

Kongeligt dekret om fastsættelse af betingelserne for fremstilling og udlevering af specificerede magistrelle lægemidler for standardiserede cannabispræparater.

I

Cannabis betragtes som et narkotisk stof i henhold til de internationale kontroltraktater, der er underskrevet af Spanien og resten af EU's medlemsstater, da det er inkluderet i skema I i bilaget til enkeltkonventionen om narkotiske stoffer af 1961. Det betyder, at fremstilling, eksport, import, distribution, handel, brug og besiddelse skal begrænses til medicinske og videnskabelige formål.

Cannabis indeholder en lang række komponenter, hvoraf den vigtigste psykoaktive komponent er tetrahydrocannabinol (THC), som er kendt for sin farmakologiske aktivitet, og cannabidiol (CBD), som anses for at være uden psykotropisk effekt.

Videnskabelig dokumentation har påvist, at cannabis og cannabisekstrakter i varierende grad er til gavn i visse terapeutiske sammenhænge. På nuværende tidspunkt er de indikationer, hvor der er mest evidens og konsensus i det videnskabelige samfund, spasticitet som følge af multipel sklerose, svære former for refraktær epilepsi, kemoterapi-induceret kvalme og opkastning samt refraktære kroniske smerter. I de tre første sammenhænge er der givet tilladelse til at anvende industrielt fremstillede lægemidler, der enten indeholder cannabisekstrakter med de aktive ingredienser THC og/eller CBD eller syntetiske cannabinoider. Disse lægemidler er blevet godkendt i henhold til de sædvanlige procedurer, der gælder for industrielt fremstillede lægemidler og på baggrund af en fuld evaluering af de undersøgelser, der dokumenterer lægemidlets kvalitet, sikkerhed og virkning ved visse terapeutiske indikationer, herunder de obligatoriske kliniske forsøg. Godkendelsen af disse lægemidler fra de europæiske nationale myndigheder, Europa-Kommissionen eller tilsynsmyndigheder med tilsvarende krav sikrer et gunstigt forhold mellem fordele og risici for de indikationer og forudsætninger for anvendelse, der er anført på indlægssedlen. Til indikation for refraktære kroniske smerter findes der ingen godkendte lægemidler i Spanien baseret på cannabis. Selv om der findes en bred vifte af lægemidler og terapeutiske strategier til behandling af alle typer smerter, opnås der undertiden ikke tilstrækkelig smertekontrol for patienterne. I tilfælde, hvor godkendte behandlinger ikke er tilstrækkeligt effektive, kan det være en mulighed at overveje at anvende magistrelle lægemidler for standardiserede cannabisekstrakter.

På anmodning af sundheds- og forbrugerudvalget i Deputeretkammeret og for at analysere erfaringerne med regulering af cannabis til medicinsk brug lev der på mødet den 13. maj 2021 oprettet en underkommission, hvis konklusioner indikerer, at cannabisbaserede præparater kan være nyttige som behandlingsmulighed for visse patienter. Underkommissionens anbefalinger omfattede derfor en indtrængende opfordring til at vedtage de nødvendige foranstaltninger for at gøre standardiserede cannabispræparater tilgængelige for visse patienter, for hvem disse lægemidler kan medføre en forbedring, når de godkendte behandlinger ikke har været effektive. De anerkendte også, at det er en fordel at have standardiserede præparater med en defineret sammensætning med hensyn til dosering, stabilitet og håndtering sammenlignet med andre mulige former for brug af cannabis.

Ved at anvende specificerede magistrelle lægemidler for standardiserede cannabispræparater, der er registreret hos det spanske agentur for lægemidler og medicinsk udstyr, sikres kvaliteten af disse lægemidler, deres reproducerbarhed og homogenitet, hvilket giver

mulighed for en mere forudsigelig dosering og anvendelse. Disse lægemidler fremstilles på baggrund af en lægelig recept og under ledelse af en farmaceut på et hospitalsapotek i overensstemmelse med gældende regler for god fremstillingspraksis.

