

Regio decreto che stabilisce le condizioni per la preparazione e la dispensazione di formule magistrali specifiche per preparazioni standardizzate di cannabis.

I

La cannabis è considerata uno stupefacente ai sensi dei trattati internazionali di controllo, firmati dalla Spagna e dal resto degli Stati membri dell'Unione europea, in quanto è inclusa nella tabella I dell'allegato della convenzione unica sugli stupefacenti del 1961. Ciò implica che la fabbricazione, l'esportazione, l'importazione, la distribuzione, il commercio, l'uso e il possesso dovrebbero essere limitati a scopi medici e scientifici.

La cannabis contiene un'ampia varietà di componenti, tra cui, per la loro ben nota attività farmacologica, il tetraidrocannabinolo (THC), che è il principale componente psicoattivo, e il cannabidiolo (CBD), considerato privo di effetti psicotropi.

Le prove scientifiche hanno dimostrato vari gradi di beneficio della cannabis e dei suoi estratti in alcune indicazioni terapeutiche. Attualmente, le indicazioni per le quali vi è maggiore evidenza e consenso nella comunità scientifica sono la spasticità dovuta alla sclerosi multipla, le forme gravi di epilessia refrattaria, la nausea e il vomito indotti dalla chemioterapia e il dolore cronico refrattario. Per le prime tre indicazioni sono stati autorizzati medicinali prodotti industrialmente contenenti estratti di cannabis con i principi attivi THC e/o CBD, oppure cannabinoidi sintetici. Questi medicinali sono stati autorizzati secondo le consuete procedure applicabili ai medicinali prodotti industrialmente, dopo una valutazione completa degli studi che ne dimostrano la qualità, la sicurezza e l'efficacia in determinate indicazioni terapeutiche, comprese le sperimentazioni cliniche obbligatorie. L'autorizzazione di questi medicinali da parte delle autorità nazionali europee, della Commissione europea o delle autorità di regolamentazione con requisiti equivalenti garantisce un rapporto rischi/benefici favorevole per le indicazioni e le condizioni d'uso incluse nel foglietto illustrativo del prodotto. Per l'indicazione del dolore cronico refrattario, in Spagna non esistono medicinali autorizzati a base di cannabis. Sebbene sia disponibile un'ampia gamma di medicinali e strategie terapeutiche per trattare tutti i tipi di dolore, talvolta non è possibile controllare a sufficienza il dolore dei pazienti. Nei casi in cui i trattamenti autorizzati non siano sufficientemente efficaci, l'uso di formule magistrali standard per estratti di cannabis standardizzati può essere un'opzione da prendere in considerazione.

Su richiesta della commissione per la salute e i consumatori del Congresso dei deputati, nella sessione del 13 maggio 2021, e al fine di analizzare le esperienze di regolamentazione della cannabis per uso terapeutico, è stata creata una sottocommissione, le cui conclusioni indicano che i preparati ricavati dalla cannabis potrebbero essere utili come opzione terapeutica per alcune tipologie di pazienti. Di conseguenza, le raccomandazioni della sottocommissione includono la sollecitazione all'adozione delle misure necessarie per consentire la disponibilità di preparati standardizzati a base di cannabis per alcuni pazienti per i quali questi farmaci possono comportare un miglioramento dopo che i trattamenti autorizzati non sono risultati efficaci. Inoltre, hanno riconosciuto che l'esistenza di preparazioni standardizzate con una composizione definita è un vantaggio in termini di dosaggio, stabilità e manipolazione, rispetto ad altri possibili tipi di consumo di cannabis.

L'uso di formule magistrali specifiche per preparazioni standardizzate a base di cannabis, registrate presso l'Agenzia spagnola per i medicinali e i dispositivi medici, garantisce la qualità di queste formule, la loro riproducibilità e omogeneità, consentendo un dosaggio e un uso più

prevedibili. Queste formule vengono preparate dietro prescrizione medica e, sotto la direzione di un professionista farmaceutico, dai servizi farmaceutici ospedalieri, nel rispetto delle norme applicabili per la corretta preparazione.

Il formulario nazionale contiene le formule magistrali standard. L'inclusione di una monografia nel formulario nazionale risponde alla necessità di standardizzare lo sviluppo di questi medicinali e stabilire una serie di usi e indicazioni in cui le formule magistrali specificate per le preparazioni di cannabis standardizzate potrebbero rivelarsi un'alternativa nel caso in cui le opzioni terapeutiche si rivelassero inefficaci.

