

Kráľovský dekrét, ktorým sa stanovujú podmienky prípravy a vydávania špecifikovaných magistraliter liekov pre štandardizované prípravky z kanabisu.

I

Kanabis sa považuje za omamnú látku podľa medzinárodných zmlúv o kontrole podpísaných Španielskom a ostatnými členskými štátmi Európskej únie, keďže je zaradený do Zoznamu I prílohy k Jednotnému dohovoru o omamných látkach z roku 1961. To znamená, že jeho výroba, vývoz, dovoz, distribúcia, obchodovanie, používanie a držba by sa mali obmedziť na lekárske a vedecké účely.

Kanabis obsahuje širokú škálu zložiek, medzi ktoré patrí pre ich dobre známu farmakologickú účinnosť tetrahydrokanabinol (THC), ktorý je hlavnou psychoaktívnou zložkou, a kanabidiol (CBD), o ktorom sa predpokladá, že nemá žiadny psychotropný účinok.

Vedecké dôkazy preukázali rôzne stupne prínosu kanabisu a jeho extraktov v niektorých terapeutických indikáciách. V súčasnosti sú indikácie, pre ktoré existuje viac dôkazov a väčší konsenzus vo vedeckej komunite, spasticita spôsobená roztrúsenou sklerózou, závažné formy refraktérnej epilepsie, nevoľnosť a vracanie vyvolané chemoterapiou a refraktérna chronická bolesť. Pre prvé tri indikácie boli povolené priemyselne vyrábané lieky obsahujúce buď extrakty z kanabisu s účinnými látkami THC a/alebo CBD, alebo syntetické kanabinoidy. Tieto lieky boli povolené podľa obvyklých postupov uplatniteľných na priemyselne vyrábané lieky po úplnom vyhodnotení štúdií preukazujúcich ich kvalitu, bezpečnosť a účinnosť pri určitých terapeutických indikáciách vrátane povinných klinických skúšaní. Povolenie týchto liekov európskymi vnútroštátnymi orgánmi, Európskou komisiou alebo regulačnými orgánmi s rovnocennými požiadavkami zabezpečuje priaznivý pomer prínosu a rizika pre indikácie a podmienky používania uvedené v písomnej informácii pre používateľov. Na indikáciu refraktérnej chronickej bolesti nie sú v Španielsku povolené žiadne lieky na báze kanabisu. Hoci na liečbu všetkých typov bolesti je k dispozícii široká škála liekov a terapeutických stratégií, niekedy sa u pacientov nedosiahne dostatočná kontrola bolesti. V prípadoch, keď povolené spôsoby liečby nie sú dostatočne účinné, môže byť možné zvážiť použitie špecifikovaných magistraliter liekov pre štandardizované extrakty z kanabisu.

Na žiadosť Výboru pre zdravie a spotrebiteľské záležitosti Poslaneckého kongresu na jeho zasadnutí 13. mája 2021 a s cieľom analyzovať skúsenosti s reguláciou kanabisu na lekárske použitie bol vytvorený podvýbor, ktorého závery naznačujú, že prípravky získané z kanabisu by mohli byť užitočné ako terapeutická možnosť pre niektorých pacientov. V dôsledku toho odporúčania podvýboru obsahovali výzvu na prijatie potrebných opatrení s cieľom umožniť dostupnosť štandardizovaných prípravkov z kanabisu pre určitých pacientov, pre ktorých môžu tieto lieky znamenať zlepšenie po tom, ako povolená liečba nebola účinná. Takisto uznali, že existencia štandardizovaných prípravkov s vymedzeným zložením je výhodou z hľadiska dávkovania, stability a manipulácie v porovnaní s inými možnými druhmi užívania kanabisu.

Používaním špecifikovaných magistraliter liekov pre štandardizované prípravky z kanabisu, ktoré zaregistrovala Španielska agentúra pre lieky a zdravotnícke pomôcky, sa zabezpečuje kvalita týchto liekov, ich reprodukovateľnosť a homogenita, čo umožňuje predvídateľnejšie dávkovanie a používanie. Tieto lieky pripravujú po vydaní lekárskeho predpisu a pod vedením farmaceutického odborníka nemocničné lekárne v súlade s platnými pravidlami pre správnu prípravu.

Národný liekopis obsahuje špecifikované magistraliter lieky. Zahnutím monografie do národného liekopisu sa rieši potreba štandardizovať vývoj týchto liekov a stanoviť sériu použití a indikácií, v ktorých by špecifikované magistraliter lieky pre štandardizované prípravky z kanabisu mohli byť alternatívou v prípade zlyhania terapeutických možností.

S cieľom zaručiť ich kvalitu sa týmto kráľovským dekrétom stanovujú podmienky predpisovania, prípravy, vydávania a používania špecifikovaných magistraliter liekov pre štandardizované prípravky z kanabisu, ako aj register štandardizovaných prípravkov z kanabisu používaných pri príprave týchto magistraliter liekov.