Den nationale formelsamling indeholder de standardiserede magistrelle lægemidler. Medtagelsen af en monografi i den nationale formelsamling imødekommer behovet for at standardisere udviklingen af disse lægemidler og etablere en række anvendelser og indikationer, hvor de specificerede magistrelle lægemidler for standardiserede cannabispræparater kan være et alternativ i tilfælde af, at behandlingsmulighederne mislykkes.

Dette kongelige dekret fastlægger betingelserne for ordination, tilberedning, udlevering og brug af standardiserede medicinske lægemidler for standardiserede cannabispræparater samt et register for de standardiserede cannabispræparater, der anvendes til fremstilling af disse medicinske lægemidler, for at garantere deres kvalitet.

II

Dette kongelige dekret er opdelt i ti artikler, to supplerende bestemmelser, tre afsluttende bestemmelser og et bilag.

I artikel 1 og 2 fastsættes formålet med dekretet, betingelserne for ordinerings, tilberedning og udlevering af standardiserede cannabispræparater samt oprettelsen af et register over disse præparater. Der er også udarbejdet en liste over definitioner, der anvendes i dekretet.

Artikel 3 regulerer kontrolbetingelserne for de præparater, der er omfattet af dekretet.

Artikel 4 vedrører behovet for og reglerne for offentliggørelse af den tilhørende monografi for de specificerede magistrelle lægemidler for standardiserede cannabispræparater i den nationale formelsamling.

Artikel 5 og 6 fastsætter forpligtelserne for lægemiddellaboratorierne, der fremstiller standardiserede cannabispræparater, til at overholde reglerne for god fremstillingspraksis og god distributionspraksis samt forpligtelsen for lægemiddellaboratorierne til at ansøge det spanske agentur for lægemidler og medicinsk udstyr om at blive registreret i registret over standardiserede cannabispræparater.

Artikel 7, 8 og 9 fastsætter betingelserne for ordinerings ved speciallæger og deres forpligtelse til at begrunde behandlingen med specificerede magistrelle lægemidler for standardiserede cannabispræparater ved hjælp af den påkrævede dokumentation samt betingelserne for tilberedning ved lovligt etablerede hospitalsapoteker i overensstemmelse med kravene i den nationale formelsamling. Dekretet omfatter også betingelserne for udlevering og farmakoterapeutisk overvågning foretaget af hospitalsapoteker og sundhedspersoner.

Endelig fastslår artikel 10, at sundhedspersoner skal indberette formodede bivirkninger ved de standardiserede magistrelle lægemidler til det tilhørende center for overvågning af lægemiddelsikkerhed i den respektive selvstyrende region.

Dette kongelige dekret er i overensstemmelse med principperne for god regulering, som omhandlet i artikel 129 i lov nr. 39/2015 af 1. oktober, om en fælles administrativ procedure

for offentlig forvaltning, navnlig principperne om nødvendighed, effektivitet, proportionalitet, retssikkerhed, gennemsigtighed og effektivitet.

Den er i overensstemmelse med principperne om nødvendighed og effektivitet, da den er begrundet i hensynet til almenvellet, som beskrevet i de foregående afsnit, og er det mest hensigtsmæssige instrument til at sikre opfyldelsen af de foreslåede mål.

For så vidt angår overholdelsen af proportionalitetsprincippet indeholder denne regel de bestemmelser, der er nødvendige for at opfylde de identificerede behov, således at der for at nå de fastsatte mål ikke findes andre foranstaltninger, der er mindre restriktive med hensyn til rettigheder eller pålægger adressaterne færre forpligtelser. Ligeledes overholder de mulige begrænsninger af rettighederne bestemmelserne i lov 14/1986 af 25. april samt den konsoliderede tekst til loven om garantier og rationel anvendelse af lægemidler og medicinsk udstyr.

Dette kongelige dekret indfører eller fastlægger ikke procedurer ud over eller andre end dem, der er fastsat i lov 39/2015 af 1. oktober. De særlige forhold i den specifikke procedure opretholdes dog for så vidt angår de tidsfrister og indberetninger, der allerede indgår i de procedurer, der er reguleret af den hidtidige lovgivning.