Al fine di garantirne la qualità, il presente regio decreto stabilisce le condizioni per la prescrizione, la preparazione, la dispensazione e l'uso di specifiche formule magistrali per preparazioni standardizzate di cannabis, nonché un registro delle preparazioni standardizzate di cannabis utilizzate nella preparazione di tali formule magistrali.

II

Il presente regio decreto è strutturato in dieci articoli, due disposizioni aggiuntive, tre disposizioni finali e un allegato.

Gli articoli 1 e 2 stabiliscono lo scopo del decreto, le condizioni per la prescrizione, la preparazione e l'erogazione di preparati di cannabis standardizzati e l'istituzione di un registro per tali preparati. Viene inoltre redatto un elenco delle definizioni utilizzate nel presente decreto.

L'articolo 3 disciplina le condizioni di ispezione applicabili ai preparati contemplati dal presente decreto.

L'articolo 4 riguarda la necessità e le norme applicabili alla pubblicazione nel formulario nazionale della monografia corrispondente delle formule magistrali specificate per le preparazioni standardizzate di cannabis.

Gli articoli 5 e 6 stabiliscono gli obblighi dei laboratori farmaceutici che fabbricano preparati di cannabis standardizzati per quanto riguarda il rispetto delle norme relative alle buone prassi di fabbricazione e alle buone prassi di distribuzione, nonché l'obbligo dei laboratori farmaceutici di chiedere all'Agenzia spagnola per i medicinali e i dispositivi medici di registrarsi nel registro dei preparati di cannabis standardizzati.

Gli articoli 7, 8 e 9 stabiliscono le condizioni per la prescrizione da parte di medici specialisti e il loro obbligo di giustificare il trattamento con formule magistrali specifiche per preparati di cannabis standardizzati attraverso la documentazione richiesta, nonché le condizioni per la preparazione da parte dei servizi farmaceutici ospedalieri legalmente stabiliti, in conformità ai requisiti del formulario nazionale. Il decreto riguarda anche le condizioni circa l'erogazione e il monitoraggio farmacoterapeutico da parte delle farmacie ospedaliere e dell'équipe medica.

Infine, l'articolo 10 stabilisce la necessità per gli operatori sanitari di segnalare le sospette reazioni avverse alle formule magistrali standard al corrispondente Centro autonomo per il monitoraggio della sicurezza dei farmaci.

Il presente regio decreto è conforme ai principi di buona regolamentazione di cui all'articolo 129 della legge 39/2015 del 1°ottobre, relativa alla procedura amministrativa comune per la Pubblica amministrazione, in particolare ai principi di necessità, efficacia, proporzionalità, certezza giuridica, trasparenza ed efficienza.

Esso è conforme ai principi di necessità ed efficacia, in quanto è giustificato dai motivi di interesse generale descritti nei paragrafi precedenti ed è lo strumento più appropriato per garantire il conseguimento degli obiettivi proposti.

Per quanto riguarda il rispetto del principio di proporzionalità, tale norma contiene le disposizioni necessarie per soddisfare le esigenze individuate, in modo che, al fine di conseguire gli obiettivi fissati, non vi siano altre misure meno restrittive dei diritti o che impongano meno obblighi ai destinatari. Allo stesso modo, le possibili limitazioni dei diritti sono conformi alle disposizioni della legge 14/1986 del 25 aprile e al testo consolidato della legge sulle garanzie e sull'uso razionale dei medicinali e dei dispositivi medici.

Il presente regio decreto non introduce né stabilisce procedure aggiuntive o diverse da quelle previste dalla legge 39/2015 del 1 ottobre. Tuttavia, le specialità della procedura specifica sono mantenute a causa della questione, relativa ai termini e alle relazioni da ottenere, già presenti nelle procedure disciplinate dalla legislazione precedente.

Allo stesso modo, durante la procedura di elaborazione, la partecipazione attiva dei potenziali destinatari della norma è stata promossa attraverso procedure di consultazione pubblica preventiva e di audizione pubblica e informazione, tenendo conto delle relative osservazioni.

Questo regio decreto è stato oggetto di una relazione preliminare del comitato consultivo e dell'intero consiglio interterritoriale del sistema sanitario nazionale. Durante la stesura di tale norma sono state consultate, tra l'altro, le comunità autonome, le città di Ceuta e Melilla e i settori interessati.

Il presente regio decreto è stato altresì soggetto alla procedura di informazione sulle norme e sulle regolamentazioni tecniche e sulle regolamentazioni relative alla società dell'informazione, disciplinata dal regio decreto 1337/1999, del 31 luglio, che disciplina la trasmissione di informazioni nel settore delle norme e delle regolamentazioni tecniche e delle regole relative ai servizi della società dell'informazione, al fine di conformarsi alla direttiva (UE) 2015/1535 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 9 settembre 2015, che prevede una procedura d'informazione nel settore delle regolamentazioni tecniche e delle regole relative ai servizi della società dell'informazione.

