

Arrêté royal fixant les conditions de préparation et de distribution des formules magistrales standard pour les préparations de cannabis normalisées.

I

Le cannabis est considéré comme un stupéfiant en vertu des traités internationaux de contrôle, signés par l'Espagne et les autres États membres de l'Union européenne, puisqu'il figure au tableau I de l'annexe de la convention unique sur les stupéfiants de 1961. Cela implique que sa fabrication, son exportation, son importation, sa distribution, son commerce, son utilisation et sa possession doivent être limités à des fins médicales et scientifiques.

Le cannabis contient une grande variété de composants, y compris, pour leur activité pharmacologique bien connue, le tétrahydrocannabinol (THC), qui est le principal composant psychoactif, et le cannabidiol (CBD), qui est considéré comme n'ayant aucun effet psychotrope.

Les preuves scientifiques ont montré divers degrés d'avantages du cannabis et de ses extraits dans certaines indications thérapeutiques. À l'heure actuelle, les indications pour lesquelles il y a le plus de preuves et de consensus dans la communauté scientifique sont la spasticité due à la sclérose en plaques, les formes sévères d'épilepsie réfractaire, les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie et les douleurs chroniques réfractaires. Pour les trois premières indications, des médicaments de fabrication industrielle contenant soit des extraits de cannabis avec les principes actifs THC et/ou CBD, soit des cannabinoïdes de synthèse ont été autorisés. Ces médicaments ont été autorisés selon les procédures habituelles applicables aux médicaments fabriqués industriellement, après une évaluation complète des études prouvant leur qualité, leur sécurité et leur efficacité dans certaines indications thérapeutiques, y compris les essais cliniques obligatoires. L'autorisation de ces médicaments par les autorités nationales européennes, la Commission européenne ou les autorités réglementaires ayant des exigences équivalentes garantit un rapport bénéfice/risque favorable pour les indications et les conditions d'utilisation figurant dans leur notice. Pour l'indication de douleurs chroniques réfractaires, il n'existe pas de médicaments à base de cannabis autorisés en Espagne. Bien qu'un large éventail de médicaments et de stratégies thérapeutiques soit disponible pour traiter tous les types de douleur, le contrôle de la douleur n'est parfois pas suffisant pour les patients. Dans les cas où les traitements autorisés ne sont pas suffisamment efficaces, on peut envisager l'utilisation de formules magistrales standard pour les extraits de cannabis normalisés.

À la demande de la commission de la santé et de la consommation du congrès des députés, lors de sa session du 13 mai 2021, et afin d'analyser les expériences en matière de réglementation du cannabis à usage médical, une sous-commission a été créée, dont les conclusions indiquent que les préparations dérivées du cannabis pourraient être utiles en tant qu'option thérapeutique pour certains patients. Par conséquent, les recommandations de la sous-commission préconisaient notamment l'adoption des mesures nécessaires pour permettre la disponibilité de préparations de cannabis normalisées pour certains patients, pour lesquels ces médicaments peuvent entraîner une amélioration après que les traitements autorisés n'ont pas été efficaces. Ils ont également reconnu que l'existence de préparations normalisées à composition définie constitue un avantage en termes de dosage, de stabilité et de manipulation par rapport à d'autres types possibles de consommation de cannabis.

L'utilisation de formules magistrales standard pour les préparations de cannabis normalisées, enregistrées auprès de l'agence espagnole des médicaments et des dispositifs médicaux, garantit la qualité de ces formules, leur reproductibilité et leur homogénéité, permettant un dosage et une utilisation plus prévisibles. Ces formules sont préparées après la délivrance d'une ordonnance médicale et, sous la direction d'un professionnel de pharmacie, par les dispensaires hospitaliers, conformément aux règles de préparation correcte applicables.

Le formulaire national contient les formules magistrales standard. L'inclusion d'une monographie dans le formulaire national répond à la nécessité de normaliser le développement de ces médicaments et d'établir une série d'utilisations et d'indications dans lesquelles les formules magistrales standard pour les préparations de cannabis normalisées pourraient constituer une alternative en cas d'échec des options thérapeutiques.

Afin de garantir leur qualité, le présent arrêté royal fixe les conditions de prescription, de préparation, de délivrance et d'utilisation des formules magistrales standard pour les préparations de cannabis normalisées, ainsi qu'un registre des préparations de cannabis normalisées utilisées dans la préparation de ces formules magistrales.

