describir adecuadamente la producción y recogida de plantas, incluidas: <ul style="list-style-type: none"><li>- La procedencia geográfica de la planta medicinal</li><li>- Las condiciones de cultivo, cosecha, secado, otros tratamientos y almacenamiento.</li><li>- Información de lote(s) (tamaño)</li></ul>

	<p><u>Preparado(s) vegetal(es)</u></p> <p>En relación con la descripción del proceso de fabricación y de los controles del proceso del preparado vegetal, se ofrecerá información detallada del proceso de fabricación del preparado vegetal, incluido:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Descripción del proceso (incluido diagrama de flujo)</li><li>- Disolventes y reactivos</li><li>- Fases de purificación, cuando proceda</li><li>- Estandarización, cuando proceda</li><li>- Tamaño de lote</li></ul>
3.2.S.2.3 Control de Materiales	<p>De aplicación.</p> <p>A efectos del presente anexo, se entenderá por materiales de partida todos los materiales a partir de los cuales se fabrica o de los que se extrae el principio activo.</p> <p>Se presentará una relación de todos los materiales necesarios para fabricar/obtener el(los) principio(s) activo(s), identificando en qué parte del proceso se utiliza cada material. Se facilitará información sobre la calidad y el control de dichos materiales. También se presentará información que demuestre que los materiales cumplen los estándares apropiados para su utilización prevista. Se presentará una relación de las materias primas y se documentarán también su calidad y sus procedimientos de control.</p>
3.2.S.2.4 Control de Etapas Críticas y Productos Intermedios	<p>De aplicación.</p> <p>Deberán facilitarse si procede, los ensayos y los criterios de aceptación realizados en cada una de las etapas críticas, información sobre la calidad y el control de los productos intermedios, así como sobre la validación del proceso y/o los estudios de evaluación.</p>
3.2.S.2.5 Validación y Evaluación del Proceso	<p>De aplicación.</p>
3.2.S.2.6 Desarrollo del Proceso de Fabricación	<p>De aplicación.</p> <p>Por lo que se refiere al desarrollo del proceso de fabricación se presentará, un breve resumen en el que se describa el desarrollo de la sustancia(s) vegetal(es) y del preparado(s) vegetal(es), teniendo en cuenta la vía de administración y utilización propuestas.</p> <p>Deberán discutirse, cuando proceda, los resultados en que se compare la composición fitoquímica de las sustancias vegetales y preparados vegetal(es), según el caso, referenciado(s) en los datos bibliográficos de apoyo y las sustancias vegetales y preparados vegetales, según el caso, que contiene como sustancias activas el medicamento a base de plantas para el que se solicita la autorización.</p>

<p>3.2.S.3 Caracterización (para cada fabricante/ proveedor)</p>	<p>De aplicación. Caracterización del principio o principios activos.</p>
<p>3.2.S.3.1 Elucidación de la Estructura y otras Características</p>	<p>De aplicación. Deberán presentarse datos que pongan de manifiesto la estructura y otras características del principio(s) activo(s),</p> <p><u>Sustancia(s) vegetal(es)</u> Respecto a la elucidación de la estructura y otras características de la(s) sustancia(s) vegetal(es), se facilitará información sobre la caracterización botánica, macroscópica, microscópica y fitoquímica, así como sobre su actividad biológica si fuera necesario.</p> <p><u>Preparado(s) vegetal(es)</u> Respecto a la elucidación de la estructura y otras características de los preparados vegetales, se facilitará información sobre la caracterización fitoquímica y físicoquímica, así como sobre su actividad biológica si fuera necesario.</p>
<p>3.2.S.3.2 Impurezas</p>	<p>De aplicación. Deberá presentarse la información que ponga de manifiesto la pureza de las <u>Sustancia(s) vegetal(es)</u>. Contaminantes potenciales que se pueden originar en la producción y tratamiento post-recolección de las sustancias vegetales, tales como pesticidas, residuos de fumigantes, metales tóxicos, micotoxinas, contaminantes radioactivos, contaminantes microbianos, así como posibles adulterantes.</p> <p><u>Preparado(s) vegetal(es)</u> Contaminantes potenciales que se pueden originar en la producción y tratamiento post-recolección de las sustancias vegetales, tales como pesticidas, residuos de fumigantes, metales tóxicos, micotoxinas, contaminantes radioactivos, contaminantes microbianos, así como posibles adulterantes. Así como contaminantes derivados de los tratamientos realizados para la obtención de los preparados vegetales, por ej. Disolventes residuales.</p>
<p>3.2.S.4 Control de la sustancia vegetal y de los preparados vegetales. (para cada fabricante/ proveedor)</p>	<p>De aplicación. Se presentará información sobre el control del principio(s) activo(s), es decir, de la(s) sustancia(s) vegetal(es) y de los preparado(s) vegetales, según proceda.</p>