In conformità alle disposizioni dell'articolo 149.1.16 della Costituzione spagnola, il presente regio decreto è emanato in conformità alla competenza esclusiva dello Stato in materia di legislazione sui prodotti farmaceutici, e in virtù delle disposizioni del testo consolidato della legge sulle garanzie e l'uso razionale dei medicinali e dei dispositivi medici, approvato con regio decreto legislativo 1/2015 del 24 luglio, in particolare il suo capo IV, sulle garanzie sanitarie per le formule magistrali standard, e la sua seconda disposizione finale, che autorizza il governo, nell'ambito delle sue competenze, ad approvare regolamenti e norme per l'applicazione e lo sviluppo di detta legge.

Di conseguenza, su proposta del ministro della Salute, previa approvazione del ministro per la Trasformazione digitale e la funzione pubblica, di concerto con il Consiglio di Stato e previa deliberazione del Consiglio dei ministri, nella sua riunione del XX XXXXXXXX 202X

SI DECRETA QUANTO SEGUE:

Articolo 1. *Scopo e ambito di applicazione.*

1. Il presente regio decreto stabilisce le condizioni per la prescrizione, la preparazione, la dispensazione e l'uso di specifiche formule magistrali per preparazioni standardizzate di cannabis. Allo stesso modo, istituisce un registro delle preparazioni standardizzate di cannabis utilizzate nell'elaborazione di queste formule magistrali standard, al fine di garantirne la qualità.
2. I medicinali autorizzati fabbricati industrialmente e i medicinali a base di cannabis oggetto dell'indagine, che sono disciplinati dalle rispettive normative specifiche, non rientrano nell'ambito di applicazione del presente regio decreto. Anche i cannabinoidi ottenuti mediante processi sintetici o da fonti diverse dalla cannabis non rientrano nell'ambito di applicazione del presente regio decreto.

Articolo 2. *Definizioni.*

Ai fini del presente regio decreto si applicano le seguenti definizioni:

- a) Preparazione standardizzata di cannabis: un prodotto con una quantità definita di THC e/o CBD, contenente uno o più estratti di cannabis standardizzati, registrato dall'Agenzia spagnola per i medicinali e i dispositivi medici, da utilizzare nella preparazione di una formula magistrale standard.
- b) Cannabinoidi: composti organici, appartenenti al gruppo dei terpenofenoli, presenti nella cannabis e responsabili dei suoi principali effetti farmacologici.
- c) Delta-9-tetraidrocannabinolo (THC): componente cannabinoide della cannabis, presente in quantità variabili, la principale sostanza chimica responsabile dei suoi effetti psicoattivi e che ha lo status legale di sostanza psicotropa, inclusa nella tabella II dell'allegato 1 del regio decreto 2829/1977 del 6 ottobre che regola le sostanze e i preparati medicinali psicotropi, nonché il controllo e l'ispezione della sua fabbricazione, distribuzione, prescrizione e dispensazione.
- d) Cannabidiolo (CBD): componente cannabinoide della cannabis, presente in quantità variabili, una sostanza chimica responsabile di vari effetti farmacologici.
- e) Formula magistrale standard: la formula magistrale standard inclusa nel formulario nazionale, per il suo uso frequente e l'utilità.

Articolo 3. *Condizioni per il controllo delle preparazioni standardizzate di cannabis.*

Le preparazioni standardizzate di cannabis con un tenore di THC pari o superiore allo 0,2 % in peso saranno considerate psicotrope e saranno soggette alle misure di controllo e alle restrizioni derivanti dalla convenzione sulle sostanze psicotrope del 1971, previste dal regio decreto 2829/1977 del 6 ottobre, che disciplina le sostanze e i preparati medicinali psicotropi, nonché al controllo e all'ispezione della loro fabbricazione, distribuzione, prescrizione ed erogazione.

Articolo 4. *Monografia del formulario nazionale delle formule magistrali standard per le preparazioni a base di cannabis.*

1. L'Agenzia spagnola per i medicinali e i dispositivi medici pubblicherà nel formulario nazionale la monografia corrispondente a cui devono conformarsi le formule magistrali specificate per le preparazioni standardizzate di cannabis.
2. La monografia contiene inoltre l'azione e le indicazioni legalmente riconosciute per tali medicinali ai fini di cui all'articolo 42 del testo unico della legge sulle garanzie e sull'uso razionale dei medicinali e dei dispositivi medici, approvato con regio decreto legislativo 1/2015 del 24 luglio.