Ligeledes har man i forbindelse med udarbejdelsen af teksten opfordret forskriftens potentielle interessenter til at deltage aktivt gennem forudgående offentlige høringer og informationsprocedurer, og de pågældendes bemærkninger er blevet taget i betragtning.

Dette kongelige dekret har været genstand for en forudgående rapport fra det rådgivende udvalg og plenarforsamlingen i det tværregionale råd for det spanske sundhedssystem. I forbindelse med udarbejdelsen af denne standardiserede er bl.a. de selvstyrende regioner, byerne Ceuta og Melilla og de berørte sektorer blevet hørt.

Dette kongelige dekret er ligeledes underlagt informationsproceduren for tekniske forskrifter og forskrifter vedrørende informationssamfundet, der er reguleret af kongeligt dekret 1337/1999 af 31. juli, som regulerer indsendelse af oplysninger om tekniske forskrifter og forskrifter vedrørende informationssamfundets tjenester, med henblik på at overholde bestemmelserne i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv (EU) 2015/1535 af 9. september 2015 om en informationsprocedure med hensyn til tekniske forskrifter samt forskrifter for informationssamfundets tjenester.

I overensstemmelse med bestemmelserne i artikel 149.1.16 i den spanske forfatning udstedes dette kongelige dekret i overensstemmelse med statens enekompetence i spørgsmål med hensyn til lovgivning om farmaceutiske produkter og i henhold til bestemmelserne i den konsoliderede tekst til lov om garantier for og rationel anvendelse af lægemidler og medicinsk udstyr, godkendt ved kongeligt lovdekret nr. 1/2015 af 24. juli, navnlig kapitel IV om sundhedsgarantier for de standardiserede magistrelle lægemidler, og dens anden afsluttende bestemmelse, som bemyndiger regeringen til, inden for rammerne af sine beføjelser, at godkende forskrifter og regler for anvendelse og udvikling af nævnte lov.

I medfør af ovenstående, på forslag af sundhedsministeren, med forudgående godkendelse af ministeren for digital transformation og den offentlig forvaltning, efter aftale med statsrådet og efter drøftelse i ministerrådet på mødet den XX XXXXXXX, 202X

VEDTAGES FØLGENDE:

Artikel 1. Formål og anvendelsesområde.

1. Dette kongelige dekret fastsætter betingelserne for ordinering, tilberedning, udlevering og anvendelse af specificerede magistrelle lægemidler for standardiserede cannabispræparater. Den opretter ligeledes et register over de standardiserede cannabispræparater, der anvendes i fremstillingen af de magistrelle lægemidler, så kvaliteten kan sikres.
2. Godkendte industrielt fremstillede lægemidler og cannabisbaserede lægemidler, der er under afprøvning, og som reguleres af de respektive specifikke bestemmelser, falder uden for anvendelsesområdet for dette kongelige dekret. Cannabinoider fremstillet ved syntetiske processer eller fra andre kilder end cannabis falder også uden for dette kongelige dekrets anvendelsesområde.

Artikel 2. Definitioner.

I dette kongelige dekret forstås ved:

- a) Standardiseret cannabispræparat: et produkt med en defineret mængde THC og/eller CBD, der indeholder et eller flere standardiserede cannabisekstrakter, der er registreret af det spanske agentur for lægemidler og medicinsk udstyr til brug ved fremstilling af et standardiseret magistrelt lægemiddel.
- b) Cannabinoider: organiske forbindelser, der tilhører gruppen terpenophenoler, som findes i cannabis og er ansvarlige for dets vigtigste farmakologiske virkninger.
- c) Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC): cannabinoidkomponent i cannabis, der forekommer i varierende mængder, og som er det vigtigste kemiske stof, der er ansvarligt for dets psykoaktive virkninger, idet det har juridisk status som psykotropt stof og er opført på liste II i bilag 1 til kongeligt dekret 2829/1977 af 6. oktober om regulering af psykotrope medicinske stoffer og præparater samt kontrol og inspektion af fremstilling, distribution, receptudstedelse og udlevering.
- d) Cannabidiol (CBD): cannabinoidkomponent i cannabis, der forekommer i varierende mængder, og som er et kemikalie, der er ansvarligt for diverse farmakologiske virkninger.
- e) Standardiseret magistrelt lægemiddel: det magistrelle lægemiddel, der indgår i den nationale formelsamling, som følge af dens hyppige brug og anvendelighed.