II

Cet arrêté royal est structuré en dix articles, deux dispositions additionnelles, trois dispositions finales et une annexe.

Les articles 1^{er} et 2 fixent l'objet du décret, les conditions de prescription, de préparation et de délivrance des préparations de cannabis normalisées, ainsi que l'établissement d'un registre pour ces préparations. Une liste des définitions utilisées dans le présent décret est également établie.

L'article 3 réglemente les conditions d'inspection applicables aux préparations visées par le présent décret.

L'article 4 concerne la nécessité et les règles applicables à la publication dans le formulaire national de la monographie correspondante des formules magistrales standard pour les préparations de cannabis normalisées.

Les articles 5 et 6 établissent les obligations des laboratoires pharmaceutiques fabriquant des préparations de cannabis normalisées, en ce qui concerne le respect des règles relatives aux bonnes pratiques de fabrication et de distribution, ainsi que l'obligation pour les laboratoires pharmaceutiques de demander à l'agence espagnole des médicaments et des dispositifs médicaux de s'inscrire au registre des préparations de cannabis normalisées.

Les articles 7, 8 et 9 établissent les conditions de prescription par les médecins spécialistes et leur obligation de justifier le traitement avec des formules magistrales standard pour les préparations de cannabis normalisées au moyen de la documentation requise, ainsi que les conditions de préparation par les dispensaires hospitaliers légalement établis, conformément aux exigences du formulaire national. Le décret couvre également les conditions de délivrance et de suivi pharmacothérapeutique par les dispensaires hospitaliers et l'équipe médicale.

Enfin, l'article 10 établit la nécessité pour les professionnels de la santé de signaler les effets indésirables présumés des formules magistrales standard au centre autonome de surveillance de la sécurité des médicaments correspondant.

Le présent décret royal est conforme aux principes de bonne réglementation prévus à l'article 129 de la loi 39/2015 du 1er octobre sur la procédure administrative commune des administrations publiques, notamment les principes de nécessité, d'efficacité, de proportionnalité, de sécurité juridique, de transparence et de productivité.

Elle est conforme aux principes de nécessité et d'efficacité, car elle est justifiée par les raisons d'intérêt général décrites aux paragraphes précédents et constitue l'instrument le plus approprié pour garantir la réalisation des objectifs proposés.

En ce qui concerne le respect du principe de proportionnalité, cette règle contient les règlements nécessaires pour répondre aux besoins identifiés, de sorte que, pour atteindre les objectifs fixés, il n'existe pas d'autres mesures moins restrictives des droits ou imposant moins d'obligations aux destinataires. De même, les limitations possibles des droits sont conformes aux dispositions de la loi 14/1986 du 25 avril et au texte consolidé de la loi sur les garanties et l'utilisation rationnelle des médicaments et des dispositifs médicaux.

Le présent décret royal n'introduit ni n'établit de procédures complémentaires ou autres que celles prévues par la loi 39/2015 du 1^{er} octobre. Toutefois, des spécialités de la procédure spécifique sont maintenues en raison de cette question, en ce qui concerne les délais et les rapports à obtenir, qui étaient déjà présents dans les procédures régies par la législation antérieure.

De même, au cours de la procédure d'élaboration, la participation active des destinataires potentiels de la norme a été encouragée au moyen des procédures de consultation publique préalable et d'audition et d'information publiques, en tenant compte de leurs observations.

Cet arrêté royal a fait l'objet d'un rapport préalable du comité consultatif et de l'ensemble du conseil interterritorial du système national de santé. Lors de l'élaboration de cette norme, les communautés autonomes, les villes de Ceuta et Melilla et les secteurs concernés ont été consultés, entre autres.

Cet arrêté royal a également été soumis à la procédure d'information sur les normes et réglementations techniques et sur les réglementations relatives à la société de l'information, régie par le décret royal 1337/1999 du 31 juillet régissant la transmission d'informations dans le domaine des normes et réglementations techniques et des règles relatives aux services de la société de l'information, afin de se conformer à la directive (UE) 2015/1535 du Parlement européen et du Conseil du 9 septembre 2015 prévoyant une procédure d'information dans le domaine des réglementations techniques et des règles relatives aux services de la société de l'information.