II

Tento kráľovský dekrét je štruktúrovaný do desiatich článkov, dvoch dodatočných ustanovení, troch záverečných ustanovení a prílohy.

V článkoch 1 a 2 sa stanovuje účel dekrétu, podmienky predpisovania, prípravy a vydávania štandardizovaných prípravkov z kanabisu a zriadenie registra týchto prípravkov. Vypracúva sa aj zoznam definícií použitých v tomto dekréte.

Článkom 3 sa upravujú podmienky kontroly uplatniteľné na prípravky, na ktoré sa vzťahuje tento dekrét.

Článok 4 sa týka potreby uverejnenia zodpovedajúcej monografie špecifikovaných magistraliter liekov pre štandardizované prípravky z kanabisu v národnom liekopise a predpisov uplatniteľných na toto uverejnenie.

V článkoch 5 a 6 sa stanovujú povinnosti farmaceutických laboratórií vyrábajúcich štandardizované prípravky z kanabisu, pokiaľ ide o dodržiavanie pravidiel správnej výrobnéj praxe a správnej distribučnej praxe, ako aj povinnosť farmaceutických laboratórií požiadať Španielsku agentúru pre lieky a zdravotnícke pomôcky o registráciu v registri štandardizovaných prípravkov z kanabisu.

V článkoch 7, 8 a 9 sa stanovujú podmienky predpisovania odbornými lekármi a ich povinnosť zdôvodniť liečbu špecifikovanými magistraliter liekmi pre štandardizované prípravky z kanabisu prostredníctvom požadovanej dokumentácie, ako aj podmienky prípravy zákonne zriadenými nemocničnými lekárňami v súlade s požiadavkami Národného liekopisu. Dekrét sa vzťahuje aj na podmienky vydávania a farmakoterapeutického monitorovania nemocničnými lekárňami a lekársym tímom.

V článku 10 sa napokon stanovuje, že je potrebné, aby zdravotnícki pracovníci hlásili podozrenia na nežiaduce reakcie na špecifikované magistraliter lieky príslušnému Autonómnemu centru pre dohľad nad liekmi.

Tento kráľovský dekrét je v súlade so zásadami riadnej regulácie uvedenými v článku 129 zákona č. 39/2015 z 1. októbra o spoločnom správnom konaní pre verejnú správu, najmä so zásadami nevyhnutnosti, účinnosti, proporcionality, právnej istoty, transparentnosti a efektívnosti.

Je v súlade so zásadami nevyhnutnosti a účinnosti, keďže je odôvodnený dôvodmi všeobecného záujmu opísanými v predchádzajúcich odsekoch, a je najvhodnejším nástrojom na zabezpečenie dosiahnutia navrhovaných cieľov.

Pokiaľ ide o dodržiavanie zásady proporcionality, táto právna úprava obsahuje predpisy potrebné na splnenie identifikovaných potrieb, takže na dosiahnutie stanovených cieľov neexistujú žiadne iné opatrenia, ktoré by menej obmedzovali práva alebo ukladali menej povinností adresátom. Rovnako sú prípadné obmedzenia práv v súlade s ustanoveniami zákona č. 14/1986 z 25. apríla a konsolidovaným znením zákona o zárukách a racionálnom používaní liekov a zdravotníckych pomôcok.

Týmto kráľovským dekrétom sa nezavádzajú ani neustanovujú postupy, ktoré by dopĺňali alebo boli iné ako postupy stanovené v zákone č. 39/2015 z 1. októbra. Osobitosti osobitného postupu sa však zachovávajú z dôvodu otázky týkajúcej sa lehôt a správ, ktoré sa majú získať, už prítomných v postupoch upravených predchádzajúcou právnou úpravou.

Podobne sa počas procesu navrhovania podporila aktívna účasť potenciálnych adresátov právnej úpravy prostredníctvom postupov predchádzajúcej verejnej konzultácie a verejného vypočutia a informovania, pričom sa zohľadnili ich pripomienky.

Tento kráľovský dekrét bol predmetom predchádzajúcej správy poradného výboru a pléna medziteritoriálnej rady národného systému zdravotníctva. V procese navrhovania tejto právnej úpravy sa okrem iného uskutočnili konzultácie s autonómnymi spoločenstvami, mestami Ceuta a Melilla a dotknutými odvetvami.