Artikel 3. Betingelser for kontrol med standardiserede cannabispræparater.

Standardiserede cannabispræparater med et THC-indhold på 0,2 vægtprocent eller derover betragtes som psykotrope og vil være underlagt de kontrolforanstaltninger og restriktioner, der følger af konventionen af 1971 om psykotrope stoffer, jf. kongeligt dekret 2829/1977 af 6. oktober om regulering af psykotrope lægemidler og præparater, samt kontrol og inspektion af fremstilling, distribution, ordinering og udlevering heraf.

Artikel 4. Monografi for den nationale formelsamling med standardiserede magistrelle lægemidler for cannabispræparater.

1. Det spanske agentur for lægemidler og medicinsk udstyr vil i den nationale formelsamling offentliggøre den tilsvarende monografi, som de specifikke magistrelle lægemidler for standardiserede cannabispræparater skal være i overensstemmelse med.
2. Monografien skal også indeholde de retsligt anerkendte virkninger og indikationer for disse lægemidler til de formål, der er fastsat i artikel 42 i den konsoliderede tekst til lov om garantier for og rationel anvendelse af lægemidler og medicinsk udstyr, godkendt ved kongeligt lovdekret nr. 1/2015 af 24. juli.

Artikel 5. *Forpligtelser for farmaceutiske laboratorier, der fremstiller standardiserede cannabispræparater.*

1. Farmaceutiske laboratorier, der fremstiller standardiserede cannabispræparater, skal udføre alle fremstillings- og/eller kontroloperationer i overensstemmelse med Den Europæiske Unions regler om god fremstillingspraksis for lægemidler.
2. Farmaceutiske laboratorier er forpligtet til at sikre, at leverandører eller producenter af udgangsmaterialer, der anvendes til fremstilling af standardiserede præparater, overholder god fremstillingspraksis og god distributionspraksis. Med henblik herpå skal leverandørerne eller fabrikanterne revideres med regelmæssige mellemrum. De skal også dokumentere forsyningskæden for hvert enkelt udgangsmateriale, som skal være af lovlig oprindelse og overholde den lovgivning, der finder anvendelse på narkotika og/eller psykotrope stoffer, alt efter hvad der er relevant.
3. Farmaceutiske laboratorier, der fremstiller standardiserede cannabispræparater, må kun levere sådanne præparater til lovligt etablerede hospitalsapoteker eller til eksport.
4. Hvis disse præparater, i henhold til artikel 3, anses for at være psykotrope på grund af deres THC-indhold, skal de farmaceutiske laboratorier, der fremstiller dem være godkendt i henhold til bestemmelserne i kongeligt dekret 2829/1977 af 6. oktober.
5. Når producenterne har fremstillet psykotrope præparater fra narkotiske stoffer (cannabis), skal de ligeledes være i besiddelse af den relevante tilladelse i henhold til bestemmelserne i lov 17/1967 af 8. april.

Artikel 6. *Register over standardiserede cannabispræparater.*

1. De standardiserede cannabispræparater, der anvendes til fremstilling af de standardiserede magistrelle lægemidler, skal registreres i registret over standardiserede cannabispræparater under ansvar og ledelse af det spanske agentur for lægemidler og sundhedsprodukter, og der vil være tale om et offentligt tilgængeligt register.
2. For at blive optaget i registret skal de farmaceutiske laboratorier, der er ansvarlige for fremstilling og markedsføring af de omhandlede præparater, indgive den tilsvarende ansøgning til det spanske agentur for lægemidler og medicinsk udstyr sammen med de oplysninger om præparaterne, der er anført i bilaget. Laboratorierne skal være etableret i Den Europæiske Union.

