

Königliches Dekret zur Festlegung der Bedingungen für die Herstellung und Abgabe spezifizierter magistraler Rezepturen für standardisierte Cannabispräparate.

I

Cannabis gilt als Betäubungsmittel im Rahmen der internationalen Kontrollverträge, die von Spanien und den übrigen Mitgliedstaaten der Europäischen Union unterzeichnet wurden, da es in Tabelle I des Anhangs zum Einheits-Übereinkommen von 1961 über Suchtstoffe aufgeführt ist. Dies bedeutet, dass Herstellung, Ausfuhr, Einfuhr, Vertrieb, Handel, Verwendung und Besitz auf medizinische und wissenschaftliche Zwecke beschränkt sein sollten.

Cannabis enthält eine Vielzahl von Komponenten, darunter, aufgrund seiner bekannten pharmakologischen Wirkung, Tetrahydrocannabinol (THC), das die wichtigste psychoaktive Komponente ist, und Cannabidiol (CBD), von dem angenommen wird, dass es keine psychotrope Wirkung hat.

Wissenschaftliche Erkenntnisse haben in einigen therapeutischen Indikationen ein unterschiedliches Ausmaß von Nutzen von Cannabis und seinen Extrakten gezeigt. Derzeit sind die Indikationen, für die es mehr Beweise und Konsens in der wissenschaftlichen Gemeinschaft gibt, Spastik aufgrund von Multipler Sklerose, schwere Formen der refraktären Epilepsie, Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen sowie refraktäre chronische Schmerzen. Für die ersten drei Indikationen wurden industriell hergestellte Arzneimittel zugelassen, die entweder Cannabisextrakte mit den Wirkstoffen THC und/oder CBD oder synthetische Cannabinoide enthalten. Diese Arzneimittel wurden nach den üblichen Verfahren zugelassen, die für industriell hergestellte Arzneimittel gelten, nachdem die Studien, die ihre Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit in bestimmten therapeutischen Indikationen, einschließlich der obligatorischen klinischen Prüfungen, belegen, vollständig bewertet wurden. Die Zulassung dieser Arzneimittel durch die europäischen nationalen Behörden, die Europäische Kommission oder Regulierungsbehörden mit gleichwertigen Anforderungen gewährleistet ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis für die in ihrer Packungsbeilage enthaltenen Indikationen und Anwendungsbedingungen. Für die Indikation refraktärer chronischer Schmerzen gibt es in Spanien keine zugelassenen Arzneimittel auf Cannabisbasis. Obwohl eine breite Palette von Medikamenten und therapeutischen Strategien zur Behandlung aller Arten von Schmerzen zur Verfügung steht, wird manchmal keine ausreichende Schmerzkontrolle für die Patienten erreicht. In Fällen, in denen zugelassene Behandlungen nicht ausreichend wirksam sind, kann die Verwendung von spezifizierten magistralen Rezepturen für standardisierte Cannabisextrakte eine Option sein.

Auf Ersuchen des Ausschusses für Gesundheit und Verbraucherschutz des Abgeordnetenkongresses wurde in seiner Sitzung vom 13. Mai 2021 und zur Analyse der Erfahrungen mit der Regulierung von Cannabis für medizinische Zwecke eine Unterkommission eingerichtet, deren Schlussfolgerungen darauf hindeuten, dass aus Cannabis gewonnene Präparate für einige Patienten als therapeutische Option nützlich sein könnten. Folglich bestanden die Empfehlungen der Unterkommission darin, die Annahme der erforderlichen Maßnahmen zu fordern, um die Verfügbarkeit standardisierter Cannabispräparate für bestimmte Patienten zu ermöglichen, für die diese Arzneimittel eine Verbesserung nach sich ziehen können, nachdem die zugelassenen Behandlungen nicht wirksam waren. Sie erkannten auch an, dass das Vorhandensein standardisierter Präparate mit einer definierten Zusammensetzung in Bezug auf Dosierung, Stabilität und Handhabung im Vergleich zu anderen möglichen Arten des Cannabiskonsums von Vorteil ist.

Die Verwendung spezifizierter magistraler Rezepturen für standardisierte Cannabispräparate, die bei der spanischen Agentur für Arzneimittel und Medizinprodukte registriert sind, stellt die Qualität dieser Rezepturen, ihre Reproduzierbarkeit und Homogenität sicher und ermöglicht eine vorhersehbarere Dosierung und Verwendung. Diese Rezepturen werden nach der Ausstellung einer ärztlichen Verschreibung und unter der Leitung einer pharmazeutischen Fachperson von Krankenhausapotheken unter Einhaltung der geltenden Regeln für die korrekte Zubereitung hergestellt.

Die Nationale Rezeptursammlung enthält die spezifizierten magistralen Rezepturen. Die Aufnahme einer Monographie in die Nationale Rezeptursammlung befasst sich mit der Notwendigkeit, die Entwicklung dieser Arzneimittel zu standardisieren und eine Reihe von Anwendungen und Indikationen festzulegen, bei denen die angegebenen magistralen Rezepturen für standardisierte Cannabispräparate eine Alternative für den Fall sein könnten, dass therapeutische Optionen versagen.