Na tento kráľovský dekrét sa vzťahuje aj postup poskytovania informácií o technických normách a predpisoch a o predpisoch týkajúcich sa informačnej spoločnosti, upravený kráľovským dekrétom č. 1337/1999 z 31. júla, ktorým sa upravuje prenos informácií v oblasti technických noriem a predpisov a pravidiel vzťahujúcich sa na služby informačnej spoločnosti, s cieľom dosiahnuť súlad so smernicou Európskeho parlamentu a Rady (EÚ) 2015/1535 z 9. septembra 2015, ktorou sa stanovuje postup pri poskytovaní informácií v oblasti technických predpisov a pravidiel vzťahujúcich sa na služby informačnej spoločnosti.

V súlade s ustanoveniami článku 149.1.16 španielskej ústavy sa tento kráľovský dekrét vydáva v súlade s výlučnou právomocou štátu vo veciach právnych predpisov o farmaceutických výrobkoch a na základe ustanovení konsolidovaného znenia zákona o zárukách a racionálnom používaní liekov a zdravotníckych pomôcok schváleného kráľovským legislatívnym dekrétom č. 1/2015 z 24. júla, najmä jeho kapitolou IV o zdravotných zárukách pre špecifikované magistraliter lieky, a jeho druhým záverečným ustanovením, ktoré oprávňuje vládu v rámci svojich právomocí schvaľovať predpisy a pravidlá uplatňovania a vývoja uvedeného zákona.

Preto sa na návrh ministra zdravotníctva, s predchádzajúcim súhlasom ministra pre digitálnu transformáciu a verejnú službu, po dohode so Štátnou radou a po prerokovaní Radou ministrov na jej zasadnutí XX XXXXXXXX 202X

NARIAĐUJE:

Článok 1. Cieľ a rozsah uplatňovania.

1. V tomto kráľovskom dekréte sa stanovujú podmienky predpisovania, prípravy, vydávania a používania špecifikovaných magistraliter liekov pre štandardizované prípravky z kanabisu.

Takisto sa ním zriaďuje register štandardizovaných prípravkov z kanabisu používaných pri vypracúvaní týchto špecifikovaných magistraliter liekov, aby sa zaručila ich kvalita.

2. Povolené priemyselne vyrábané lieky a skúmané lieky na báze kanabisu, ktoré sa riadia príslušnými osobitnými predpismi, nepatria do rozsahu pôsobnosti tohto kráľovského dekrétu. Kanabinoidy získané syntetickými procesmi alebo z iných zdrojov ako kanabis takisto nepatria do rozsahu pôsobnosti tohto kráľovského dekrétu.

Článok 2. Vymedzenie pojmov.

Na účely uplatňovania tohto kráľovského dekrétu sa uplatňuje toto vymedzenie pojmov:

- a) Štandardizovaný prípravok z kanabisu: výrobok s vymedzeným množstvom THC a/alebo CBD, ktorý obsahuje jeden alebo viac štandardizovaných extraktov z kanabisu, registrovaný Španielskou agentúrou pre lieky a zdravotnícke pomôcky, na použitie pri príprave špecifikovaného magistraliter lieku.
- b) Kanabinoidy: organické zlúčeniny, ktoré patria do skupiny terpenofenolov, prítomné v kanabise a zodpovedné za jeho hlavné farmakologické účinky.
- c) Delta-9-tetrahydrokanabinol (THC): kanabinoidná zložka kanabisu, prítomná v rôznych množstvách, hlavná chemická látka zodpovedná za jeho psychoaktívne účinky, ktorá má právne postavenie psychotropnej látky, zaradená do Zoznamu II prílohy 1 kráľovského dekrétu č. 2829/1977 zo 6. októbra, ktorým sa upravujú psychotropné liečivé látky a prípravky, ako aj kontrola a inšpekcia ich výroby, distribúcie, predpisovania a vydávania.
- d) Kanabidiol (CBD): kanabinoidná zložka kanabisu, prítomná v rôznych množstvách, chemická látka zodpovedná za rôzne farmakologické účinky.
- e) Špecifikovaný magistraliter liek: štandardný magistraliter liek uvedený v Národnom liekopise z dôvodu jeho častého používania a užitočnosti.

Článok 3. Podmienky kontroly štandardizovaných prípravkov z kanabisu.

Štandardizované prípravky z kanabisu s obsahom THC rovným alebo vyšším ako 0,2 % hmotnosti sa budú považovať za psychotropné a budú podliehať kontrolným opatreniam a obmedzeniam vyplývajúcim z Dohovoru o psychotropných látkach z roku 1971, ustanoveným v kráľovskom dekréte č. 2829/1977 zo 6. októbra, ktorým sa upravujú psychotropné liečivé látky a prípravky, ako aj kontrola a inšpekcia ich výroby, distribúcie, predpisovania a vydávania.

Článok 4. Monografia Národného liekopisu špecifikovaných magistraliter liekov pre prípravky z kanabisu.