3.2.S.4.1 Especificaciones	De aplicación. Se presentará información detallada sobre las especificaciones utilizadas para los controles de rutina de la(s) sustancia(s) vegetal(es) y de los preparado(s) vegetales, la justificación de la elección de dichas especificaciones.
3.2.S.4.2 Procedimientos de Análisis	De aplicación. Se informará acerca de los procedimientos analíticos empleados para controlar la(s) sustancia(s) vegetal(es) y los preparado(s) vegetal(es).
3.2.S.4.3 Validación de los Métodos de Análisis	De aplicación. Por lo que se refiere a la validación de los procedimientos analíticos, se ofrecerá información sobre validación analítica, incluyendo los datos experimentales de los procedimientos analíticos empleados para controlar la(s) sustancia(s) vegetal(es) y los preparado(s) vegetal(es).
3.2.S.4.4 Análisis de Lotes	De aplicación. Se describirán los lotes y los resultados de los análisis de los mismos en relación con la(s) sustancia(s) vegetal(es) y los preparado(s) vegetal(es), incluso para las sustancias que figuran en Farmacopea Europea.
3.2.S.4. Justificación de las Especificaciones	De aplicación. Se justificarán las especificaciones propuestas para la(s) sustancia(s) vegetal(es) y para los preparado(s) vegetal(es). Cuando la sustancia vegetal o el preparado vegetal sea objeto de una monografía de Farmacopea Europea, el solicitante podrá solicitar un certificado de idoneidad expedido por la Dirección Europea de la Calidad del Medicamento.
3.2.S.5 Materiales Estándar de Referencia	De aplicación. Estándares o materiales de referencia. Se identificarán y describirán detalladamente los estándares y preparaciones de referencia empleados para controlar la(s) sustancia(s) vegetal(es) y los preparado(s) vegetal(es). Cuando sea posible, se utilizarán materiales de referencia de la Farmacopea Europea.
3.2.S.6 Envase y sistema de cierre del envase.	De aplicación. Se presentará la descripción del envase y el sistema o sistemas de cierre y sus especificaciones.
3.2.S.7 Estabilidad	De aplicación.
3.2.S.7.1 Estabilidad (Resumen y conclusiones)	De aplicación. Deberán resumirse los tipos de estudios realizados, los protocolos empleados y los resultados de los estudios.

3.2.S.7.2 Protocolo de estabilidad después de la autorización y compromiso de estabilidad.	De aplicación. Se facilitarán el protocolo de estabilidad tras la autorización y el compromiso de estabilidad (cuando proceda).
3.2.S.7.3 Información de Estabilidad	De aplicación. Se presentarán con el formato adecuado los resultados detallados de los estudios de estabilidad, incluyendo información relativa a los procedimientos analíticos para obtener dichos datos, así como la validación de estos procedimientos.