Articolo 5. *Obblighi dei laboratori farmaceutici che fabbricano preparazioni standardizzate di cannabis.*

1. I laboratori farmaceutici che producono preparati di cannabis standardizzati devono effettuare tutte le operazioni di fabbricazione e/o di controllo conformemente alle norme dell'Unione europea sulle buone prassi di fabbricazione dei medicinali.
2. I laboratori farmaceutici sono tenuti a garantire il rispetto delle buone prassi di fabbricazione e delle buone prassi di distribuzione da parte dei fornitori o dei fabbricanti di materie prime utilizzate nella fabbricazione di preparati standardizzati. A tal fine, i fornitori o i fabbricanti sono sottoposti regolarmente ad audit. Essi documentano inoltre la catena di approvvigionamento di ciascuna materia prima, che deve essere di origine legale e conforme alla legislazione applicabile agli stupefacenti e/o alle sostanze psicotrope, a seconda dei casi.
3. I laboratori farmaceutici che producono preparati di cannabis standardizzati possono fornire tali preparati solo a farmacie ospedaliere legalmente stabilite o per l'esportazione.
4. Se questi preparati sono considerati psicotropi a causa del loro contenuto di THC, in conformità all'articolo 3, i laboratori farmaceutici di produzione devono avere la corrispondente autorizzazione, in conformità alle disposizioni del regio decreto 2829/1977 del 6 ottobre.
5. Allo stesso modo, quando questi produttori hanno ottenuto preparati psicotropi da sostanze stupefacenti (cannabis), devono avere la corrispondente autorizzazione in conformità alle disposizioni della legge 17/1967 dell'8 aprile.

Articolo 6. *Registro delle preparazioni standardizzate di cannabis.*

1. Le preparazioni standardizzate di cannabis utilizzate nella preparazione di formule magistrali standard devono essere iscritte nel registro delle preparazioni standardizzate di cannabis, sotto la responsabilità e la gestione dell'Agenzia spagnola per i medicinali e i dispositivi medici, che sarà pubblico.
2. Per essere iscritti nel registro, i laboratori farmaceutici responsabili della fabbricazione e dell'immissione sul mercato dei preparati di cui sopra devono presentare la domanda corrispondente all'Agenzia spagnola per i medicinali e i dispositivi medici,

corredata delle informazioni sui preparati di cui all'allegato. Tali laboratori devono essere stabiliti nell'Unione europea.

3. Il termine massimo per la notifica della decisione della procedura è di sei mesi a decorrere dal giorno successivo alla data di presentazione di una domanda valida. In caso contrario, la domanda si considera respinta e possono essere proposti gli opportuni ricorsi.
4. Se la domanda non soddisfa i requisiti, il richiedente interessato è tenuto a rimediare agli errori o a presentare i documenti richiesti entro dieci giorni, essendo informato che, in caso contrario, si riterrà che abbia ritirato la domanda una volta presa una decisione.

La domanda di registrazione sarà respinta se i dati e le informazioni contenuti nella documentazione della domanda di autorizzazione sono inesatti o non conformi alla pertinente normativa di attuazione.

5. Qualsiasi modifica delle condizioni di registrazione è notificata all'Agenzia spagnola per i medicinali e i dispositivi medici e si applicano i principi generali stabiliti nel regolamento (CE) n. 1234/2008 della Commissione, del 24 novembre 2008, riguardante l'esame delle variazioni dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali per uso umano e di medicinali veterinari. In base al suo ambito di applicazione e all'impatto sulla qualità del preparato, può richiedere la nuova registrazione di cui al paragrafo 2 del presente articolo.
6. La domanda di registrazione di preparazioni standardizzate di cannabis è soggetta alla tassa di cui alla sezione 1.2 del gruppo I: medicinali per uso umano, dell'articolo 123 del testo unico della legge sulle garanzie e sull'uso razionale dei medicinali e dei dispositivi medici.