3. Den maksimale frist for at blive underrettet om procedurens afgørelse er seks måneder fra dagen efter datoen for indgivelsen af en gyldig ansøgning. I modsat fald anses ansøgningen for at være blevet afvist, og der indgives en eventuel klage.
4. Hvis ansøgningen ikke opfylder kravene, skal den berørte ansøger inden for ti dage afhjælpe fejlene eller indsende de fornødne dokumenter og oplyses om, at hvis vedkommende ikke gør det, anses han eller hun for at have trukket sin ansøgning tilbage, så snart der er truffet afgørelse herom.

Ansøgningen om registrering afvises, hvis dataene og oplysningerne i dokumentationen for ansøgningen om godkendelse er unøjagtige eller ikke er i overensstemmelse med den relevante gennemførelseslovgivning.

5. Enhver ændring af registreringsbetingelserne meddeles det spanske agentur for lægemidler og medicinsk udstyr, og de generelle principper i Kommissionens forordning (EF) nr. 1234/2008 af 24. november 2008 om behandling af ændringer af betingelserne i markedsføringstilladelser for humanmedicinske lægemidler og veterinærlægemidler finder anvendelse. På grundlag af omfanget og indvirkningen på præparatets kvalitet kan det være nødvendigt med en ny registrering, jf. stk. 2 i denne artikel.
6. Ansøgningen om registrering af standardiserede cannabispræparater er underlagt det gebyr, der er fastsat i punkt 1.2 i gruppe I: humanmedicinske lægemidler, i artikel 123 i den konsoliderede udgave af lov om garantier for og rationel anvendelse af lægemidler og medicinsk udstyr.

Artikel 7. *Ordnation af specificerede magistrelle lægemidler for standardiserede cannabispræparater.*

1. De angivne magistrelle lægemidler for standardiserede cannabispræparater skal anvendes til de indikationer, der er fastsat i den respektive monografi for den nationale formelsamling i tilfælde, hvor der ikke findes industrielt fremstillede lægemidler, der er godkendt og markedsført, eller hvor disse ikke giver mulighed for tilfredsstillende behandling af en bestemt patient.
2. Ordination er begrænset til speciallæger inden for hospitalsvæsenet, som behandler patienter med de indikationer, der er beskrevet i den tilsvarende monografi for den nationale formelsamling, når de godkendte og markedsførte lægemidler ikke medfører en tilfredsstillende kontrol af symptomerne i de tilfælde, der er beskrevet i stk. 1 i denne artikel.
3. Begrundelsen for behandling med standardiserede magistrelle lægemidler for cannabispræparater i forhold til andre behandlinger, som patienten har modtaget, skal dokumenteres i patientjournalen. Patienten skal også informeres om den tilgængelige kliniske evidens, forventede fordele og mulige risici. Alt dette i overensstemmelse med basislov 41/2002 af 14. november, der regulerer patientens selvbestemmelse og rettigheder og forpligtelser med hensyn til information og klinisk dokumentation.
4. Den ordinerende læge skal regelmæssigt vurdere den terapeutiske nytteværdi og sikkerhed af det ordinerede standardiserede magistrelle lægemiddel og overveje at afbryde behandlingen, hvis der ikke opnås tilstrækkelig klinisk fordel, eller hvis balancen mellem fordele og risici er ugunstig.

Artikel 8. *Hospitalsapotekernes fremstilling af specificerede magistrelle lægemidler for standardiserede cannabispræparater.*

1. Fremstillingen af de standardiserede magistrelle lægemidler vil være begrænset til lovligt etablerede hospitalsapoteker, som har de nødvendige midler til at fremstille dem i overensstemmelse med de krav, der er fastsat i den nationale formelsamling og i de forskriftsmæssigt fastsatte standarder for korrekt tilberedning og kvalitetskontrol.
2. Standardiserede præparater, der betragtes som psykotrope på grund af deres THC-indhold, samt de magistrelle lægemidler, der fremstilles med dem, vil være underlagt specifikke regler.