<b>3.2.P. Producto terminado</b>	De aplicación.
3.2.P.1 Descripción y composición del medicamento.	<p>De aplicación.</p> <p>Deberá describirse el producto terminado y su composición. La información deberá incluir la descripción de la forma farmacéutica y su composición con todos los componentes del producto terminado, la cantidad de los mismos por unidad y la función de cada uno de ellos.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- El principio(s) activo(s). Se declarará de acuerdo a la Guía de declaración de sustancias vegetales y preparados vegetales (EMA/HMPC/CHMP/CVMP/287539/2005)</li> <li>- Otros componente(s) (los excipientes), cualquiera que sea su naturaleza o la cantidad utilizada, incluyendo los colorantes, conservantes, adyuvantes, estabilizadores, espesantes, emulsionantes, correctores del sabor, aromatizantes, etcétera.</li> </ul> <p>Los componentes de la cubierta externa de los medicamentos (cápsulas duras, cápsulas blandas, comprimidos recubiertos, comprimidos recubiertos con cubierta pelicular, etc.) que vayan a ser ingeridos o administrados al paciente de otra forma. Estos aspectos deberán completarse con cualquier otro dato relevante relacionado con el tipo de envase y si procede, su sistema de cierre, junto con detalle de los dispositivos que serán utilizados para la administración del medicamento y que se suministrarán con él.</p> <p>La terminología a utilizar en la descripción de los componentes del medicamento será la establecida para los componentes activos en el apartado anterior y cuando se trate de productos que figuren en la Farmacopea Europea o, en su defecto, en la farmacopea nacional de un Estado Miembro, la denominación principal recogida en el encabezamiento de la correspondiente monografía con referencia a la farmacopea de que se trate; para los restantes productos, la denominación común internacional recomendada por la Organización</p>

	<p>Mundial de la Salud o, en su defecto, la denominación científica exacta; las sustancias que carezcan de denominación común internacional o de denominación científica exacta se describirán declarando a su origen y modo de obtención, completándose estos datos con cualquier otro detalle relevante, en caso necesario; con respecto a los colorantes, la designación por el código «E» que se les atribuya en el Real Decreto 2001/1995, de 7 de diciembre, por el que se aprueba la lista positiva de aditivos colorantes autorizados para su uso en la elaboración de productos alimenticios, así como sus condiciones de utilización.</p> <p>Para proporcionar la «composición cuantitativa» de los principios activos del medicamento, será preciso, según la forma farmacéutica, especificar la masa, tanto por ciento, bien sea por dosis o por unidad de masa o de volumen, de cada principio activo.</p>
3.2.P.2 Desarrollo Farmacéutico:	<p>De aplicación.</p> <p>Se dedicará a la información sobre los estudios de desarrollo realizados para establecer que la forma farmacéutica, la formulación, el proceso de fabricación, el sistema de cierre del envase, los atributos microbiológicos y las instrucciones de uso son los adecuados para el uso propuesto.</p> <p>Los estudios descritos en el presente capítulo son distintos de las pruebas de controles de rutina que se realizan según las especificaciones. Se determinarán y describirán los parámetros críticos de la formulación y los atributos del proceso que puedan influir en la reproducibilidad del lote, la eficacia del medicamento y su calidad. El proceso de fabricación, el sistema de cierre del envase, los atributos microbiológicos y las instrucciones de uso son los adecuados para el uso previsto especificado en el expediente de solicitud de autorización de comercialización.</p> <p>Cuando proceda, los datos presentados deberán remitir, a la documentación de los Módulos 4 y 5 del expediente de solicitud de autorización de comercialización.</p>
3.2.P.2.1 Composición del Producto	<p>De aplicación.</p> <p>Además, deberá documentarse la compatibilidad del principio activo con los excipientes, así como las características físico-químicas clave del principio activo que puedan influir en la eficacia del producto terminado o en la compatibilidad de los distintos principios activos entre sí en el caso de los productos en los que se combinen.</p>
3.2.P.2.1.1 Componentes activos	<p>De aplicación.</p>