Um ihre Qualität zu gewährleisten, legt dieses Königliche Dekret die Bedingungen für die Verschreibung, Zubereitung, Abgabe und Verwendung bestimmter magistraler Rezepturen für standardisierte Cannabispräparate sowie ein Register standardisierter Cannabispräparate fest, die bei der Herstellung dieser magistralen Rezepturen verwendet werden.

II

Dieses Königliche Dekret ist in zehn Artikel, zwei Zusatzbestimmungen, drei Schlussbestimmungen und einen Anhang gegliedert.

In den Artikeln 1 und 2 werden der Zweck des Dekrets, die Bedingungen für die Verschreibung, Zubereitung und Abgabe standardisierter Cannabispräparate sowie die Einrichtung eines Registers für diese Präparate festgelegt. Eine Liste der Begriffsbestimmungen, die in diesem Dekret verwendet werden, wird ebenfalls erstellt.

Artikel 3 regelt die Kontrollbedingungen für die unter dieses Dekret fallenden Präparate.

Artikel 4 betrifft die Notwendigkeit und die Vorschriften, die für die Veröffentlichung der entsprechenden Monographie der spezifizierten magistralen Rezepturen für standardisierte Cannabispräparate in der Nationalen Rezeptursammlung gelten.

In den Artikeln 5 und 6 sind die Verpflichtungen der pharmazeutischen Laboratorien, die standardisierte Cannabispräparate herstellen, in Bezug auf die Einhaltung der Vorschriften für gute Herstellungspraktiken und gute Vertriebspraktiken sowie die Verpflichtung der pharmazeutischen Laboratorien festgelegt, bei der spanischen Agentur für Arzneimittel und Medizinprodukte die Eintragung in das Register standardisierter Cannabispräparate zu beantragen.

Die Artikel 7, 8 und 9 legen die Bedingungen für die Verschreibung durch Fachärztkräfte und ihre Verpflichtung fest, die Behandlung mit spezifizierten magistralen Rezepturen für standardisierte Cannabispräparate durch die erforderlichen Unterlagen zu rechtfertigen, sowie die Bedingungen für die Vorbereitung durch gesetzlich eingerichtete Krankenhausapotheken gemäß den Anforderungen der Nationalen Rezeptursammlung. Das Dekret regelt auch die Bedingungen für die Abgabe und die pharmakotherapeutische Überwachung durch Krankenhausapotheken und das medizinische Team.

Schließlich wird in Artikel 10 festgelegt, dass Angehörige der Gesundheitsberufe vermutete Nebenwirkungen der spezifizierten magistralen Rezepturen dem entsprechenden Autonomen Zentrum für die Überwachung der Arzneimittelsicherheit melden müssen.

Das vorliegende Königliche Dekret steht im Einklang mit den Grundsätzen einer vernünftigen Regulierung gemäß Artikel 129 des Gesetzes 39/2015 vom 1. Oktober über das Gemeinsame Verwaltungsverfahren der öffentlichen Verwaltung und insbesondere mit den Grundsätzen der Notwendigkeit, Wirksamkeit, Verhältnismäßigkeit, Rechtssicherheit, Transparenz und Effizienz.

Er entspricht den Grundsätzen der Notwendigkeit und Wirksamkeit, da er durch die in den vorstehenden Absätzen beschriebenen Gründe des Allgemeininteresses gerechtfertigt ist, und ist das am besten geeignete Instrument, um die Erreichung der vorgeschlagenen Ziele zu gewährleisten.

Was die Einhaltung des Grundsatzes der Verhältnismäßigkeit betrifft, so enthält diese Regel die Vorschriften, die erforderlich sind, um den ermittelten Bedarf zu decken, so dass es zur Erreichung der gesetzten Ziele keine anderen Maßnahmen gibt, die die Rechte weniger einschränken oder den Adressaten weniger Verpflichtungen auferlegen. Ebenso entsprechen die möglichen Einschränkungen der Rechte den Bestimmungen des Gesetzes 14/1986 vom 25. April und dem konsolidierten Text des Gesetzes über Garantien und die rationelle Verwendung von Arzneimitteln und Medizinprodukten.

Mit diesem Königlichen Dekret werden keine zusätzlichen oder anderen als die im Gesetz 39/2015 vom 1. Oktober vorgesehenen Verfahren eingeführt oder festgelegt. Die Besonderheiten des spezifischen Verfahrens werden jedoch in Bezug auf die Fristen und die einzuholenden Berichte beibehalten, die bereits in den Verfahren, die in den früheren Rechtsvorschriften geregelt waren, vorhanden sind.

Ebenso wurde während des Entwurfsverfahrens die aktive Beteiligung potenzieller Adressaten der Norm durch Verfahren der vorherigen öffentlichen Konsultation und öffentlichen Anhörung und Information unter Berücksichtigung ihrer Bemerkungen gefördert.

Dieses Königliche Dekret war Gegenstand eines vorherigen Berichts des Beratenden Ausschusses und des gesamten Interterritorialen Rates des Nationalen Gesundheitssystems. Bei der Ausarbeitung dieser Norm wurden unter anderem die Autonomen Gemeinschaften, die Städte Ceuta und Melilla sowie die betroffenen Sektoren konsultiert.