Artikel 9. *Betingelser for farmakoterapeutisk udlevering og overvågning.*

1. Dispensationen vil blive varetaget af hospitalsapotekerne, som vil yde farmaceutisk behandling og i samarbejde med det medicinske personale foretage en omfattende opfølgning af patienten.
2. Behovet for fortsat behandling vurderes regelmæssigt på grundlag af de opnåede kliniske fordel og forekomsten af bivirkninger i overensstemmelse med artikel 7, stk. 4.
3. Hvis der opstår en klinisk situation med afhængighed, sårbarhed, risiko eller fysisk afstand mellem patienten og de centre, der er omhandlet i stk. 1 i denne artikel, kan de kompetente organer eller myndigheder i de selvstyrende regioner indføre de foranstaltninger til fjernudlevering, der er omhandlet i artikel 3, stk. 8, i den konsoliderede tekst til loven om garantier og rationel anvendelse af lægemidler og medicinsk udstyr, godkendt ved kongeligt lovdekret 1/2015 af 24. juli.

Artikel 10. *Lægemedellovervågning.*

Sundhedspersoner er forpligtet til at indberette formodede bivirkninger ved specificerede magistrelle lægemidler for standardiserede cannabispræparater til det center for lægemedellovervågning i den selvstyrende region, der dækker deres fagområde, og denne indberetning er frivillig for brugerne.

Første tillægsbestemmelse. *Oprettelse af registeret over standardiserede cannabispræparater.*

I overensstemmelse med bestemmelserne i artikel 6 oprettes registret over standardiserede cannabispræparater til fremstilling af magistrelle lægemidler, der er specificeret af det spanske agentur for lægemidler og medicinsk udstyr.

Anden tillægsbestemmelse. *Virkninger af offentliggørelsen af monografierne for specificerede magistrelle lægemidler for cannabispræparater.*

Senest tre måneder efter dette kongelige dekrets ikrafttræden skal monografierne over de specificerede magistrelle lægemidler, som disse skal være i overensstemmelse med, offentliggøres.

Tredje tillægsbestemmelse. Apotekers fremstilling og udlevering af specificerede magistrelle lægemidler for cannabispræparater.

Apotekernes fremstilling og udlevering af specificerede magistrelle lægemidler for standardiserede cannabispræparater kan være underlagt særlig regulering, uden at dette berører deres ekstraordinære deltagelse som tredjepartsbehandlere for hospitalsapoteker i henhold til bestemmelserne i artikel 66 i den konsoliderede tekst til lov om garantier for og rationel anvendelse af lægemidler og medicinsk udstyr, der er godkendt ved kongeligt lovdekret nr. 1/2015 af 24. juli.

Første afsluttende bestemmelse. Tildeling af beføjelser.

Dette kongelige dekret udstedes i henhold til artikel 149.1.16 i den spanske forfatning, som tillægger staten enekompetence i spørgsmål om lovgivning om farmaceutiske produkter.

Anden afsluttende bestemmelse. Lovgivningens udmøntning.

Sundhedsministeriets ledelse er bemyndiget til at træffe alle nødvendige foranstaltninger til gennemførelse og udvikling af dette kongelige dekret, navnlig at træffe foranstaltninger til udvikling af registret over standardiserede cannabispræparater, jf. artikel 6, samt at ajourføre bilaget hertil i overensstemmelse med de videnskabelige og tekniske fremskridt, i overensstemmelse med Den Europæiske Unions vejledninger og retningslinjer.

Tredje afsluttende bestemmelse. Ikrafttræden.

Dette kongelige dekret træder i kraft dagen efter dets offentliggørelse i den spanske statstidende.

BILAG

Oplysninger, der skal indgives til det spanske agentur for lægemidler og medicinsk udstyr med henblik på registrering af standardiserede cannabispræparater

De data og dokumenter, der skal ledsage en ansøgning om registrering i henhold til artikel 6, skal indgives i overensstemmelse med kravene i dette bilag.

Ved udarbejdelsen af registreringsansøgningen skal ansøger også tage hensyn til de relevante generelle kapitler og monografier i Den Europæiske Farmakopé samt de specifikke retningslinjer for droger og plantepreparater, der er offentliggjort af Det Europæiske Lægemiddelagentur.

I dette bilag anses det spanske udtryk "extracto" for at svare til det engelske udtryk "herbal drug extracts" [drogetilberedninger], som defineret i Den Europæiske Farmakopé.