Articolo 7. *Prescrizione di formule magistrali specifiche per preparazioni standardizzate di cannabis.*

1. Le formule magistrali specificate per le preparazioni standardizzate di cannabis devono essere utilizzate per le indicazioni stabilite nella corrispondente monografia del formulario nazionale nei casi in cui non vi siano medicinali di fabbricazione industriale autorizzati e commercializzati, o qualora questi non consentano il trattamento soddisfacente di un paziente specifico.
2. La prescrizione è limitata ai medici specialisti, nell'ambito delle cure ospedaliere, che curano i pazienti con le indicazioni dettagliate nella corrispondente monografia del formulario nazionale, quando i medicinali autorizzati e commercializzati non raggiungono un controllo soddisfacente dei sintomi, nei casi descritti al paragrafo 1 del presente articolo.
3. La giustificazione del trattamento con formule magistrali standard di preparazioni di cannabis, in relazione ad altri trattamenti ricevuti dal paziente, deve essere documentata nella cartella clinica. Il paziente deve inoltre essere informato delle evidenze cliniche disponibili, dei benefici attesi e dei possibili rischi. Tutto questo in conformità alla legge fondamentale 41/2002 del 14 novembre che regola l'autonomia del paziente, i diritti e gli obblighi in materia di informazione e documentazione clinica.

4. Il medico prescrivente valuterà periodicamente l'utilità terapeutica e la sicurezza della formula magistrale standard prescritta e prenderà in considerazione l'interruzione del trattamento se non si ottiene un beneficio clinico sufficiente o se il rapporto rischio-beneficio è sfavorevole.

Articolo 8. *Produzione di formule magistrali specifiche per preparazioni standardizzate di cannabis da parte di farmacie ospedaliere.*

1. La produzione delle formule magistrali standard sarà limitata alle farmacie ospedaliere legalmente stabilite, che dispongono dei mezzi necessari per la loro preparazione in conformità ai requisiti stabiliti nel formulario nazionale e negli standard normativi stabiliti per una corretta preparazione e il controllo di qualità.
2. I preparati standardizzati che sono considerati psicotropi, a causa del loro contenuto di THC, nonché le formule magistrali standard che vengono prodotte con essi, saranno disciplinati dalle loro normative specifiche.

Articolo 9. *Condizioni per l'erogazione e il monitoraggio farmacoterapeutico.*

1. La dispensazione sarà effettuata dai servizi farmaceutici ospedalieri, che forniranno assistenza farmaceutica e, in collaborazione con l'équipe medica, condurranno un follow-up completo del paziente.
2. La necessità di continuare il trattamento sarà valutata periodicamente, in base al beneficio clinico ottenuto e al verificarsi di reazioni avverse, conformemente all'articolo 7, paragrafo 4.
3. Quando si verifica una situazione clinica di dipendenza, vulnerabilità, rischio o distanza fisica del paziente dai centri di cui al paragrafo 1 del presente articolo, gli organismi o le autorità competenti delle comunità autonome possono stabilire le misure di erogazione a distanza previste dal paragrafo 8 dell'articolo 3 del testo consolidato della legge sulle garanzie e l'uso razionale dei medicinali e dei dispositivi medici, approvato dal regio decreto legislativo 1/2015 del 24 luglio.

Articolo 10. *Farmacovigilanza.*

Gli operatori sanitari sono tenuti a segnalare le sospette reazioni avverse a specifiche formule magistrali per i preparati di cannabis standardizzati al centro autonomo di farmacovigilanza corrispondente al loro campo di cura, con questa notifica facoltativa per gli utenti.

Prima disposizione supplementare. *Istituzione del registro delle preparazioni standardizzate di cannabis.*

In conformità alle disposizioni dell'articolo 6, viene istituito il registro dei preparati di cannabis standardizzati per la preparazione di formule magistrali specificate dall'Agenzia spagnola per i medicinali e i dispositivi medici.

Seconda disposizione supplementare. *Effetti della pubblicazione delle monografie di specifiche formule magistrali di cannabis.*

Entro tre mesi dall'entrata in vigore del presente regio decreto, saranno pubblicate le monografie delle formule magistrali specificate alle quali le formule devono conformarsi.

Terza disposizione aggiuntiva. *Produzione e dispensazione di formule magistrali specifiche per i preparati a base di cannabis da parte delle farmacie dispensatrici.*

La preparazione e la distribuzione di specifiche formule magistrali per preparazioni standardizzate di cannabis da parte delle farmacie possono essere soggette a una regolamentazione specifica, fatta salva la loro partecipazione eccezionale in qualità di terzi trasformatori per dispensari ospedalieri, ai sensi delle disposizioni dell'articolo 66 del testo consolidato della legge sulle garanzie e sull'uso razionale dei medicinali e dei dispositivi medici, approvata con regio decreto legislativo 1/2015 del 24 luglio.

Prima disposizione finale. *Attribuzione dei poteri.*

Il presente regio decreto è emanato ai sensi dell'articolo 149.1.16 della Costituzione spagnola, che conferisce allo Stato competenza esclusiva in materia di legislazione sui prodotti farmaceutici.