1. Španielska agentúra pre lieky a zdravotnícke pomôcky uverejní v Národnom liekopise príslušnú monografiu, ktorej musia zodpovedať špecifikované magistraliter lieky pre štandardizované prípravky z kanabisu.
2. Monografia obsahuje aj právne uznaný účinok a indikácie pre tieto lieky na účely stanovené v článku 42 konsolidovaného znenia zákona o zárukách a racionálnom

používaní liekov a zdravotníckych pomôcok, schváleného kráľovským legislatívnym dekrétom č. 1/2015 z 24. júla.

Článok 5. *Povinnosti farmaceutických laboratórií vyrábajúcich štandardizované prípravky z kanabisu.*

1. Farmaceutické laboratóriá, ktoré vyrábajú štandardizované prípravky z kanabisu, musia vykonávať všetky výrobné a/alebo kontrolné činnosti v súlade s pravidlami Európskej únie o správnej výrobní praxi pre lieky.
2. Farmaceutické laboratóriá sú povinné zabezpečiť, aby dodávatelia alebo výrobcovia vstupných surovín používaných pri výrobe štandardizovaných prípravkov dodržiavali správnu výrobnú prax a správnu distribučnú prax. Na tento účel sa dodávatelia alebo výrobcovia podrobujú auditu v pravidelných intervaloch. Takisto musia zdokumentovať dodávateľský reťazec každej vstupnej suroviny, ktorá má zákonný pôvod a je v súlade s právnymi predpismi uplatniteľnými na omamné a/alebo psychotropné látky, podľa potreby.
3. Farmaceutické laboratóriá vyrábajúce štandardizované prípravky z kanabisu môžu dodávať takéto prípravky len do zákonne zriadených nemocničných lekární alebo na vývoz.
4. Ak sa tieto prípravky vzhľadom na ich obsah THC považujú za psychotropné v súlade s článkom 3, výrobné farmaceutické laboratóriá musia mať príslušné povolenie v súlade s ustanoveniami kráľovského dekrétu č. 2829/1977 zo 6. októbra.
5. Podobne, ak títo výrobcovia získali psychotropné prípravky z omamných látok (kanabisu), musia mať príslušné povolenie v súlade s ustanoveniami zákona č. 17/1967 z 8. apríla.

Článok 6. *Register štandardizovaných prípravkov z kanabisu.*

1. Štandardizované prípravky z kanabisu používané pri príprave špecifikovaných magistraliter liekov musia byť zaregistrované v Registri štandardizovaných prípravkov z kanabisu pod zodpovednosťou a vedením Španielskej agentúry pre lieky a zdravotnícke pomôcky, ktorý je verejný.
2. Aby mohli byť farmaceutické laboratóriá zodpovedné za výrobu uvedených prípravkov a ich uvádzanie na trh zapísané do registra, musia Španielskej agentúre pre lieky a zdravotnícke pomôcky predložiť príslušnú žiadosť spolu s informáciami o prípravkoch uvedených v prílohe. Tieto laboratóriá musia byť zriadené v Európskej únii.
3. Maximálna lehota na oznámenie rozhodnutia o konaní je šesť mesiacov odo dňa nasledujúceho po dni predloženia platnej žiadosti. V opačnom prípade sa žiadosť považuje za zamietnutú a možno podať príslušné odvolania.
4. Ak žiadosť nespĺňa požiadavky, od dotknutého žiadateľa sa vyžaduje, aby do desiatich dní napravil chyby alebo predložil požadované dokumenty, pričom je informovaný o tom, že ak tak neurobí, bude sa to považovať za stiahnutie jeho žiadosti po prijatí rozhodnutia.

Žiadosť o registráciu sa zamietne, ak sú údaje a informácie obsiahnuté v dokumentácii k žiadosti o povolenie nepresné alebo nie sú v súlade s príslušnými vykonávacími právnymi predpismi.

5. Všetky zmeny podmienok registrácie sa oznámia Španielskej agentúre pre lieky a zdravotnícke pomôcky a uplatňujú sa všeobecné zásady stanovené v nariadení Komisie (ES) č. 1234/2008 z 24. novembra 2008 o preskúmaní zmien podmienok v povolení na uvedenie humánnych liekov a veterinárnych liekov na trh. Na základe svojho rozsahu a vplyvu na kvalitu prípravku môže vyžadovať opätovnú registráciu, ako sa uvádza v odseku 2 tohto článku.
6. Žiadosť o registráciu štandardizovaných prípravkov z kanabisu podlieha poplatku stanovenému v položke 1.2 skupiny I: lieky na humánne použitie, článku 123 konsolidovaného znenia zákona o zárukách a racionálnom používaní liekov a zdravotníckych pomôcok.