Conformément aux dispositions de l'article 149.1.16 de la Constitution espagnole, ce décret royal est émis conformément à la compétence exclusive de l'État en matière de législation sur les produits pharmaceutiques, et en vertu des dispositions du texte consolidé de la loi sur les garanties et l'utilisation rationnelle des médicaments et des dispositifs médicaux, approuvé par le décret royal législatif 1/2015 du 24 juillet, en particulier son chapitre IV, sur les garanties sanitaires pour les formules magistrales standard, et sa deuxième disposition finale, qui autorise le gouvernement, dans le cadre de ses pouvoirs, à approuver des règlements et des règles pour l'application et le développement de ladite loi.

En conséquence, sur proposition du ministre de la santé, avec l'accord préalable du ministre de la transformation numérique et de la fonction publique, en accord avec le Conseil d'État, et après délibération du conseil des ministres, lors de sa réunion du XX XXXXXXX 202X

DÉCRÈTE:

Article 1. *Objet et champ d'application.*

1. Le présent arrêté royal fixe les conditions de prescription, de préparation, de délivrance et d'utilisation des formules magistrales standard pour les préparations de cannabis normalisées. De même, il établit un registre des préparations de cannabis normalisées utilisées dans l'élaboration de ces formules magistrales standard, afin de garantir leur qualité.
2. Les médicaments industriels autorisés et les médicaments à base de cannabis faisant l'objet d'une enquête, qui sont régis par les réglementations spécifiques respectives, ne relèvent pas du champ d'application du présent arrêté royal. Les cannabinoïdes obtenus par des procédés synthétiques, ou à partir de sources autres que le cannabis, ne relèvent pas non plus du champ d'application du présent arrêté royal.

Article 2. *Définitions.*

Aux fins du présent arrêté royal, les définitions suivantes s'appliquent:

- a) Préparation de cannabis normalisée: produit contenant une quantité définie de THC et/ou de CBD, contenant un ou plusieurs extraits de cannabis normalisés, enregistré par l'agence espagnole des médicaments et des dispositifs médicaux, destiné à être utilisé dans la préparation d'une formule magistrale standard.
- b) Cannabinoïdes: composés organiques, appartenant au groupe des terpéno-phénols, présents dans le cannabis et responsables de ses principaux effets pharmacologiques.
- c) Delta-9-tétrahydrocannabinol (THC): composant cannabinoïde du cannabis, présent en quantités variables, principale substance chimique responsable de ses effets psychoactifs et ayant le statut légal de substance psychotrope, inscrit au tableau II de l'annexe 1 du décret royal 2829/1977 du 6 octobre réglementant les substances et préparations médicamenteuses psychotropes, ainsi que le contrôle et l'inspection de sa fabrication, de sa distribution, de sa prescription et de sa délivrance.
- d) Cannabidiol (CBD): composant cannabinoïde du cannabis, présent en quantités variables, un produit chimique responsable de divers effets pharmacologiques.
- e) Formule magistrale standard: la formule magistrale standard incluse dans le formulaire national, en raison de son utilisation fréquente et de son utilité.

Article 3. *Conditions pour le contrôle des préparations de cannabis normalisées.*

Les préparations de cannabis normalisées ayant une teneur en THC égale ou supérieure à 0,2 % en poids seront considérées comme psychotropes et seront soumises aux mesures de contrôle et aux restrictions découlant de la convention de 1971 sur les substances psychotropes, prévues par le décret royal 2829/1977 du 6 octobre réglementant les

substances et préparations médicamenteuses psychotropes, ainsi qu'au contrôle et à l'inspection de leur fabrication, distribution, prescription et délivrance.

Article 4. *Monographie du formulaire national des formules magistrales standard pour les préparations de cannabis.*

1. L'agence espagnole des médicaments et des dispositifs médicaux publiera dans le formulaire national la monographie correspondante à laquelle les formules magistrales standard pour les préparations de cannabis normalisées doivent être conformes.
2. La monographie contient également l'action et les indications légalement reconnues pour ces médicaments aux fins prévues à l'article 42 du texte consolidé de la loi sur les garanties et l'utilisation rationnelle des médicaments et des dispositifs médicaux, approuvé par le décret royal législatif 1/2015 du 24 juillet.