Seconda disposizione finale. *Sviluppo legislativo.*

Il capo del ministero della Salute è autorizzato a prendere tutte le disposizioni necessarie per l'attuazione e lo sviluppo del presente regio decreto, in particolare a introdurre le disposizioni per lo sviluppo del registro dei preparati di cannabis standardizzati di cui all'articolo 6, nonché ad aggiornarne l'allegato in funzione dell'evoluzione delle conoscenze scientifiche e tecniche, conformemente agli orientamenti e alle linee guida dell'Unione europea.

Terza disposizione finale. *Entrata in vigore.*

Il presente regio decreto entra in vigore il giorno successivo alla sua pubblicazione nella Gazzetta ufficiale di Stato.

ALLEGATO

Informazioni da inviare all'Agenzia spagnola dei medicinali e dei dispositivi medici per la registrazione dei preparati di cannabis standardizzati

I dati e i documenti da allegare alla domanda di registrazione a norma dell'articolo 6 saranno presentati conformemente alle prescrizioni di cui al presente allegato.

Nella compilazione del dossier di registrazione, i richiedenti devono tenere conto anche dei capitoli generali e delle monografie della Farmacopea europea ad essi applicabili, nonché delle linee guida specifiche per le sostanze e i preparati vegetali pubblicate dall'Agenzia europea per i medicinali.

Ai fini del presente allegato, il termine spagnolo «extracto» è considerato equivalente al termine inglese «herbal drug extracts» quale definito nella Farmacopea europea.

Modulo 1: informazioni amministrative

1.1. Il modulo di registrazione comprende:

- l'identificazione del preparato standardizzato di cannabis mediante il suo nome, il nome della sostanza vegetale (secondo la Farmacopea europea) e la definizione dell'estratto o degli estratti (compresi lo stato fisico e il solvente o i solventi da estrazione); per gli estratti standardizzati, devono essere indicati il contenuto di THC e/o CBD e gli eventuali eccipienti; occorre indicare anche la quantità equivalente di preparazione vegetale genuina, sotto forma di intervallo, se del caso).
- Il nome e l'indirizzo del richiedente, il nome e l'indirizzo dei fornitori della sostanza vegetale, nonché il nome e l'indirizzo dei produttori e dei luoghi in cui si svolgono le varie fasi di produzione dell'estratto o degli estratti standardizzati e del preparato standardizzato di cannabis e il loro controllo.

1.2. La domanda deve essere accompagnata dall'autorizzazione alla fabbricazione e all'importazione del fabbricante o dei fabbricanti del preparato standardizzato di cannabis. Deve essere allegato anche l'ultimo certificato di buone pratiche di fabbricazione (GMP) o altra prova di conformità alle GMP (numero di riferimento nel database EudraGDMP).

1.3. Occorre fornire il testo proposto per l'etichetta dell'imballaggio primario da fornire alle farmacie ospedaliere. L'etichettatura di tale imballaggio deve contenere almeno le seguenti informazioni:

- nome della preparazione standardizzata di cannabis, nonché nome della sostanza vegetale (secondo la Farmacopea europea) e definizione dell'estratto o degli estratti (compresi lo stato fisico e il solvente o i solventi da estrazione); per gli estratti standardizzati, è necessario indicare il tenore di THC e/o CBD e gli eventuali eccipienti; occorre indicare anche la quantità equivalente di preparazione vegetale genuina, sotto forma di intervallo, se del caso).
- Per gli eccipienti che hanno un'azione o un effetto riconosciuti e che sono soggetti a segnalazione obbligatoria, conformemente alle linee guida applicabili della Commissione europea, occorre indicare la quantità presente nella preparazione standardizzata di cannabis.
- Cessazione della validità.
- Condizioni di conservazione.

Modulo 2: informazioni chimiche e farmaceutiche

2.1. Estratto di cannabis standardizzato

2.1.1. Dati generali:

- *Sostanza vegetale*: deve essere conforme alle disposizioni della monografia della Farmacopea europea di *Cannabis flos* (3028). Deve essere indicato il chemiotipo.
- *Estratto*: per la nomenclatura dell'estratto è necessario indicare il nome scientifico binomiale della pianta (*Cannabis sativa* L.), nonché il suo chemiotipo, le parti della pianta utilizzate, la definizione dell'estratto, il rapporto tra la sostanza vegetale e l'estratto, il solvente o i solventi di estrazione.

Occorre indicare la forma fisica.