Článok 7. *Predpis špecifikovaných magistraliter liekov pre štandardizované prípravky z kanabisu.*

1. Špecifikované magistraliter lieky pre štandardizované prípravky z kanabisu sa použijú pre indikácie uvedené v príslušnej monografii Národného liekopisu v prípadoch, keď nie sú povolené a uvedené na trh žiadne priemyselne vyrábané lieky alebo keď tieto neumožňujú uspokojivú liečbu konkrétneho pacienta.
2. Predpis je obmedzený na odborných lekárov v rámci nemocničnej starostlivosti, ktorí liečia pacientov s indikáciami podrobne opísanými v príslušnej monografii Národného liekopisu, keď povolené a predávané lieky nedosahujú uspokojivú kontrolu symptómov v prípadoch opísaných v odseku 1 tohto článku.
3. Odôvodnenie liečby špecifikovanými magistraliter liekmi prípravkov z kanabisu v súvislosti s inými liečbami, ktoré pacient dostáva, sa zdokumentuje v zdravotnom zázname. Pacienta je potrebné informovať aj o dostupných klinických dôkazoch, očakávaných prínosoch a možných rizikách. To všetko v súlade so základným zákonom 41/2002 zo 14. novembra, ktorým sa upravuje autonómia pacienta a práva a povinnosti týkajúce sa informácií a klinickej dokumentácie.
4. Predpisujúci lekár pravidelne hodnotí terapeutickú užitočnosť a bezpečnosť predpísaného špecifikovaného magistraliter lieku a zváži ukončenie liečby, ak sa nedosiahne dostatočný klinický prínos alebo ak je pomer prínosu a rizika nepriaznivý.

Článok 8. *Výroba špecifikovaných magistraliter liekov pre štandardizované prípravky z kanabisu nemocničnými lekárňami.*

1. Výroba špecifikovaných magistraliter liekov sa obmedzí na zákonne zriadené nemocničné lekárne, ktoré majú potrebné prostriedky na ich prípravu v súlade s požiadavkami stanovenými v Národnom liekopise a v regulačne stanovených normách pre správnu prípravu a kontrolu kvality.
2. Štandardizované prípravky, ktoré sa vzhľadom na ich obsah THC považujú za psychotropné, ako aj špecifikované magistraliter lieky, ktoré sa s nimi vyrábajú, sa budú riadiť ich osobitnými predpismi.

Článok 9. Podmienky farmakoterapeutického vydávania a monitorovania.

1. Vydávanie budú vykonávať nemocničné lekárne, ktoré budú poskytovať farmaceutickú starostlivosť a v spolupráci s lekársym tímom vykonajú komplexné sledovanie pacienta.
2. Potreba pokračovať v liečbe sa pravidelne hodnotí na základe dosiahnutého klinického prínosu a výskytu nežiaducich reakcií v súlade s článkom 7 ods. 4.
3. V prípade klinického stavu závislosti, zraniteľnosti, rizika alebo fyzickej vzdialenosti pacienta od centier uvedených v odseku 1 tohto článku, príslušné orgány alebo úrady autonómnych spoločenstiev môžu stanoviť opatrenia týkajúce sa vydávania liekov na diaľku stanovené v článku 3 ods. 8 konsolidovaného znenia zákona o zárukách a racionálnom používaní liekov a zdravotníckych pomôcok schváleného kráľovským legislatívnym dekrétom č. 1/2015 z 24. júla.

Článok 10. Farmakovigilancia.

Zdravotnícki pracovníci sú povinní hlásiť podozrenia na nežiaduce účinky na špecifikované magistraliter lieky pre štandardizované prípravky z kanabisu Autonómnemu centru pre dohľad nad liekmi, ktoré zodpovedá ich oblasti starostlivosti, pričom toto hlásenie je pre používateľov nepovinné.

Prvé dodatočné ustanovenie. Zriadenie registra štandardizovaných prípravkov z kanabisu.

V súlade s ustanoveniami článku 6 sa zriaďuje register štandardizovaných prípravkov z kanabisu na prípravu magistraliter liekov špecifikovaných Španielskou agentúrou pre lieky a zdravotnícke pomôcky.

Druhé dodatočné ustanovenie. Účinky uverejnenia monografií špecifikovaných magistraliter liekov z kanabisu.

Najneskôr tri mesiace po nadobudnutí účinnosti tohto kráľovského dekrétu sa uverejnia monografie špecifikovaných magistraliter liekov, s ktorými musia byť lieky v súlade.

Tretie dodatočné ustanovenie. Výroba a vydávanie špecifikovaných magistraliter liekov pre prípravky z kanabisu v lekárňach.

Príprava a vydávanie špecifikovaných magistraliter liekov pre štandardizované prípravky z kanabisu v lekárňach môžu podliehať osobitnej právnej úprave, bez toho, aby bola dotknutá ich výnimočná účasť ako tretích spracovateľov pre nemocničné lekárne, podľa ustanovení článku 66 konsolidovaného znenia zákona o zárukách a racionálnom používaní liekov a zdravotníckych pomôcok, schváleného kráľovským legislatívnym dekrétom č. 1/2015 z 24. júla.