3.2.P.2.1.2 Otros componentes: Excipientes	De aplicación. Se documentará la elección de los excipientes, especialmente en relación con sus funciones respectivas y su concentración.
3.2.P.2.2 Producto Terminado	De aplicación. [Cuando en la composición del medicamento tradicional a base de plantas se incluyan minerales o vitaminas, aunque su presencia tal como indica el Real Decreto 1345/2007 tenga carácter secundario con respecto a las sustancias activas vegetales, deberán ser tratados como componentes activos al efecto de la demostración de la calidad de los mismos.]
3.2.P.2.2.1 Desarrollo Farmacéutico	De aplicación. Se describirá un resumen con la descripción del desarrollo del Producto Terminado, teniendo en consideración la vía de administración y la utilización propuesta. Específicamente, por tratarse de Medicamentos a base de plantas, deberán discutirse, los resultados en los que se compare la composición fitoquímica de los productos referenciados en los datos bibliográficos de apoyo y el medicamento a base de plantas para el que se solicita autorización.
3.2.P.2.2.2 Sobredosificación	De aplicación. Se justificará cualquier sobredosificación en la formulación(es).
3.2.P.2.2.3 Propiedades Físico-químicas y Biológicas	De aplicación. En lo que respecta a las propiedades físico-químicas y biológicas, deberán tratarse y documentarse todos los parámetros que conciernan al comportamiento del producto terminado.
3.2.P.2.3 Proceso de Fabricación	De aplicación. Se presentará la selección y optimización del proceso de fabricación, así como las diferencias entre el (los) proceso(s) de fabricación utilizados para producir lotes clínicos pivotaes y el proceso empleado para la fabricación del producto terminado propuesto.
3.2.P.2.4 Sistema de envasado y cierre del envase.	De aplicación. Se documentará la idoneidad del envase y el sistema de cierre empleado para el almacenamiento, el transporte y la utilización del producto terminado. Se debe considerar la posible interacción entre el medicamento y el envase.
3.2.P.2.5 Características Microbiológicas	De aplicación. Los atributos microbiológicos de la forma farmacéutica en relación con productos no estériles y estériles deberán ajustarse a lo prescrito en la Farmacopea Europea y documentarse en relación a ella.
3.2.P.2.6 Compatibilidad	De aplicación. Con el fin de ofrecer información útil y adecuada para el

	etiquetado, se documentará la compatibilidad del producto terminado con los diluyentes de reconstitución y los dispositivos de administración.
3.2.P.3 Fabricación	De aplicación. Proceso de fabricación del producto terminado.
3.2.P.3.1 Fabricante (para cada uno de ellos )	Se presentará el nombre, la dirección y la responsabilidad de cada fabricante, incluidos sus contratistas, y cada una de las sedes de producción o instalaciones propuestas dedicadas a la fabricación y ensayo.
3.2.P.3.2 Formula del Lote	De aplicación.
3.2.P.3.3 Descripción del proceso de fabricación y de los sistemas de control del proceso	De aplicación La descripción del método de fabricación se redactará de forma que ofrezca una idea clara del carácter de las operaciones efectuadas. Con este fin, deberá incluir, como mínimo: Referencia a las diferentes fases del proceso de fabricación, incluidos los sistemas de control del proceso y los criterios de aceptación correspondientes, de modo que se pueda evaluar si los procesos utilizados en la producción de la forma farmacéutica puedan producir un cambio adverso en los componentes. En caso de fabricación en serie, información completa sobre las precauciones tomadas para asegurar la homogeneidad del producto terminado.
3.2.P.3.4 Control de etapas críticas y de los productos intermedios.	De aplicación. Se incluirán los datos relativos a los ensayos de control del producto que puedan realizarse en una fase intermedia del proceso de fabricación, con el fin de asegurar la consistencia de la producción. Estos ensayos son esenciales para comprobar la conformidad del medicamento con la fórmula cuando, excepcionalmente, el solicitante proponga un método analítico para analizar el producto terminado que no incluya la determinación de todos los principios activos (o de todos los componentes del excipiente sujetos a los mismos requerimientos que las sustancias activas). Lo anterior será igualmente aplicable cuando el control de calidad del producto terminado dependa de los controles en proceso, especialmente en el caso de que el medicamento se defina principalmente por su proceso de preparación.
3.2.P.3.5 Validación y/o evaluación del proceso.	De aplicación. Se presentará descripción, documentación y resultados de los estudios de validación para las etapas o ensayos críticos utilizados en el proceso de fabricación cuando se emplee un método de fabricación no estándar o cuando sea crítico para el producto.