Article 5. *Obligations des laboratoires pharmaceutiques fabriquant des préparations de cannabis normalisées.*

1. Les laboratoires pharmaceutiques qui fabriquent des préparations de cannabis normalisées doivent effectuer toutes les opérations de fabrication et/ou de contrôle conformément aux règles de l'Union européenne relatives aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments.
2. Les laboratoires pharmaceutiques sont tenus de veiller au respect des bonnes pratiques de fabrication et de distribution par les fournisseurs ou fabricants de matières premières utilisées dans la fabrication de préparations normalisées. À cette fin, les fournisseurs ou les fabricants font l'objet d'audits à intervalles réguliers. Ils documentent également la chaîne d'approvisionnement de chaque matière première, qui est d'origine légale et conforme à la législation applicable aux stupéfiants et/ou aux substances psychotropes, selon le cas.
3. Les laboratoires pharmaceutiques produisant des préparations de cannabis normalisées ne peuvent fournir ces préparations qu'à des dispensaires hospitaliers légalement établis ou pour l'exportation.
4. Si ces préparations sont considérées comme psychotropes en raison de leur teneur en THC, conformément à l'article 3, les laboratoires pharmaceutiques de fabrication doivent disposer de l'autorisation correspondante, conformément aux dispositions du décret royal 2829/1977 du 6 octobre.
5. De même, lorsque ces fabricants ont obtenu des préparations psychotropes à partir de substances narcotiques (cannabis), ils doivent disposer de l'autorisation correspondante conformément aux dispositions de la loi 17/1967 du 8 avril.

Article 6. *Registre des préparations de cannabis normalisées.*

1. Les préparations de cannabis normalisées utilisées dans la préparation de formules magistrales standard doivent être enregistrées dans le registre des préparations de cannabis normalisées, sous la responsabilité et la gestion de l'agence espagnole des médicaments et des dispositifs médicaux, qui est public.

2. Pour être inscrits au registre, les laboratoires pharmaceutiques responsables de la fabrication et de la mise sur le marché des préparations visées doivent soumettre la demande correspondante à l'agence espagnole des médicaments et des dispositifs médicaux, accompagnée des informations relatives aux préparations figurant en annexe. Ces laboratoires doivent être établis dans l'Union européenne.
3. Le délai maximal de notification de la décision de la procédure est de six mois à compter du jour suivant la date de dépôt d'une demande valable. Dans le cas contraire, la demande est réputée rejetée et tout recours approprié peut être formé.
4. Si la demande ne satisfait pas aux exigences, le demandeur concerné est tenu, dans un délai de dix jours, de remédier aux erreurs ou de présenter les documents requis, étant informé que s'il ne le fait pas, il est réputé avoir retiré sa demande une fois qu'une décision a été prise.

La demande d'enregistrement est rejetée si les données et informations contenues dans la documentation de la demande d'autorisation sont inexactes ou ne sont pas conformes à la législation d'exécution pertinente.

5. Toute modification des conditions d'enregistrement est notifiée à l'agence espagnole des médicaments et des dispositifs médicaux, et les principes généraux énoncés dans le règlement (CE) n° 1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires s'appliquent. Compte tenu de son champ d'application et de l'incidence sur la qualité de la préparation, elle peut nécessiter un nouvel enregistrement tel que visé au paragraphe 2 du présent article.
6. La demande d'enregistrement de préparations de cannabis normalisées est soumise à la redevance prévue à la rubrique 1.2 du groupe I: médicaments à usage humain, de l'article 123 du texte consolidé de la loi sur les garanties et l'utilisation rationnelle des médicaments et des dispositifs médicaux.

Article 7. *Prescription de formules magistrales standard pour les préparations de cannabis normalisées.*

1. Les formules magistrales standard pour les préparations de cannabis normalisées doivent être utilisées pour les indications figurant dans la monographie correspondante du formulaire national dans les cas où aucun médicament fabriqué industriellement n'est autorisé et commercialisé, ou lorsque ceux-ci ne permettent pas un traitement satisfaisant d'un patient spécifique.
2. La prescription est limitée aux médecins spécialistes, dans le cadre des soins hospitaliers, qui traitent les patients avec les indications détaillées dans la monographie correspondante du formulaire national, lorsque les médicaments autorisés et commercialisés ne parviennent pas à un contrôle satisfaisant des symptômes, dans les cas décrits au paragraphe 1 du présent article.
3. La justification du traitement avec des formules magistrales standard de préparations de cannabis, par rapport aux autres traitements reçus par le patient, doit être documentée dans le dossier médical. Le patient doit également être informé des preuves cliniques disponibles, des bénéfices attendus et des risques possibles. Tout

cela conformément à la loi fondamentale 41/2002 du 14 novembre réglementant l'autonomie du patient, ainsi que les droits et obligations en matière d'information et de documentation clinique.