Prvé záverečné ustanovenie. Udelenie právomocí.

Tento kráľovský dekrét sa vydáva podľa článku 149.1.16 španielskej ústavy, ktorým sa štátu udeľuje výlučná právomoc v oblasti právnych predpisov týkajúcich sa farmaceutických výrobkov.

Druhé záverečné ustanovenie. *Legislatívny vývoj.*

Osoba poverená vedením ministerstva zdravotníctva je oprávnená prijať všetky potrebné ustanovenia na vykonávanie a vývoj tohto kráľovského dekrétu, najmä prijať ustanovenia na vypracovanie registra štandardizovaných prípravkov z kanabisu uvedeného v článku 6, ako aj aktualizovať jeho prílohu v súlade s pokrokom vedeckých a technických poznatkov, v súlade s usmerneniami a pokynmi Európskej únie.

Tretie záverečné ustanovenie. *Nadobudnutie účinnosti.*

Tento kráľovský dekrét nadobúda účinnosť v deň nasledujúci po jeho uverejnení v Úradnom štátnom vestníku.

PRÍLOHA

Informácie, ktoré sa majú zaslať Španielskej agentúre pre lieky a zdravotnícke pomôcky na registráciu štandardizovaných prípravkov z kanabisu

Údaje a dokumenty, ktoré sa majú priložiť k žiadosti o registráciu podľa článku 6, sa predkladajú v súlade s požiadavkami stanovenými v tejto prílohe.

Pri zostavovaní dokumentácie k žiadosti o registráciu žiadateľa zohľadnia aj všeobecné kapitoly a monografie Európskeho liekopisu, ktoré sa na nich vzťahujú, ako aj osobitné usmernenia pre rastlinné látky a prípravky uverejnené Európskou agentúrou pre lieky.

Na účely tejto prílohy sa španielsky výraz „extracto“ považuje za rovnocenný s anglickým výrazom „herbal drug extracts“ vymedzeným v Európskom liekopise.

Modul 1: Administratívne informácie

1.1. Registračný formulár musí obsahovať:

- Identifikáciu štandardizovaného prípravku z kanabisu jeho názvom, názvom rastlinnej látky (podľa Európskeho liekopisu) a definíciou extraktu (extraktov) [vrátane fyzikálneho stavu a extrakčného rozpúšťadla (extrakčných rozpúšťadiel); v prípade štandardizovaných extraktov sa uvedie obsah THC a/alebo CBD a prípadných pomocných látok; prípadne sa uvedie aj ekvivalentné množstvo pravého rastlinného prípravku ako rozsah].
- Meno a adresu žiadateľa, meno a adresu dodávateľov rastlinnej látky, ako aj meno a adresu výrobcov a miest, kde sa vykonávajú rôzne stupne výroby štandardizovaného extraktu (extraktov) a štandardizovanej prípravy kanabisu a ich kontrola.

1.2. K žiadosti musí byť priložené výrobné a dovozné povolenie výrobcu (výrobcov) štandardizovaného prípravku z kanabisu. Pripojí sa aj najnovší certifikát správnej výrobnéj praxe (SVP) alebo iný dôkaz o súlade so SVP (referenčné číslo v databáze EudraGDMP).

1.3. Poskytne sa navrhovaný text etikety pre vnútorný obal, ktorý sa má dodať nemocničným lekárňam. Označenie takéhoto obalu musí obsahovať aspoň tieto informácie:

- Názov štandardizovaného prípravku z kanabisu, ako aj názov rastlinnej látky (podľa Európskeho liekopisu) a vymedzenie extraktu (extraktov) [vrátane fyzikálneho stavu a extrakčného rozpúšťadla (extrakčných rozpúšťadiel); v prípade štandardizovaných extraktov sa uvedie obsah THC a/alebo CBD a prípadné pomocné látky; prípadne sa uvedie aj ekvivalentné množstvo pravého rastlinného prípravku ako rozsah].
- V prípade pomocných látok, ktoré majú uznaný účinok alebo pôsobenie a ktoré podliehajú povinnému podávaniu správ v súlade s platnými usmerneniami Európskej komisie, sa uvedie množstvo prítomné v štandardizovanom prípravku z kanabisu.
- Dátum expirácie.
- Podmienky skladovania.