3.2.P.4 Control de Excipientes	<p>De aplicación.</p> <p>Se presentará una relación de todos los materiales necesarios para fabricar el excipiente(s), identificando cuándo y para qué se emplea cada material en el proceso. Se facilitará información sobre la calidad y el control de dichos materiales. También se presentará información que demuestre que los materiales cumplen los estándares apropiados para su utilización prevista.</p> <p>En todos los casos, los colorantes deberán reunir los requisitos que se establecen en el Real Decreto 2001/1995, de 7 de diciembre. Además, los colorantes deberán cumplir los criterios de pureza establecidos en el Real Decreto 2107/1996, de 20 de septiembre, por el que se establecen las normas de identidad y pureza de los colorantes utilizados en los productos alimenticios.</p>
3.2.P.4.1 Especificaciones	<p>De aplicación.</p> <p>Deberán detallarse las especificaciones de cada excipiente, así como su justificación.</p>
3.2.P.4.2 Procedimientos analíticos.	<p>De aplicación.</p> <p>Se describirán los procedimientos analíticos de cada excipiente.</p>
3.2.P.4.3 Validación de los procedimientos analíticos.	<p>De aplicación.</p> <p>Se validarán los procedimientos analíticos de cada excipiente.</p>
3.2.P.4.4 Justificación de las especificaciones.	<p>De aplicación.</p> <p>Justificarán las especificaciones propuestas para cada excipiente.</p>
3.2.P.4.5 Excipientes de origen humano	<p>De aplicación.</p> <p>Respecto a las medidas específicas relativas a la prevención de la transmisión de encefalopatías espongiiformes animales, el solicitante deberá demostrar asimismo que el medicamento está fabricado con arreglo a la Nota Explicativa sobre Minimización del Riesgo de Transmisión de los Agentes de la Encefalopatía Espongiiforme Animal a través de Medicamentos y sus actualizaciones, publicada por la Comisión en el “Diario Oficial de la Unión Europea”.</p> <p>Para demostrar el cumplimiento de lo dispuesto en la mencionada Nota Explicativa, se podrá presentar, preferiblemente, un certificado de idoneidad con la monografía relativa a Encefalopatías Espongiiformes Transmisibles de la Farmacopea Europea o bien la información científica que corrobore dicho cumplimiento.</p>

3.2.P.4.6 Nuevos Excipientes	<p>De aplicación.</p> <p>Nuevos excipientes. Para los excipientes utilizados por primera vez en un medicamento o para una nueva vía de administración, se presentarán con arreglo al formato del principio activo previamente descrito todos los datos de fabricación, caracterización y controles, haciendo referencia cruzada a los datos de apoyo relativos a seguridad, tanto clínicos como no clínicos.</p> <p>Se presentará un documento en el que figurará la información pormenorizada de carácter químico, farmacéutico y biológico. Dicha información deberá presentarse en el mismo orden que el capítulo dedicado al (los) principio(s) activo(s) del módulo 3. La información relativa a nuevos excipientes podrá presentarse como documento independiente según el formato descrito en los párrafos anteriores. En caso de que el solicitante no sea el fabricante del nuevo excipiente, el mencionado documento independiente deberá ponerse a disposición del solicitante para su presentación a la autoridad competente.</p> <p>En los módulos 4 y 5 del expediente se ofrecerá respectivamente información sobre los estudios de toxicidad y clínica con el excipiente novedoso.</p>
3.2.P.5 Control del producto terminado:	De aplicación.
3.2.P.5.1 Especificación(es)	De aplicación.
3.2.P.5.2 Procedimientos analíticos.	De aplicación.
3.2.P.5.3 Validación de los procedimientos analíticos.	De aplicación.
3.2.P.5.4 Análisis de lotes.	De aplicación.
3.2.P.5.5 Caracterización de las impurezas.	De aplicación.
3.2.P.5.6 Justificación de la especificación (–ones).	De aplicación. Se presentará justificación de las especificaciones propuestas, la (liberación y período de validez).
3.2.P.6 Estándares o Materiales de referencia	De aplicación. Estándares o materiales de referencia. Se determinarán y describirán detalladamente los estándares y materiales de referencia utilizados para poner a prueba el producto terminado, en caso de que no se hayan presentado anteriormente en el apartado relativo al principio activo.