Dieses Königliche Dekret unterliegt auch dem Verfahren für die Bereitstellung von Informationen über technische Normen und Vorschriften sowie über Vorschriften für die Informationsgesellschaft, das durch das Königliche Dekret 1337/1999 vom 31. Juli über die Übermittlung von Informationen auf dem Gebiet der technischen Normen und Vorschriften und Vorschriften für die Dienste der Informationsgesellschaft geregelt wird, um der Richtlinie (EU) 2015/1535 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 9. September 2015 über ein Informationsverfahren auf dem Gebiet der technischen Vorschriften und der Vorschriften für die Dienste der Informationsgesellschaft nachzukommen.

In Übereinstimmung mit den Bestimmungen des Artikels 149.1.16 der spanischen Verfassung wird dieses Königliche Dekret in Übereinstimmung mit der ausschließlichen Zuständigkeit des Staates in Fragen der Arzneimittelgesetzgebung und gemäß den Bestimmungen des

konsolidierten Textes des Gesetzes über Garantien und die rationelle Verwendung von Arzneimitteln und Medizinprodukten erlassen, das durch das Königliche Gesetzesdekret 1/2015 vom 24. Juli genehmigt wurde, insbesondere dessen Kapitel IV über Gesundheitsgarantien für spezifizierte magistrale Rezepturen und seine zweite Schlussbestimmung, die die Regierung ermächtigt, im Rahmen ihrer Befugnisse Verordnungen und Regeln für die Anwendung und Entwicklung dieses Gesetzes zu genehmigen.

Dementsprechend auf Vorschlag des Gesundheitsministers mit vorheriger Zustimmung des Ministers für digitale Transformation und öffentlichen Dienst, im Einvernehmen mit dem Staatsrat und nach Beratung durch den Ministerrat in seiner Sitzung am XX XXXXXXXX 202X

WIRD FOLGENDES VERFÜGT:

Artikel 1. *Ziel und Anwendungsbereich.*

1. Dieses Königliche Dekret legt die Bedingungen für die Verschreibung, Zubereitung, Abgabe und Verwendung spezifizierter magistraler Rezepturen für standardisierte Cannabispräparate fest. Ebenso wird ein Register standardisierter Cannabispräparate eingerichtet, die bei der Ausarbeitung dieser standardisierten magistralen Rezepturen verwendet werden, um ihre Qualität zu gewährleisten.
2. Zugelassene industriell hergestellte Arzneimittel und untersuchte Arzneimittel auf Cannabisbasis, die den jeweiligen spezifischen Vorschriften unterliegen, fallen nicht in den Anwendungsbereich dieses Königlichen Dekrets. Cannabinoide, die durch synthetische Verfahren oder aus anderen Quellen als Cannabis gewonnen werden, fallen ebenfalls nicht in den Anwendungsbereich dieses Königlichen Dekrets.

Artikel 2. *Begriffsbestimmungen.*

Für die Zwecke dieses Königlichen Dekrets gelten die folgenden Begriffsbestimmungen:

- a) Standardisiertes Cannabispräparat: ein Produkt mit einer definierten Menge an THC und/oder CBD, das einen oder mehrere standardisierte Cannabisextrakte enthält, die von der spanischen Agentur für Arzneimittel und Medizinprodukte zur Verwendung bei der Herstellung einer standardisierten magistralen Rezeptur registriert wurden.
- b) Cannabinoide: organische Verbindungen, die zur Gruppe der Terpenphenole gehören, in Cannabis vorkommen und für seine wichtigsten pharmakologischen Wirkungen verantwortlich sind.
- c) Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC): Cannabinoid-Komponente von Cannabis, die in variablen Mengen vorhanden ist, die wichtigste chemische Substanz, die für ihre psychoaktiven Wirkungen verantwortlich ist und den rechtlichen Status einer psychotropen Substanz hat, die in Tabelle II des Anhangs 1 des Königlichen Dekrets 2829/1977 vom 6. Oktober zur Regelung psychotroper Arzneimittel und Zubereitungen sowie zur Kontrolle und Inspektion ihrer Herstellung, Verteilung, Verschreibung und Abgabe aufgeführt ist.

- d) Cannabidiol (CBD): Cannabinoid-Komponente von Cannabis, in unterschiedlichen Mengen vorhanden, eine Chemikalie, die für verschiedene pharmakologische Wirkungen verantwortlich ist.
- e) Spezifizierte magistrale Rezeptur: die in der Nationalen Rezeptsammlung aufgrund ihrer häufigen Verwendung und Nützlichkeit enthaltene spezifizierte magistrale Rezeptur.

Artikel 3. *Bedingungen für die Kontrolle standardisierter Cannabispräparate.*

Standardisierte Cannabispräparate mit einem THC-Gehalt von 0,2 Gew.-% oder mehr gelten als psychotrop und unterliegen den Kontrollmaßnahmen und -beschränkungen, die sich aus dem Übereinkommen von 1971 über psychotrope Stoffe gemäß dem Königlichen Dekret 2829/1977 vom 6. Oktober zur Regelung psychotroper Arzneimittel und Zubereitungen ergeben, sowie der Kontrolle und Inspektion ihrer Herstellung, Verteilung, Verschreibung und Abgabe.