Modul 2: Chemické a farmaceutické informácie

2.1. Štandardizovaný extrakt z kanabisu

2.1.1. Všeobecné údaje:

- *Rastlinná látka*: Musí byť v súlade s ustanoveniami monografie Európskeho liekopisu *Cannabis flos* (3028). Uvedie sa chemotyp.
- *Extrakt*: Pri názvosloví extraktu sa uvádza binomický vedecký názov rastliny (*Cannabis sativa* L.), ako aj jeho chemotyp, časti použitej rastliny, vymedzenie extraktu, pomer rastlinnej látky k extraktu, extrakčné rozpúšťadlo (rozpúšťadlá).
Uvedie sa fyzikálna forma.
Uvedie sa obsah zložiek so známym terapeutickým účinkom (THC a CBD) a iných zložiek. V prípade potreby sa musia uviesť použité pomocné látky.

2.1.2. Výroba:

2.1.2.1. Výrobcovia:

- *Rastlinná látka*: Uvedie sa meno, adresa a zodpovednosť každého dodávateľa vrátane zmluvných partnerov a každé navrhované miesto alebo zariadenie na výrobu/zber a kontrolu rastlinnej látky. Musí sa potvrdiť, že rastlinná látka je v súlade so správnou poľnohospodárskou a zbernou praxou pre vstupné suroviny rastlinného pôvodu.
- *Extrakt*: Uvedie sa názov, adresa a zodpovednosť každého výrobcu vrátane zmluvných partnerov a každé navrhované miesto výroby alebo inštalácie na výrobu a skúšanie extraktu.

2.1.2.2. Opis výrobného procesu a kontrol procesu:

- *Rastlinná látka*: V prípade každého výrobcu sa poskytnú informácie s cieľom primerane opísať produkciu a zber rastlín vrátane ich zemepisného pôvodu a podmienok pestovania, ošetrovania pred zberom a po ňom, podmienok sušenia a skladovania, ako aj veľkosti dávky.
- *Extrakt*: Predloží sa podrobný opis každej etapy výrobného procesu vrátane vývojového diagramu. Uvedie sa, ako je extrakt štandardizovaný na deklarovaný obsah THC/CBD, a ak sa na štandardizáciu extraktu používajú pomocné látky, množstvo, ktoré možno pridať. Uvedie sa veľkosť šarže.

2.1.2.3. Kontrola vstupných surovín:

- *Rastlinná látka*: Neuplatňuje sa.
- *Extrakt*: Poskytne sa zoznam všetkých materiálov použitých pri výrobe extraktu (rastlinná látka, rozpúšťadlá a činidlá, ako aj pomocné látky, ak sa používajú) s uvedením štádia procesu, v ktorom sa každý z nich používa. Poskytnú sa aj informácie o kvalite a kontrole týchto materiálov, ktoré musia byť v súlade s požiadavkami stanovenými v monografiách Európskeho liekopisu, ktoré sa na ne vzťahujú.

2.1.2.4. Kontrola kritických krokov a medzikrokov

- *Rastlinná látka*: Neuplatňuje sa.
- *Extrakt*: Predložia sa informácie o kritických krokoch. Poskytnú sa informácie o kvalite a kontrole prípadných medzikrokov procesu.

2.1.2.5. Validácia a/alebo hodnotenie výrobného procesu.

- *Rastlinná látka*: Neuplatňuje sa.
- *Extrakt*: Predložia sa údaje o validácii výrobného procesu.

2.1.2.6. Vývoj výrobného procesu. Poskytne sa stručné zhrnutie.

2.1.3. Charakterizácia:

2.1.3.1. Štrukturálne objasnenie a iné charakteristiky:

- *Rastlinná látka*: poskytnú sa informácie o botanickej, makroskopickej, mikroskopickej a fytochemickej charakterizácii.
- *Extrakt*: poskytnú sa informácie o fytochemickej a fyzikálno-chemickej charakterizácii.

2.1.3.2. Nečistoty:

- *Rastlinná látka*: uvedú sa potenciálne kontaminanty/nečistoty vyplývajúce z pestovania rastlinnej látky a ošetrov po zbere úrody (rezíduá pesticídov a fumigantov, toxických kovov, aflatoxínov atď.) a opíše sa ich pôvod.
- *Extrakt*: uvedú sa potenciálne kontaminanty/nečistoty extraktu a opíše sa ich pôvod.

2.1.4. Kontrola účinnej látky:

2.1.4.1. Špecifikácie

- *Rastlinná látka*: Poskytnú sa podrobné informácie o špecifikáciách použitých na kontrolu rastlinnej látky, ktoré musia byť v súlade s ustanoveniami monografie Európskeho liekopisu *Cannabis flos* (3028), ako aj so všeobecnou aplikačnou monografiou (*Herbal drugs*, 1433).
- *Extrakt*: Poskytnú sa podrobné informácie o špecifikáciách použitých na kontrolu extraktu. Tieto špecifikácie sa stanovujú v súlade s európskymi aplikačnými usmerneniami alebo špecifickou monografiou Európskeho liekopisu, ak existuje.