4. Le médecin prescripteur évalue périodiquement l'utilité thérapeutique et l'innocuité de la formule magistrale standard prescrite et envisage l'arrêt du traitement si un bénéfice clinique suffisant n'est pas obtenu ou si le rapport bénéfice/risque est défavorable.

Article 8. *Production de formules magistrales standard pour les préparations de cannabis normalisées par les dispensaires hospitaliers.*

1. La production des formules magistrales standard sera limitée aux dispensaires hospitaliers légalement établis, qui disposent des moyens nécessaires pour leur préparation conformément aux exigences établies dans le formulaire national et dans les normes réglementaires établies pour une préparation et un contrôle de qualité corrects.
2. Les préparations normalisées qui sont considérées comme psychotropes, en raison de leur teneur en THC, ainsi que les formules magistrales standard qui sont produites avec elles, seront régies par leurs réglementations spécifiques.

Article 9. *Conditions de délivrance et de surveillance pharmacothérapeutique.*

1. La dispensation sera effectuée par les dispensaires de l'hôpital, qui fourniront des soins pharmaceutiques et, en collaboration avec l'équipe médicale, effectueront un suivi complet du patient.
2. La nécessité de poursuivre le traitement est évaluée périodiquement, sur la base du bénéfice clinique obtenu et de l'apparition d'effets indésirables, conformément à l'article 7, paragraphe 4.
3. Lorsque la situation clinique de dépendance, de vulnérabilité, de risque ou de distance physique du patient aux centres visés au paragraphe 1 du présent article se présente, les organismes ou autorités compétents des communautés autonomes peuvent établir les mesures de délivrance à distance prévues à l'article 3, paragraphe 8, du texte consolidé de la loi sur les garanties et l'utilisation rationnelle des médicaments et des dispositifs médicaux, approuvé par le décret législatif royal 1/2015 du 24 juillet.

Article 10. *Pharmacovigilance.*

Les professionnels de la santé sont tenus de signaler les effets indésirables présumés des formules magistrales standard pour les préparations de cannabis normalisées au centre autonome de pharmacovigilance correspondant à leur domaine de soins, cette notification étant facultative pour les utilisateurs.

Première disposition additionnelle. *Établissement du registre des préparations de cannabis normalisées.*

Conformément aux dispositions de l'article 6, le registre des préparations de cannabis normalisées est établi pour la préparation des formules magistrales standard par l'agence espagnole des médicaments et des dispositifs médicaux.

Deuxième disposition additionnelle. *Effets de la publication des monographies de formules magistrales de cannabis standard.*

Au plus tard trois mois après l'entrée en vigueur du présent arrêté royal, les monographies des formules magistrales standard auxquelles les formules doivent être conformes sont publiées.

Troisième disposition additionnelle. *Production et dispensation de formules magistrales standard pour les préparations de cannabis par les pharmacies dispensatrices.*

La préparation et la distribution de formules magistrales standard pour les préparations de cannabis normalisées par les pharmacies dispensatrices peuvent être soumises à une réglementation spécifique, sans préjudice de leur participation exceptionnelle en tant que fabricants tiers pour les dispensaires hospitaliers, conformément aux dispositions de l'article 66 du texte consolidé de la loi sur les garanties et l'utilisation rationnelle des médicaments et des dispositifs médicaux, approuvé par le décret législatif royal 1/2015 du 24 juillet.

Première disposition finale. *Attribution de compétences.*

Ce décret royal est pris en vertu de l'article 149.1.16 de la Constitution espagnole, qui confère à l'État une compétence exclusive en matière de législation sur les produits pharmaceutiques.