Artikel 4. *Monographie der Nationalen Rezeptsammlung von spezifizierten magistralen Rezepturen für Cannabispräparate.*

1. Die spanische Agentur für Arzneimittel und Medizinprodukte wird in der Nationalen Rezeptsammlung die entsprechende Monographie veröffentlichen, der die spezifizierten magistralen Rezepturen für standardisierte Cannabispräparate entsprechen müssen.
2. Die Monographie enthält auch die rechtlich anerkannten Maßnahmen und Indikationen für diese Arzneimittel für die in Artikel 42 der konsolidierten Fassung des Gesetzes über Garantien und die rationelle Verwendung von Arzneimitteln und Medizinprodukten, genehmigt durch das Königliche Gesetzesdekret 1/2015 vom 24. Juli, festgelegten Zwecke.

Artikel 5. *Pflichten pharmazeutischer Laboratorien, die standardisierte Cannabispräparate herstellen.*

1. Pharmazeutische Laboratorien, die standardisierte Cannabispräparate herstellen, müssen alle Herstellungs- und/oder Kontrollvorgänge gemäß den Vorschriften der Europäischen Union über die gute Herstellungspraxis für Arzneimittel durchführen.
2. Pharmazeutische Laboratorien sind verpflichtet, die Einhaltung der guten Herstellungspraxis und der guten Vertriebspraxis durch Lieferanten oder Hersteller von Ausgangsstoffen, die bei der Herstellung standardisierter Präparate verwendet werden, sicherzustellen. Zu diesem Zweck werden die Lieferanten oder Hersteller in regelmäßigen Abständen auditiert. Sie dokumentieren auch die Lieferkette jedes Ausgangsmaterials, das rechtmäßigen Ursprungs ist und gegebenenfalls den für Betäubungsmittel und/oder psychotrope Stoffe geltenden Rechtsvorschriften entspricht.
3. Pharmazeutische Laboratorien, die standardisierte Cannabispräparate herstellen, dürfen solche Präparate nur an rechtmäßig eingerichtete Krankenhausapotheken oder für den Export liefern.

4. Wenn diese Präparate aufgrund ihres THC-Gehalts als psychotrop gelten, müssen die pharmazeutischen Herstellungslaboratorien gemäß Artikel 3 über die entsprechende Genehmigung gemäß den Bestimmungen des Königlichen Dekrets 2829/1977 vom 6. Oktober verfügen.
5. Ebenso müssen diese Hersteller, wenn sie psychotrope Präparate aus Betäubungsmitteln (Cannabis) erhalten haben, über die entsprechende Genehmigung gemäß den Bestimmungen des Gesetzes 17/1967 vom 8. April verfügen.

Artikel 6. Register standardisierter Cannabispräparate.

1. Standardisierte Cannabispräparate, die bei der Herstellung von spezifizierten magistralen Rezepturen verwendet werden, müssen unter der Verantwortung und Verwaltung der spanischen Agentur für Arzneimittel und Medizinprodukte in das Register standardisierter Cannabispräparate eingetragen werden, das öffentlich zugänglich ist.
2. Um in das Register eingetragen zu werden, müssen die pharmazeutischen Laboratorien, die für die Herstellung und das Inverkehrbringen der genannten Präparate verantwortlich sind, den entsprechenden Antrag zusammen mit den Angaben zu den im Anhang aufgeführten Präparaten bei der spanischen Agentur für Arzneimittel und Medizinprodukte einreichen. Diese Laboratorien müssen in der Europäischen Union eingerichtet werden.
3. Die Frist für die Mitteilung der Entscheidung über das Verfahren beträgt höchstens sechs Monate ab dem Tag, der auf den Tag der Einreichung eines gültigen Antrags folgt. Andernfalls gilt der Antrag als abgelehnt, und es können geeignete Rechtsmittel eingelegt werden.
4. Entspricht der Antrag nicht den Anforderungen, so hat der betreffende Antragsteller innerhalb von zehn Tagen die Fehler zu beheben oder die erforderlichen Unterlagen vorzulegen, wobei er davon in Kenntnis gesetzt wird, dass sein Antrag, wenn er dies nicht tut, als zurückgezogen gelten wird, sobald eine Entscheidung getroffen wurde.

Der Antrag auf Registrierung wird abgelehnt, wenn die in der Dokumentation des Zulassungsantrags enthaltenen Daten und Informationen unrichtig sind oder den einschlägigen Durchführungsvorschriften nicht entsprechen.

5. Änderungen der Registrierungsbedingungen sind der spanischen Agentur für Arzneimittel und Medizinprodukte mitzuteilen, und es gelten die allgemeinen Grundsätze der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln. Aufgrund ihres Anwendungsbereichs und der Auswirkungen auf die Qualität des Präparats kann sie eine erneute Registrierung gemäß Absatz 2 dieses Artikels erfordern.
6. Der Antrag auf Registrierung standardisierter Cannabispräparate unterliegt der Gebühr gemäß Überschrift 1.2 der Gruppe I: Humanarzneimittel, Artikel 123 der konsolidierten Fassung des Gesetzes über Garantien und die rationelle Verwendung von Arzneimitteln und Medizinprodukten.