Deve essere indicato il contenuto dei componenti con attività terapeutica nota (THC e CBD) e di altri componenti. Se del caso, devono essere indicati gli eccipienti utilizzati.

2.1.2. Fabbricazione:

2.1.2.1. I produttori:

- *Sostanza vegetale*: occorre indicare il nome, l'indirizzo e la responsabilità di ciascun fornitore, compresi gli appaltatori e ciascun luogo o impianto proposto per la produzione/raccolta e il controllo della sostanza vegetale. È necessario confermare che la sostanza vegetale è conforme alle buone pratiche agricole e di raccolta delle materie prime di origine vegetale.
- *Estratto*: devono essere indicati il nome, l'indirizzo e la responsabilità di ciascun fabbricante, compresi gli appaltatori, e di ciascun luogo proposto per la fabbricazione o l'installazione per la fabbricazione e il collaudo dell'estratto.

2.1.2.2. Descrizione del processo di fabbricazione e dei controlli di processo:

- *Sostanza vegetale*: per ciascun produttore sono fornite informazioni per descrivere adeguatamente la produzione e la raccolta delle piante, comprese la loro origine geografica e le condizioni di crescita, i trattamenti pre- e post-raccolta, le condizioni di essiccazione e stoccaggio, nonché le dimensioni del lotto.
- *Estratto*: è necessario presentare una descrizione dettagliata di ciascuna fase del processo di fabbricazione, compreso un diagramma di flusso. Occorre indicare in che modo l'estratto è standardizzato rispetto al tenore dichiarato di THC/CBD e, se per la standardizzazione dell'estratto sono utilizzati eccipienti, la quantità che può essere aggiunta. Occorre indicare la dimensione del lotto.

2.1.2.3. Controllo delle materie prime:

- *Sostanza vegetale*: Non pertinente.
- *Estratto*: è necessario fornire un elenco di tutti i materiali utilizzati nella fabbricazione dell'estratto (sostanza vegetale, solventi e reagenti, nonché eccipienti, se utilizzati), che identifichi la fase del processo in cui ciascuno di essi è utilizzato. Devono inoltre essere fornite informazioni sulla qualità e sul controllo di tali materiali, che devono essere conformi ai requisiti stabiliti nelle monografie della Farmacopea europea ad essi applicabili.

2.1.2.4. Controllo delle fasi critiche e intermedie

- *Sostanza vegetale*: Non pertinente.
- *Estratto*: verranno presentate informazioni sui passaggi critici. Devono essere fornite informazioni sulla qualità e sul controllo delle eventuali fasi intermedie del processo, se presenti.

2.1.2.5. Convalida e/o valutazione del processo di fabbricazione.

- *Sostanza vegetale*: Non pertinente.
- *Estratto*: occorre presentare i dati di convalida del processo di fabbricazione.

2.1.2.6. Sviluppo del processo di fabbricazione. Verrà fornito un breve riassunto.

2.1.3. Caratterizzazione:

2.1.3.1. Delucidazione strutturale e altre caratteristiche:

- *Sostanza vegetale*: è necessario fornire informazioni sulla caratterizzazione botanica, macroscopica, microscopica e fitochimica.
- *Estratto*: occorre fornire informazioni sulla caratterizzazione fitochimica e fisicochimica.

2.1.3.2. Impurità:

- *Sostanza vegetale*: è necessario indicare i potenziali contaminanti/impurità derivanti dalla coltivazione della sostanza vegetale e dai trattamenti post-raccolta (residui di pesticidi e fumiganti, metalli tossici, aflatossine, ecc.) e descrivere la loro origine.
- *Estratto*: occorre indicare i potenziali contaminanti/impurezze dell'estratto e descrivere la loro origine.

2.1.4. Controllo della sostanza attiva:

2.1.4.1. Specifiche.

- *Sostanza vegetale*: occorre fornire informazioni dettagliate sulle specifiche utilizzate per il controllo della sostanza vegetale e devono essere conformi alle disposizioni della monografia della Farmacopea europea di *Cannabis flos* (3028), nonché alla monografia di applicazione generale (*Farmaci a base di erbe*, 1433).
- *Estratto*: è necessario fornire informazioni dettagliate sulle specifiche utilizzate per il controllo dell'estratto. Tali specifiche sono stabilite conformemente agli orientamenti europei per l'applicazione o, se del caso, alla monografia specifica della Farmacopea europea.