3.2.P.7.Sistema de cierre del envase.	De aplicación. Envase y cierre del producto terminado. Se describirá del envase y el sistema o sistemas de cierre, incluyendo la identidad de cada material de acondicionamiento primario y sus especificaciones. En las especificaciones se incluirán la descripción e identificación. Se incluirán, cuando proceda, los métodos no recogidos en la farmacopea (con validación). Para los materiales de acondicionamiento exterior no funcionales únicamente se ofrecerá una breve descripción. Para los materiales de embalaje exterior funcionales se ofrecerá información suplementaria.
3.2.P.8 Estabilidad	De aplicación.
3.2.P.8.1. Resumen y conclusiones sobre la estabilidad	De aplicación. Deberán resumirse los tipos de estudios realizados, los protocolos empleados y los resultados de los estudios.
3.2.P.8.2. Protocolo de estabilidad después de la autorización y compromiso de estabilidad.	De aplicación. Se facilitarán el protocolo de estabilidad tras la aprobación y el compromiso de estabilidad.
3.2.P.8.3 Resultados de estabilidad	De aplicación. Se presentarán los resultados de los estudios de estabilidad en el formato adecuado (por ej.: tablas, gráficos, descriptivos). Se presentará información sobre los procedimientos analíticos utilizados y validación de los mismos.
3.2.A Anexos	De aplicación.
3.2.R Información regional	De aplicación.
3.3 Referencias bibliográficas.	De aplicación.

#### 4. Módulo 4: Informes no-clínicos

De acuerdo con el Artículo 52.2 del Real Decreto 1345/2007, no será necesario presentar la documentación relacionada en los apartados d), f) y g) de este artículo, cuando el producto para el que se solicita el registro esté incluido en la Lista Europea de sustancias vegetales, preparados vegetales y combinaciones de estos para uso en medicamentos tradicionales a base de plantas

4.1 Índice de contenidos	De aplicación. Índice de la documentación presentada en los módulos 4-5
4.2. Informes no clínicos 4.2.1 Farmacología. 4.2.2 Farmacocinética 4.2.3 Toxicología	<p>Cuando proceda, se incluirá la información toxicológica o farmacológica disponible que ponga de manifiesto que el medicamento tradicional no es nocivo.</p> <p>Se incluirá en este apartado la información adicional que se presente a solicitud de la Agencia, para demostrar el uso seguro del medicamento, tal como establece el apartado (g) del art. 52 del Real Decreto 1345/2007.</p> <p>En cualquier caso, se deberá presentar información sobre la seguridad de un excipiente que se utilice por primera vez en el ámbito farmacéutico.</p> <p>[Aquellos medicamentos que se vayan a utilizar sobre la piel y mucosas externas deberán justificar su tolerancia local, aún en el caso de estar incluidos en la Lista Europea]</p>
4.3 Referencias bibliográficas.	<p>Se incluirá la documentación disponible en relación con la información sobre el uso seguro del medicamento en las condiciones de uso propuestas, valorada por el experto en el módulo 2, tal como establece en el apartado (g) del art. 52 del Real Decreto 1345/2007.</p> <p>Las referencias bibliográficas deberán ser incluidas de acuerdo al formato establecido en el módulo 4. Éstas deberán estar relacionadas con las citas incluidas en el informe de experto del módulo 2.</p> <p>No será necesario presentar la documentación relativa a las referencias bibliográficas incluidas en las monografías comunitarias.</p>

### 5. Módulo 5: Informes de estudios clínicos

De acuerdo con el Artículo 52.2 del Real Decreto 1345/2007, no será necesario presentar la documentación relacionada en los apartados d), f) y g) de este artículo, cuando el producto para el que se solicita el registro esté incluido en la Lista Europea de sustancias vegetales, preparados vegetales y combinaciones de estos para uso en medicamentos tradicionales a base de plantas

5.1 Índice de contenidos	De aplicación. Índice de la documentación presentada en el módulo 5
5.2 Listado tabulado de los estudios clínicos	Cuando existan/se presenten.
5.3. Informes de estudios clínicos	<p>Cuando proceda, se incluirá la información disponible que ponga de manifiesto que el medicamento tradicional es eficaz y seguro. Si se dispone de ensayos clínicos o estudios observacionales, podrán ser incluidos en apoyo del establecimiento de la eficacia del medicamento.</p> <p>Se incluirá en este apartado la información adicional que se presente a solicitud de la Agencia, para demostrar el uso seguro del medicamento, tal como establece el apartado (g) del art. 52 del Real Decreto 1345/2007.</p>
5.4 . Referencias Bibliográficas	<p>Se incluirá la documentación disponible en relación con la información sobre el uso farmacológico del producto a lo largo del tiempo y la plausibilidad de eficacia en las condiciones de uso propuestas, valorada por el experto en el módulo 2, tal como se establece en el apartado (f) del art. 52 del REAL DECRETO 1345/2007.</p> <p>Las referencias bibliográficas deberán ser incluidas de acuerdo al formato establecido en el módulo 5. Estas deberán estar relacionadas con las citas incluidas en el informe de experto del módulo 2.</p> <p>No será necesario presentar la documentación relativa a las referencias bibliográficas incluidas en las monografías comunitarias.</p>