Artikel 7. *Verschreibung spezifizierter magistraler Formeln für standardisierte Cannabispräparate.*

1. Die spezifizierten magistralen Rezepturen für standardisierte Cannabispräparate sind für die in der entsprechenden Monographie der Nationalen Rezeptursammlung aufgeführten Indikationen in Fällen zu verwenden, in denen keine industriell hergestellten Arzneimittel zugelassen sind und in Verkehr gebracht werden oder in denen diese keine zufriedenstellende Behandlung eines bestimmten Patienten ermöglichen.
2. Die Verschreibung ist auf Fachärztkräfte im Rahmen der Krankenhausbehandlung beschränkt, die Patienten mit den in der entsprechenden Monographie der Nationalen Rezeptursammlung aufgeführten Indikationen behandeln, wenn die zugelassenen und in Verkehr gebrachten Arzneimittel in den in Absatz 1 dieses Artikels beschriebenen Fällen keine zufriedenstellende Kontrolle der Symptome erreichen.
3. Die Begründung für die Behandlung mit spezifizierten magistralen Rezepturen von Cannabispräparaten in Bezug auf andere Behandlungen, die der Patient erhält, ist in der Krankenakte zu dokumentieren. Der Patient sollte auch über die verfügbaren klinischen Nachweise, den erwarteten Nutzen und mögliche Risiken informiert werden. All dies in Übereinstimmung mit dem Grundgesetz 41/2002 vom 14. November, das die Autonomie des Patienten sowie Rechte und Pflichten in Bezug auf Informationen und klinische Dokumentation regelt.
4. Der verschreibende Arzt bewertet regelmäßig den therapeutischen Nutzen und die Sicherheit der vorgeschriebenen spezifizierten magistralen Rezeptur und erwägt die Beendigung der Behandlung, wenn kein ausreichender klinischer Nutzen erzielt wird oder wenn das Nutzen-Risiko-Verhältnis ungünstig ist.

Artikel 8. *Herstellung spezifizierter magistraler Rezepturen für standardisierte Cannabispräparate durch Krankenhausapotheken.*

1. Die Herstellung der spezifizierten magistralen Rezeptur beschränkt sich auf gesetzlich eingerichtete Krankenhausapotheken, die über die erforderlichen Mittel verfügen, um sie gemäß den Anforderungen der Nationalen Rezeptursammlung und den gesetzlich festgelegten Normen für die korrekte Herstellung und Qualitätskontrolle vorzubereiten.
2. Standardisierte Präparate, die aufgrund ihres THC-Gehalts als psychotrop gelten, sowie die spezifizierten magistralen Rezepturen, die mit ihnen hergestellt werden, unterliegen ihren spezifischen Vorschriften.

Artikel 9. *Bedingungen für die pharmakotherapeutische Abgabe und Überwachung.*

1. Die Abgabe wird von den Krankenhausapotheken durchgeführt, die die pharmazeutische Versorgung übernehmen und in Zusammenarbeit mit dem medizinischen Team eine umfassende Nachsorge des Patienten durchführen.
2. Die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Behandlung wird regelmäßig auf der Grundlage des erzielten klinischen Nutzens und des Auftretens von Nebenwirkungen gemäß Artikel 7 Absatz 4 bewertet.

3. Wenn sich die klinische Situation der Abhängigkeit, der Verletzlichkeit, des Risikos oder der physischen Entfernung des Patienten zu den in Absatz 1 dieses Artikels genannten Zentren ergibt, können die zuständigen Stellen oder Behörden der Autonomen Gemeinschaften die in Artikel 3 Absatz 8 des konsolidierten Textes des Gesetzes über Garantien und die rationelle Verwendung von Arzneimitteln und Medizinprodukten, das durch das Königliche Gesetzesdekret 1/2015 vom 24. Juli genehmigt wurde, vorgesehenen Maßnahmen zur Fernabgabe festlegen.

Artikel 10. Pharmakovigilanz.

Angehörige der Gesundheitsberufe sind verpflichtet, vermutete Nebenwirkungen bestimmter magistraler Rezepturen für standardisierte Cannabispräparate dem Autonomen Zentrum für Pharmakovigilanz entsprechend ihrem Behandlungsbereich zu melden, wobei diese Meldung für die Nutzer optional ist.

Erste Zusatzbestimmung. Einrichtung des Registers standardisierter Cannabispräparate.

Gemäß den Bestimmungen von Artikel 6 wird das Register standardisierter Cannabispräparate für die Zubereitung von magistralen Rezepturen eingerichtet, die von der spanischen Agentur für Arzneimittel und Medizinprodukte festgelegt wurden.

Zweite Zusatzbestimmung. Auswirkungen der Veröffentlichung der Monographien spezifizierter magistraler Cannabisrezepturen.

Spätestens drei Monate nach Inkrafttreten dieses Königlichen Dekrets werden die Monographien bestimmter magistraler Rezepturen veröffentlicht, denen die Rezepturen entsprechen müssen.

Dritte Zusatzbestimmung. Herstellung und Abgabe von bestimmten magistralen Rezepturen für Cannabispräparate durch abgebende Apotheken.

Die Herstellung und Abgabe bestimmter magistraler Rezepturen für standardisierte Cannabispräparate durch abgebende Apotheken kann unbeschadet ihrer ausnahmsweisen Beteiligung als Drittverarbeiter für Krankenhausapotheken gemäß den Bestimmungen von Artikel 66 des durch das Königliche Gesetzesdekret 1/2015 vom 24. Juli genehmigten konsolidierten Textes des Gesetzes über Garantien und die rationelle Verwendung von Arzneimitteln und Medizinprodukten einer besonderen Regelung unterliegen.

Erste Schlussbestimmung. Zuständigkeitsrecht

Dieses Königliche Dekret wird gemäß Artikel 149.1.16 der spanischen Verfassung erlassen, der dem Staat die ausschließliche Zuständigkeit in Fragen der Arzneimittelgesetzgebung überträgt.