Deuxième disposition finale. *Évolution législative.*

Le chef du ministère de la santé est autorisé à prendre toutes les dispositions nécessaires à la mise en œuvre et au développement du présent arrêté royal, notamment à prendre les dispositions nécessaires à l'élaboration du registre des préparations de cannabis normalisées visé à l'article 6, ainsi qu'à mettre à jour son annexe en fonction de l'évolution des connaissances scientifiques et techniques, conformément aux orientations et lignes directrices de l'Union européenne.

Troisième disposition finale. *Entrée en vigueur.*

Le présent arrêté royal entre en vigueur le jour suivant sa publication au Journal officiel de l'État.

ANNEXE

Informations à transmettre à l'agence espagnole des médicaments et des dispositifs médicaux pour l'enregistrement des préparations de cannabis normalisées

Les données et documents à joindre à une demande d'enregistrement en vertu de l'article 6 sont soumis conformément aux exigences énoncées dans la présente annexe.

Lors de l'élaboration du dossier de demande d'enregistrement, les demandeurs tiennent également compte des chapitres généraux et des monographies de la pharmacopée européenne qui leur sont applicables, ainsi que des lignes directrices spécifiques pour les substances et préparations à base de plantes publiées par l'agence européenne des médicaments.

Aux fins de la présente annexe, le terme espagnol «extracto» est considéré comme équivalent au terme français «extraits de drogues végétales» tel que défini dans la pharmacopée européenne.

Module 1: Renseignements administratifs

1.1. Le formulaire d'enregistrement comprend:

- Identification de la préparation de cannabis normalisée par son nom, le nom de la substance végétale (selon la pharmacopée européenne) et la définition du ou des extraits (y compris l'état physique et le ou les solvants d'extraction; pour les extraits normalisés, la teneur en THC et/ou CBD et en excipients, le cas échéant, doit être indiquée; la quantité équivalente de préparation à base de plantes authentique est également indiquée, le cas échéant, sous la forme d'une fourchette).
- Le nom et l'adresse du demandeur, le nom et l'adresse des fournisseurs de la substance à base de plantes, ainsi que le nom et l'adresse des fabricants et les lieux où les différentes étapes de fabrication du ou des extraits normalisés et de la préparation de cannabis normalisée sont réalisées et leur contrôle.

1.2. La demande doit être accompagnée de l'autorisation de fabrication et d'importation du ou des fabricants de la préparation de cannabis normalisée. Le dernier certificat de bonnes pratiques de fabrication (BPF) ou toute autre preuve de conformité aux BPF (numéro de référence dans la base de données EudraGDMP) doit également être joint.

1.3. Le texte proposé pour l'étiquette du conditionnement primaire à fournir aux dispensaires hospitaliers doit être fourni. L'étiquetage de ces emballages comporte au moins les informations suivantes:

- Le nom de la préparation de cannabis normalisée, ainsi que le nom de la substance végétale (selon la pharmacopée européenne), et la définition du ou des extraits (y compris l'état physique et le ou les solvants d'extraction; pour les extraits normalisés, la teneur en THC et/ou CBD et les excipients, le cas échéant, doivent être indiqués; la quantité équivalente de préparation à base de plantes authentique est également indiquée, le cas échéant, sous la forme d'une fourchette).
- Pour les excipients dont l'action ou l'effet est reconnu et qui font l'objet d'une déclaration obligatoire, conformément aux lignes directrices applicables de la Commission européenne, la quantité présente dans la préparation normalisée de cannabis doit être indiquée.

- La date d'expiration.
- Conditions de stockage.

Module 2: Informations chimiques et pharmaceutiques

2.1. Extrait de cannabis normalisé

2.1.1. Informations générales:

- *Substance végétale*: Doit être conforme aux dispositions de la monographie de la pharmacopée européenne de *cannabis flos* (3028). Le chimiotype doit être indiqué.
- *Extrait*: Pour la nomenclature de l'extrait, le nom scientifique binomial de la plante est inclus (*cannabis sativa* L.), ainsi que son chimiotype, les parties de la plante utilisées, la définition de l'extrait, le rapport entre la substance végétale et l'extrait, le ou les solvants d'extraction.

La forme physique doit être indiquée.

Le contenu des composants ayant une activité thérapeutique connue (THC et CBD), et d'autres composants, doit être indiqué. Le cas échéant, les excipients utilisés doivent être indiqués.