2.1.4.2. Procedure analitiche. Le procedure analitiche utilizzate per il controllo della sostanza vegetale e dell'estratto devono essere descritte in modo sufficientemente dettagliato da poter essere riprodotte in prove effettuate su richiesta dell'autorità competente. In caso di procedure di prova incluse nella Farmacopea europea, questa descrizione può essere sostituita dal corrispondente riferimento alla/e monografia/e e al/ai capitolo/i generale/i.

2.1.4.3. Convalida delle procedure analitiche. Se del caso, è necessario fornire i risultati della convalida delle procedure analitiche utilizzate per il controllo della sostanza vegetale e dell'estratto.

2.1.4.4. Analisi dei lotti: sia per la sostanza vegetale che per l'estratto occorre presentare i risultati delle analisi di lotti rappresentativi.

2.1.4.5. Giustificazione delle specifiche. Le specifiche della sostanza vegetale, se del caso, e quelle dell'estratto devono essere giustificate.

2.1.5. Norme o materiali di riferimento: le norme e i materiali di riferimento utilizzati per il controllo della sostanza vegetale e dell'estratto devono essere identificati e descritti in dettaglio. Se disponibili, si utilizzeranno i riferimenti standard della Farmacopea europea.

2.1.6. Contenitore e sistema di chiusura: sia per la sostanza vegetale che per l'estratto devono essere fornite la descrizione del contenitore e del sistema di chiusura e le relative specifiche. Devono essere conformi alla legislazione europea sui materiali e gli oggetti di materia plastica destinati a venire a contatto con i prodotti alimentari o ai capitoli generali della Farmacopea europea ad essi applicabili.

2.1.7. Stabilità: è necessario presentare informazioni sugli studi di stabilità effettuati e sulle loro conclusioni (periodo di riqualificazione o durata di conservazione e condizioni di conservazione). In assenza di tali studi e, pertanto, qualora non sia stato stabilito un periodo di ripetizione del test o una durata di conservazione per la sostanza vegetale e/o l'estratto, questi devono essere conformi alle specifiche immediatamente prima dell'uso.

2.2. Preparazione standardizzata della cannabis

Se la preparazione standardizzata di cannabis contiene più di un estratto standardizzato, le informazioni di cui sopra devono essere presentate per ciascuno di essi.

Se il processo di fabbricazione della preparazione standardizzata di cannabis comprende la miscelazione di diversi estratti standardizzati e/o le loro diluizioni, occorre fornire anche le seguenti informazioni:

2.2.1. Descrizione e composizione della miscela di estratti standardizzati e/o delle loro diluizioni.

2.2.2. Fabbricazione della miscela di estratti standardizzati e/o delle loro diluizioni:

- Produttori coinvolti nel processo.
- Formula del lotto: deve essere fornita la formula dettagliata del lotto della dimensione proposta.
- Descrizione del processo di fabbricazione e dei controlli di processo.

2.2.3. Controllo degli eccipienti: se necessario, devono essere fornite le informazioni sulla qualità e sul relativo controllo.

2.2.4. Controllo della miscela di estratti standardizzati e/o delle loro diluizioni:

2.2.4.1. Specifiche: sono fornite informazioni dettagliate sulle specifiche utilizzate per il suo controllo.

2.2.4.2. Procedure analitiche: le procedure analitiche utilizzate per il controllo devono essere descritte in modo sufficientemente dettagliato da poter essere riprodotte in prove effettuate su richiesta dell'autorità competente. In caso di procedure di prova incluse nella Farmacopea europea, questa descrizione può essere sostituita dal corrispondente riferimento alla/e monografia/e e al/ai capitolo/i generale/i.

2.2.4.3. Convalida delle procedure analitiche: devono essere forniti i risultati della convalida delle procedure analitiche utilizzate per il loro controllo.

2.2.4.4. Analisi dei lotti: devono essere presentati i risultati delle analisi dei lotti rappresentativi.

2.2.4.5. Giustificazione delle specifiche: le specifiche proposte devono essere giustificate.

2.2.5. Norme o materiali di riferimento: le norme e i materiali di riferimento utilizzati nel suo controllo devono essere identificati e descritti in dettaglio, qualora non coincidano con quelli utilizzati per il controllo dell'estratto.

2.2.6. Materiali da imballaggio: deve essere fornita la descrizione del contenitore e del sistema di chiusura e le relative specifiche. Devono essere conformi alla legislazione europea sui materiali e gli oggetti di materia plastica destinati a venire a contatto con i prodotti alimentari o ai capitoli generali della Farmacopea europea ad essi applicabili.

2.2.7. Stabilità: devono essere incluse informazioni sugli studi effettuati e sulle loro conclusioni (periodo di validità e condizioni di conservazione).