Zweite Schlussbestimmung. Entwicklung der Rechtsvorschriften.

Die Leitung des Gesundheitsministeriums ist befugt, alle notwendigen Vorkehrungen für die Umsetzung und Weiterentwicklung dieses Königlichen Dekrets zu treffen, insbesondere die Bestimmungen für die Entwicklung des Registers standardisierter Cannabispräparate gemäß Artikel 6 zu erlassen und seinen Anhang entsprechend dem Fortschritt der wissenschaftlichen

und technischen Kenntnisse im Einklang mit den Leitlinien der Europäischen Union zu aktualisieren.

Dritte Schlussbestimmung. *Inkrafttreten.*

Dieses königliche Dekret tritt am Tag nach seiner Veröffentlichung im spanischen Staatsanzeiger in Kraft.

ANHANG

Informationen, die der spanischen Agentur für Arzneimittel und Medizinprodukte für die Registrierung standardisierter Cannabispräparate zu übermitteln sind

Die Daten und Unterlagen, die einem Antrag auf Registrierung gemäß Artikel 6 beizufügen sind, sind gemäß den Anforderungen dieses Anhangs vorzulegen.

Bei der Erstellung des Registrierungsantragsdossiers berücksichtigen die Antragsteller auch die für sie geltenden allgemeinen Kapitel und Monographien des Europäischen Arzneibuchs sowie die von der Europäischen Arzneimittel-Agentur veröffentlichten spezifischen Leitlinien für pflanzliche Stoffe und Zubereitungen.

Für die Zwecke dieses Anhangs gilt der spanische Begriff „extracto“ als gleichwertig mit dem englischen Begriff „herbal drug extracts“ im Sinne des Europäischen Arzneibuchs.

Modul 1: Verwaltungsinformationen

1.1. Das Registrierungsformular enthält:

- Identifizierung des standardisierten Cannabispräparats durch seinen Namen, den Namen des pflanzlichen Stoffes (gemäß dem Europäischen Arzneibuch) und die Definition des Extrakts/der Extrakte (einschließlich des physikalischen Zustands und des Extraktionslösungsmittels/der Extraktionslösungsmittel; bei standardisierten Extrakten ist der Gehalt an THC und/oder CBD und gegebenenfalls an Hilfsstoffen anzugeben; die äquivalente Menge an echtem pflanzlichem Präparat ist gegebenenfalls auch als Spanne anzugeben).
- Name und Anschrift des Antragstellers, Name und Anschrift der Lieferanten des pflanzlichen Stoffes sowie Name und Anschrift der Hersteller und der Orte, an denen die verschiedenen Herstellungsstufen des/der standardisierten Extrakts/Extrakte und des standardisierten Präparats von Cannabis durchgeführt werden, und deren Kontrolle.

1.2. Dem Antrag ist die Herstellungs- und Einfuhrgenehmigung des/der Hersteller(s) des standardisierten Cannabispräparats beizufügen. Das neueste Zertifikat der Guten Herstellungspraxis (GMP) oder ein anderer Nachweis der Einhaltung des GMP (Referenznummer in der EudraGDMP-Datenbank) ist ebenfalls beizufügen.

1.3. Der vorgeschlagene Text für das Etikett für die an Krankenhausapotheken zu liefernde Primärverpackung ist vorzulegen. Das Etikett dieser Verpackungen muss mindestens folgende Angaben enthalten:

- Name des standardisierten Cannabispräparats sowie Name der pflanzlichen Substanz (gemäß dem Europäischen Arzneibuch) und Definition des Extrakts/der Extrakte (einschließlich des physikalischen Zustands und der Extraktionslösung(en); bei standardisierten Extrakten sind der THC- und/oder CBD-Gehalt und gegebenenfalls die sonstigen Hilfsstoffe anzugeben; die äquivalente Menge an echtem pflanzlichem Präparat ist gegebenenfalls auch als Spanne anzugeben).
- Für Hilfsstoffe, die eine anerkannte Wirkung haben und gemäß den geltenden Leitlinien der Europäischen Kommission meldepflichtig sind, ist die in dem standardisierten Cannabispräparat enthaltene Menge anzugeben.
- Ablaufdatum.

- Lagerbedingungen.

Modul 2: Chemische und pharmazeutische Informationen

2.1. Standardisierter Cannabisextrakt

2.1.1. Allgemeines:

- *Pflanzenstoff*: Muss den Bestimmungen der Monographie des Europäischen Arzneibuchs von *Cannabis flos* (3028) entsprechen. Der Chemotyp ist anzugeben.
- *Extrakt*: Für die Nomenklatur des Extrakts ist der binomiale wissenschaftliche Name der Pflanze anzugeben (*Cannabis sativa* L.) sowie deren Chemotyp, die verwendeten Pflanzenteile, die Definition des Extrakts, das Verhältnis der Pflanzensubstanz zum Extrakt, das oder die Extraktionslösungsmittel.
Die physische Form ist anzugeben.
Der Gehalt an Komponenten mit bekannter therapeutischer Aktivität (THC und CBD) und anderen Komponenten ist anzugeben. Gegebenenfalls sind die verwendeten Hilfsstoffe anzugeben.