2.1.2. Production:

2.1.2.1. Fabricants:

- *Substance végétale*: Le nom, l'adresse et la responsabilité de chaque fournisseur, y compris les sous-traitants, ainsi que chaque lieu ou installation proposé pour la production, la collecte et le contrôle de la substance végétale, doivent être indiqués. Il doit être confirmé que la substance végétale est conforme aux bonnes pratiques agricoles et de collecte des matières premières d'origine végétale.
- *Extrait*: Le nom, l'adresse et la responsabilité de chaque fabricant, y compris les sous-traitants, et de chaque lieu de fabrication ou d'installation proposé pour la fabrication et l'essai de l'extrait doivent être indiqués.

2.1.2.2. Description du processus de fabrication et des contrôles du processus:

- *Substance végétale*: Pour chaque producteur, des informations sont fournies pour décrire de manière adéquate la production et la récolte des plantes, y compris leur origine géographique et leurs conditions de croissance, les traitements avant et après récolte, les conditions de séchage et de stockage, ainsi que la taille du lot.
- *Extrait*: Une description détaillée de chaque étape du processus de fabrication, y compris un organigramme, doit être présentée. Il convient d'indiquer comment l'extrait est normalisé par rapport à la teneur déclarée en THC/CBD et, si des excipients sont utilisés pour la normalisation de l'extrait, la quantité qui peut être ajoutée. La taille du lot doit être indiquée.

2.1.2.3. Contrôle des matières premières:

- *Substance végétale*: Non applicable.
- *Extrait*: Une liste de tous les matériaux utilisés dans la fabrication de l'extrait (substance végétale, solvants et réactifs, ainsi que les excipients, le cas échéant) doit être fournie, indiquant le stade du processus auquel chacun d'eux est utilisé. Des informations sur la qualité et le contrôle de ces matériaux sont également fournies et doivent être conformes aux exigences établies dans les monographies de la pharmacopée européenne qui leur sont applicables.

2.1.2.4. Contrôle des étapes critiques et intermédiaires

- *Substance végétale*: Non applicable.
- *Extrait*: Des informations sur les étapes critiques seront présentées. Des informations sur la qualité et le contrôle des étapes intermédiaires du processus, le cas échéant, doivent être fournies.

2.1.2.5. Validation et/ou évaluation du procédé de fabrication.

- *Substance végétale*: Non applicable.
- *Extrait*: Les données de validation du procédé de fabrication doivent être soumises.

2.1.2.6. Développement du processus de fabrication. Un bref résumé sera fourni.

2.1.3. Caractérisation:

2.1.3.1. Élucidation structurelle et autres caractéristiques:

- *Substance à base de plantes*: des informations sur la caractérisation botanique, macroscopique, microscopique et phytochimique doivent être fournies.
- *Extrait*: des informations sur la caractérisation phytochimique et physicochimique doivent être fournies.

2.1.3.2. Impuretés:

- *Substance à base de plantes*: les contaminants/impuretés potentiels résultant de la culture de la substance végétale et des traitements post-récolte (résidus de pesticides et de fumigants, métaux toxiques, aflatoxines, etc.) doivent être indiqués, et leur origine doit être décrite.
- *Extrait*: les contaminants/impuretés potentiels de l'extrait doivent être indiqués, et leur origine décrite.

2.1.4. Contrôle de la substance active:

2.1.4.1. Spécifications.

- *Substance végétale*: Des informations détaillées sur les spécifications utilisées pour le contrôle de la substance à base de plantes sont fournies et sont conformes aux dispositions de la monographie de la pharmacopée européenne de *cannabis flos* (3028), ainsi qu'à la monographie d'application générale (*Herbal drugs*, 1433).
- *Extrait*: Des informations détaillées sur les spécifications utilisées pour le contrôle de l'extrait doivent être fournies. Ces spécifications sont établies conformément aux lignes directrices européennes pour l'application ou à la monographie spécifique de la pharmacopée européenne, le cas échéant.

2.1.4.2. Procédures analytiques. Les méthodes d'analyse utilisées pour le contrôle de la substance végétale et de l'extrait doivent être décrites de manière suffisamment détaillée pour pouvoir être reproduites dans les essais effectués à la demande de l'autorité compétente. Dans le cas des procédures d'essai incluses dans la pharmacopée européenne, cette description peut être remplacée par la référence correspondante à la ou aux monographies et au ou aux chapitres généraux.