## ANEXO II

En la preparación de la documentación de registro se tendrán en consideración las recomendaciones científicas recogidas en el volumen 2 de la Nota explicativa para los solicitantes y las recomendaciones de la Agencia Europea del Medicamento, con especial consideración de las realizadas por el Comité de Medicamentos Plantas (HMPC). Asimismo, se seguirán las recomendaciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios que les sean de aplicación.

En este anexo se ha incluido cita de las guías elaboradas por el HMPC, que son de obligado conocimiento para la preparación de la documentación del registro, junto con la dirección de Internet en la que se pueden consultar:

- “Guideline on quality of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products (EMA/CPMP/2819/00 Rev.1, EMA/CVMP/814/00 Rev.1)”.
- “Guideline on specifications: test procedures and acceptance criteria for herbal substances, herbal preparations and herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products (EMA/CPMP/2820/00 Rev.1, EMA/CVMP/815/00 Rev.1)”.
- “Guideline on declaration of herbal substances and herbal preparations in herbal medicinal products in the SPC” (EMA/HMPC/CHMP/CVMP/287539/2005). “Draft Guideline on Declaration of Herbal Substances and Herbal Preparations in Herbal Medicinal Products/Traditional Herbal Medicinal Products in the SPC (EMA/HMPC/CHMP/CVMP/246816/05)”.
- “Guideline on Non-Clinical Documentation for Herbal Medicinal Products in Applications for Marketing Authorisation (Bibliographical and Mixed Applications) and in Applications for Simplified Registration (Adopted July 2006) (EMA/HMPC/32116/05)”.
- “Guideline on the assessment of genotoxic constituents in herbal substances/preparations. (EMA/HMPC/107079/2007)”.
- “Guideline on the Clinical Assessment of fixed Combinations of Herbal Substances / Herbal Preparations (EMA/HMPC/166326/05)”.
- “Guideline on the Use of the CTD Format in the Preparation of a Registration Application for Traditional Herbal Medicinal Products” (EMA/HMPC/71049/2007).

<http://www.emea.europa.eu/htms/human/hmpc/hmpcguide.htm>

Además deberán tener en cuenta las Monografías Comunitarias, elaboradas por el HMPC y muy especialmente las inscripciones (entradas) en la Lista Europea de sustancias y preparados vegetales y de combinaciones de estos para su uso en Medicamentos Tradicionales a base de Plantas.

Dirección de Internet para las entradas en la Lista:

<http://www.emea.europa.eu/htms/human/hmpc/hmpclist.htm>

Dirección de Internet para consultar las Monografías adoptadas:

<http://www.emea.europa.eu/htms/human/hmpc/hmpcmonographsadopt.htm>

### ANEXO III

Los productos inscritos en el Registro Especial de preparados a base de Plantas Medicinales que actualmente se comercializan al amparo de la Orden Ministerial de 3 de octubre de 1973 y que respetando los plazos establecidos en la disposición transitoria séptima del Real Decreto 1345/2007 presenten solicitud de registro para su adecuación como Medicamento Tradicional a base Plantas, en el escrito de presentación que acompaña a la solicitud y expediente de nuevo registro indicarán su intención de adecuar un determinado producto registrado PM, del que indicarán el correspondiente nº de registro y presentarán la siguiente documentación:

- Fotocopia de la autorización del producto registrado PM, junto con la última versión autorizada de prospecto, cartonaje, etiqueta y ficha técnica (si se dispone de ella).

**Nota adicional:** El registro del Medicamento Tradicional a base de Plantas, implica la anulación del correspondiente registro PM de origen, por tanto, el solicitante deberá tener previsto un programa de medidas que evite la presencia en el mercado de los dos productos simultáneamente, especialmente si se quiere mantener el nombre original.