2.1.2. Herstellung:

2.1.2.1. Hersteller:

- *Pflanzenstoff*: Name, Anschrift und Verantwortung jedes Lieferanten, einschließlich der Auftragnehmer, sowie jeder vorgeschlagene Ort oder jede vorgeschlagene Einrichtung für die Herstellung/Sammlung und Kontrolle des pflanzlichen Stoffes sind anzugeben. Es muss bestätigt werden, dass der pflanzliche Stoff der guten landwirtschaftlichen Praxis und der guten Sammlungspraxis für Ausgangsstoffe pflanzlichen Ursprungs entspricht.
- *Extrakt*: Name, Anschrift und Verantwortung jedes Herstellers, einschließlich der Auftragnehmer, sowie jeder vorgeschlagene Herstellungs- oder Einbauort für die Herstellung und Prüfung des Extrakts sind anzugeben.

2.1.2.2. Beschreibung des Herstellungsprozesses und der Prozesskontrollen:

- *Pflanzenstoff*: Für jeden Erzeuger sind Informationen vorzulegen, die eine angemessene Beschreibung der Erzeugung und Ernte der Pflanzen, einschließlich ihres geografischen Ursprungs und ihrer Wachstumsbedingungen, der Vor- und Nacherntebehandlungen, der Trocknungs- und Lagerbedingungen sowie der Chargengröße ermöglichen.
- *Extrakt*: Es ist eine detaillierte Beschreibung der einzelnen Phasen des Herstellungsprozesses, einschließlich eines Flussdiagramms, vorzulegen. Es ist anzugeben, wie der Extrakt auf den angegebenen THC/CBD-Gehalt standardisiert ist und, wenn Hilfsstoffe für die Standardisierung des Extrakts verwendet werden, welche Menge zugesetzt werden kann. Die Chargengröße ist anzugeben.

2.1.2.3. Kontrolle der Ausgangsstoffe:

- *Pflanzenstoff*: Nicht zutreffend.
- *Extrakt*: Es ist eine Liste aller bei der Herstellung des Extrakts verwendeten Materialien (pflanzlicher Stoff, Lösungsmittel und Reagenzien sowie gegebenenfalls Hilfsstoffe) vorzulegen, in der die Verfahrensstufe angegeben ist, in der jedes von ihnen verwendet wird. Informationen über die Qualität und Kontrolle dieser Materialien sind ebenfalls vorzulegen und müssen den Anforderungen entsprechen,

die in den für sie geltenden Monographien des Europäischen Arzneibuchs festgelegt sind.

2.1.2.4. Kontrolle kritischer Schritte und Zwischenschritte

- *Pflanzenstoff*: Nicht zutreffend.
- *Extrakt*: Es werden Informationen zu kritischen Schritten präsentiert. Gegebenenfalls sind Informationen zur Qualität und Kontrolle der Zwischenschritte vorzulegen.

2.1.2.5. Validierung und/oder Bewertung von Herstellungsprozessen.

- *Pflanzenstoff*: Nicht zutreffend.
- *Extrakt*: Validierungsdaten des Herstellungsverfahrens sind vorzulegen.

2.1.2.6. Entwicklung des Herstellungsprozesses. Eine kurze Zusammenfassung wird bereitgestellt.

2.1.3. Charakterisierung:

2.1.3.1. Strukturaufklärung und andere Merkmale:

- *Pflanzenstoff*: Es sind Informationen über die botanische, makroskopische, mikroskopische und phytochemische Charakterisierung vorzulegen.
- *Extrakt*: Angaben zur phytochemischen und physikalisch-chemischen Charakterisierung sind vorzulegen.

2.1.3.2. Verunreinigungen:

- *Pflanzenstoff*: Die potenziellen Kontaminanten/Verunreinigungen, die sich aus dem Anbau der pflanzlichen Substanz und der Behandlung nach der Ernte ergeben (Rückstände von Pestiziden und Begasungsmitteln, toxische Metalle, Aflatoxine usw.), sind anzugeben und ihre Herkunft zu beschreiben.
- *Extrakt*: Die potenziellen Kontaminanten/Verunreinigungen des Extrakts sind anzugeben und ihre Herkunft zu beschreiben.

2.1.4. Kontrolle des Wirkstoffs:

2.1.4.1. Spezifikationen.

- *Pflanzenstoff*: Detaillierte Angaben zu den Spezifikationen, die für die Kontrolle des pflanzlichen Stoffes verwendet werden, sind vorzulegen und müssen den Bestimmungen der Monographie des Europäischen Arzneibuchs von *Cannabis flos* (3028) sowie der allgemeinen Anwendungsmonographie (*Kräuterdrogen*, 1433) entsprechen.
- *Extrakt*: Detaillierte Angaben zu den Spezifikationen, die für die Kontrolle des Extrakts verwendet werden, sind vorzulegen. Diese Spezifikationen werden im Einklang mit den europäischen Anwendungsleitlinien oder gegebenenfalls der spezifischen Monographie des Europäischen Arzneibuchs festgelegt.

2.1.4.2. Analytische Verfahren. Die analytischen Verfahren zur Kontrolle sowohl des pflanzlichen Stoffs als auch des Extrakts sind so genau zu beschreiben, dass sie in den auf Antrag der zuständigen Behörde durchgeführten Prüfungen nachvollzogen werden können. Bei Prüfverfahren im Europäischen Arzneibuch kann diese Beschreibung durch den entsprechenden Verweis auf die Monographie(n) und die allgemeinen Kapitel ersetzt werden.