2.1.4.3. Validation des procédures analytiques. Les résultats de la validation des méthodes d'analyse utilisées pour le contrôle de la substance végétale et de l'extrait sont fournis, le cas échéant.

2.1.4.4. Analyse de lots: Tant pour la substance végétale que pour l'extrait, les résultats des analyses de lots représentatifs doivent être présentés.

2.1.4.5. Justification des spécifications. Les spécifications de la substance végétale, le cas échéant, et celles de l'extrait doivent être justifiées.

2.1.5. Normes ou matériaux de référence: Les normes et les matériaux de référence utilisés pour le contrôle de la substance végétale et de l'extrait doivent être identifiés et décrits en détail. Lorsqu'elles sont disponibles, les normes de référence de la pharmacopée européenne sont utilisées.

2.1.6. Récipient et système de fermeture: Tant pour la substance végétale que pour l'extrait, la description du récipient et du système de fermeture ainsi que ses spécifications doivent être fournies. Ils doivent être conformes à la législation européenne sur les matériaux et objets en matière plastique destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires, ou aux chapitres généraux de la pharmacopée européenne qui leur sont applicables.

2.1.7. Stabilité: Des informations sur les études de stabilité réalisées et leurs conclusions (période de réanalyse ou durée de conservation et conditions de stockage) doivent être présentées. En l'absence de telles études et, par conséquent, lorsqu'aucune nouvelle période d'essai ou durée de conservation n'a été établie pour la substance végétale et/ou l'extrait, celles-ci doivent être conformes aux spécifications immédiatement avant l'utilisation.

2.2. Préparation de cannabis normalisée

Si la préparation de cannabis normalisée contient plus d'un extrait normalisé, les informations susmentionnées doivent être présentées pour chacun d'eux.

Lorsque le procédé de fabrication de la préparation normalisée de cannabis comprend le mélange de différents extraits normalisés et/ou de leurs dilutions, les informations suivantes doivent également être fournies:

2.2.1. Description et composition du mélange d'extraits normalisés et/ou de leurs dilutions.

2.2.2. Fabrication du mélange d'extraits normalisés et/ou de leurs dilutions:

- Fabricants impliqués dans le processus.
- Formule de lot: La formule détaillée du lot de la taille proposée doit être fournie.
- Description du processus de fabrication et des contrôles de processus.

2.2.3. Contrôle des excipients: Des informations devraient être fournies sur la qualité et le contrôle de celle-ci, si nécessaire.

2.2.4. Contrôle du mélange d'extraits normalisés et/ou de leurs dilutions:

2.2.4.1. Spécifications: Des informations détaillées sur les spécifications utilisées pour son contrôle doivent être fournies.

2.2.4.2. Procédures analytiques: Les procédures analytiques utilisées pour le contrôle doivent être décrites de manière suffisamment détaillée pour pouvoir être reproduites dans les essais effectués à la demande de l'autorité compétente. Dans le cas des procédures d'essai incluses dans la pharmacopée européenne, cette description peut être remplacée par la référence correspondante à la ou aux monographies et au ou aux chapitres généraux.

2.2.4.3. Validation des procédures analytiques: Les résultats de validation des procédures analytiques utilisées pour leur contrôle doivent être fournis.

2.2.4.4. Analyse de lots: Les résultats des analyses de lots représentatifs doivent être présentés.

2.2.4.5. Justification des spécifications: Les spécifications proposées doivent être justifiées.

2.2.5. Normes ou matériaux de référence: Les étalons et matériaux de référence utilisés pour son contrôle doivent être identifiés et décrits en détail, s'ils ne coïncident pas avec ceux utilisés pour le contrôle de l'extrait.

2.2.6. Matériau d'emballage: La description du conteneur et du système de fermeture ainsi que ses spécifications doivent être fournies. Ils doivent être conformes à la législation européenne sur les matériaux et objets en matière plastique destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires, ou aux chapitres généraux de la pharmacopée européenne qui leur sont applicables.

2.2.7. Stabilité: Des informations sur les études réalisées et leurs conclusions (période de validité et conditions de stockage) doivent être incluses.