2.1.4.2. Analytické postupy. Analytické postupy používané na kontrolu rastlinnej látky aj extraktu sa opíšu dostatočne podrobne, aby sa mohli reprodukovať v testoch vykonaných na žiadosť príslušného orgánu. V prípade skúšobných postupov uvedených v Európskom liekopise sa tento opis môže nahradiť zodpovedajúcim odkazom na monografiu (monografie) a všeobecnú kapitolu (všeobecné kapitoly).

2.1.4.3. Validácia analytických postupov. V prípade potreby sa poskytnú výsledky validácie analytických postupov použitých na kontrolu rastlinnej látky a extraktu.

2.1.4.4. Analýza šarží: V prípade rastlinnej látky aj extraktu sa predkladajú výsledky analýz reprezentatívnych šarží.

2.1.4.5. Odôvodnenie špecifikácií. Špecifikácie rastlinnej látky, ak sú relevantné, a špecifikácie extraktu sa musia zdôvodniť.

2.1.5. Normy alebo referenčné materiály: Musia sa identifikovať a podrobne opísať normy a referenčné materiály použité pri kontrole rastlinnej látky aj extraktu. Ak sú k dispozícii, použijú sa referenčné normy Európskeho liekopisu.

2.1.6. Nádoba a systému uzáveru: V prípade rastlinnej látky aj extraktu sa poskytne opis nádoby a systému uzáveru a jeho špecifikácií. Musia byť v súlade s európskymi právnymi predpismi o plastových materiáloch a predmetoch určených na styk s potravinami alebo so všeobecnými kapitolami Európskeho liekopisu, ktoré sa na ne vzťahujú.

2.1.7. Stabilita: Uvedú sa informácie o vykonaných štúdiách stability a ich závery (obdobie opätovného skúšania alebo čas použiteľnosti a podmienky skladovania). Ak takéto štúdie neexistujú, a teda ak pre rastlinnú látku a/alebo extrakt nebolo stanovené obdobie opätovného skúšania ani čas použiteľnosti, musia byť tieto bezprostredne pred použitím v súlade so špecifikáciami.

2.2. Štandardizovaný prípravok z kanabisu

Ak štandardizovaný prípravok z kanabisu obsahuje viac ako jeden štandardizovaný extrakt, uvedené informácie sa uvedú pre každý z nich.

Ak výrobný proces štandardizovaného prípravku z kanabisu zahŕňa miešanie rôznych štandardizovaných extraktov a/alebo ich riedenia, poskytnú sa aj tieto informácie:

2.2.1. Opis a zloženie zmesi štandardizovaných extraktov a/alebo ich riedenia.

2.2.2. Výroba zmesi štandardizovaných extraktov a/alebo ich riedenia:

- Výrobcovia zapojení do procesu.
- Zloženie šarže: Poskytne sa podrobné zloženie šarže navrhovanej veľkosti.
- Opis výrobného procesu a kontroly procesu.

2.2.3. Kontrola pomocných látok: V prípade potreby by sa mali poskytnúť informácie o ich kvalite a kontrole.

2.2.4. Kontrola zmesi štandardizovaných extraktov a/alebo ich riedenia:

2.2.4.1. Špecifikácie: Poskytnú sa podrobné informácie o špecifikáciách použitých na jeho kontrolu.

2.2.4.2. Analytické postupy: Analytické postupy používané na kontrolu sa opíšu dostatočne podrobne, aby sa mohli reprodukovat' v testoch vykonaných na žiadosť príslušného orgánu. V prípade skúšobných postupov uvedených v Európskom liekopise sa tento opis môže nahradiť zodpovedajúcim odkazom na monografiu (monografie) a všeobecnú kapitolu (všeobecné kapitoly).

2.2.4.3. Validácia analytických postupov: Poskytnú sa výsledky validácie analytických postupov použitých na ich kontrolu.

2.2.4.4. Analýza šarží: Predložia sa výsledky analýz reprezentatívnych šarží.

2.2.4.5. Odôvodnenie špecifikácií: Navrhované špecifikácie musia byť odôvodnené.

2.2.5. Normy alebo referenčné materiály: Normy a referenčné materiály použité pri jeho kontrole sa musia identifikovať a podrobne opísať v prípade, že sa nezhodujú s tými, ktoré sa používajú pri kontrole extraktu.

2.2.6. Obalový materiál: Uvedie sa opis nádoby a systému uzáveru a jeho špecifikácie. Musia byť v súlade s európskymi právnymi predpismi o plastových materiáloch a predmetoch určených na styk s potravinami alebo so všeobecnými kapitolami Európskeho liekopisu, ktoré sa na ne vzťahujú.

2.2.7. Stabilita: Zahrnú sa informácie o vykonaných štúdiách a ich závery (obdobie platnosti a podmienky skladovania).