2.1.4.3. Validierung analytischer Verfahren. Gegebenenfalls sind Validierungsergebnisse der zur Kontrolle des pflanzlichen Stoffes und Extrakts verwendeten Analyseverfahren vorzulegen.

2.1.4.4. Chargenanalyse: Sowohl für den pflanzlichen Stoff als auch für den Extrakt sind die Ergebnisse der Analysen repräsentativer Chargen vorzulegen.

2.1.4.5. Begründung der Spezifikationen. Gegebenenfalls sind die Spezifikationen des pflanzlichen Stoffes und des Extrakts zu begründen.

2.1.5. Standards oder Referenzmaterialien: Die Standards und Referenzmaterialien, die bei der Kontrolle sowohl des pflanzlichen Stoffes als auch des Extrakts verwendet werden, sind zu ermitteln und ausführlich zu beschreiben. Soweit verfügbar, sind die Referenzstandards des Europäischen Arzneibuchs zu verwenden.

2.1.6. Behälter und Verschlusssystem: Sowohl für den pflanzlichen Stoff als auch für den Extrakt sind die Beschreibung des Behälters und des Verschlusssystems sowie dessen Spezifikationen anzugeben. Sie müssen den europäischen Rechtsvorschriften über Materialien und Gegenstände aus Kunststoff, die dazu bestimmt sind, mit Lebensmitteln in Berührung zu kommen, oder den für sie geltenden allgemeinen Kapiteln des Europäischen Arzneibuchs entsprechen.

2.1.7. Stabilität: Es sind Informationen über die durchgeführten Stabilitätsstudien und ihre Schlussfolgerungen (Wiederholungszeitraum oder Haltbarkeit und Lagerungsbedingungen) vorzulegen. In Ermangelung solcher Studien und somit, wenn für den pflanzlichen Stoff und/oder Extrakt keine Dauer der erneuten Prüfung oder Haltbarkeit festgelegt wurde, müssen diese unmittelbar vor der Verwendung den Spezifikationen entsprechen.

2.2. Standardisiertes Cannabispräparat

Enthält das standardisierte Cannabispräparat mehr als einen standardisierten Extrakt, sind die oben genannten Informationen für jeden von ihnen vorzulegen.

Umfasst der Herstellungsprozess des standardisierten Cannabispräparats das Mischen verschiedener standardisierter Extrakte und/oder ihrer Verdünnungen, so sind auch folgende Angaben zu machen:

2.2.1. Beschreibung und Zusammensetzung der Mischung standardisierter Extrakte und/oder ihrer Verdünnungen.

2.2.2. Herstellung der Mischung standardisierter Extrakte und/oder ihrer Verdünnungen:

- Hersteller, die an dem Prozess beteiligt sind.
- Chargenformel: Die detaillierte Chargenformel der vorgeschlagenen Größe ist anzugeben.
- Beschreibung des Herstellungsprozesses und der Prozesskontrollen.

2.2.3. Kontrolle der Hilfsstoffe: Gegebenenfalls sind Informationen über die Qualität und Kontrolle vorzulegen.

2.2.4. Kontrolle der Mischung standardisierter Extrakte und/oder ihrer Verdünnungen:

2.2.4.1. Spezifikationen: Detaillierte Angaben zu den Spezifikationen, die für ihre Kontrolle verwendet werden, sind vorzulegen.

2.2.4.2. Analytische Verfahren: Die für die Kontrolle verwendeten Analyseverfahren sind so genau zu beschreiben, dass sie in Prüfungen, die auf Ersuchen der zuständigen

Behörde durchgeführt werden, reproduziert werden können. Bei Prüfverfahren im Europäischen Arzneibuch kann diese Beschreibung durch den entsprechenden Verweis auf die Monographie(n) und die allgemeinen Kapitel ersetzt werden.

2.2.4.3. Validierung von Analyseverfahren: Die Validierungsergebnisse der zu ihrer Kontrolle verwendeten Analyseverfahren sind vorzulegen.

2.2.4.4. Chargenanalyse: Die Ergebnisse der Analysen repräsentativer Chargen sind vorzulegen.

2.2.4.5. Begründung der Spezifikationen: Die vorgeschlagenen Spezifikationen sind zu begründen.

2.2.5. Standards oder Referenzmaterialien: Die bei ihrer Kontrolle verwendeten Standards und Referenzmaterialien sind zu ermitteln und ausführlich zu beschreiben, falls sie nicht mit den für die Kontrolle des Extrakts verwendeten Standards und Referenzmaterialien übereinstimmen.

2.2.6. Verpackungsmaterial: Die Beschreibung des Behälters und des Verschlusssystems sowie seiner Spezifikationen sind vorzulegen. Sie müssen den europäischen Rechtsvorschriften über Materialien und Gegenstände aus Kunststoff, die dazu bestimmt sind, mit Lebensmitteln in Berührung zu kommen, oder den für sie geltenden allgemeinen Kapiteln des Europäischen Arzneibuchs entsprechen.

2.2.7. Stabilität: Es sind Angaben zu den durchgeführten Studien und ihren Schlussfolgerungen (Gültigkeitsdauer und Lagerungsbedingungen) zu machen.