Modul 1: Administrative oplysninger:

1.1. Registreringsformularen skal indeholde:

- Betegnelsen for det standardiserede cannabispræparat ved dets navn, navnet på drogen (i henhold til Den Europæiske Farmakopé) samt definitionen af drogen/drogetilberedningerne (herunder den fysiske tilstand og ekstraktionsmidlet). For standardiserede droger angives indholdet af THC og/eller CBD og eventuelle hjælpestoffer. Den tilsvarende mængde ægte drogetilberedning skal også angives, i form af et interval, hvis det er relevant).
- Ansøgerens navn og adresse, navn og adresse på leverandørerne af plantestoffet samt navn og adresse på producenterne og de lokaliteter, hvor de forskellige trin i fremstillingen af det eller de standardiserede droger og det standardiserede cannabispræparat udføres og kontrolleres.

1.2. Ansøgningen skal ledsages af fremstillings- og importtilladelsen fra producenten/producenterne af det standardiserede cannabispræparat. Det seneste certifikat for god fremstillingspraksis (GMP) eller andet bevis for overholdelse af GMP (referencenummer i EudraGDMP-databasen) skal også vedlægges.

1.3. Den foreslåede tekst til etiketten på den indre emballage, der skal leveres til hospitalsapotekerne, skal forelægges. Mærkningen af sådan emballage skal som minimum indeholde følgende oplysninger:

- Betegnelsen for det standardiserede cannabispræparat ved dets navn, navnet på drogen (i henhold til Den Europæiske Farmakopé) og definitionen af drogen/drogetilberedningerne (herunder den fysiske tilstand og ekstraktionsmiddel(erne)). For standardiserede droger skal THC- og/eller CBD-indholdet og eventuelle hjælpestoffer angives. Den tilsvarende mængde ægte drogetilberedning skal også angives, i form af et interval, hvis det er relevant).
- For hjælpestoffer, der har anerkendt virkning eller effekt, og som er underlagt obligatorisk indberetning i overensstemmelse med Europa-Kommissionens gældende retningslinjer, skal mængden af det standardiserede cannabispræparat angives.
- Udløbsdato.
- Opbevaringsbetingelser.

Modul 2: Kemiske og farmaceutiske oplysninger

2.1. Standardiseret cannabis ekstrakt

2.1.1. Generelle oplysninger:

- *Plantestoffet*: Skal være i overensstemmelse med bestemmelserne i monografien i Den Europæiske Farmakopé for *Cannabis flos* (3028). Kemotypen skal angives.
- *Oversigten*: I nomenklaturen for drogen angives plantens binomiale videnskabelige navn (*Cannabis sativa* L.), samt dens kemotype, de anvendte plantedele, definitionen af drogen, forholdet mellem plantestoffet og drogen samt ekstraktionsmiddel(erne). Den fysiske form skal angives.
Indholdet af komponenter med kendt terapeutisk virkning (THC og CBD) og andre komponenter skal angives. Hvis det er relevant, skal de anvendte hjælpestoffer angives.

2.1.2. Fremstilling

2.1.2.1. Producenter:

- *Plantestoffet*: Navn, adresse og ansvarsområde for de enkelte leverandører, herunder kontrahenter, samt lokationer for påtænkte anlæg til produktion/indsamling og kontrol af plantestoffet, skal angives. Det skal bekræftes, at plantestoffet overholder god landbrugs- og indsamlingspraksis for udgangsmaterialer af vegetabilsk oprindelse.
- *Oversigten*: Navn, adresse og ansvarsområde for hver producent, herunder underleverandører, samt angivelser af samtlige påtænkte produktionssteder eller anlæg til fremstilling og afprøvning af drogen.

2.1.2.2. Beskrivelse af fremstillingsprocessen og proceskontrollerne:

- *Plantestoffet*: For hver producent skal der angives oplysninger, der på passende vis beskriver produktionen og høsten af planterne, herunder deres geografiske oprindelse og vækstbetingelser, behandlinger før og efter høst, tørrings- og opbevaringsbetingelser samt partiets størrelse.
- *Oversigten*: Der skal fremlægges en detaljeret beskrivelse af hvert enkelt trin i fremstillingsprocessen, herunder et flowdiagram. Det skal angives, hvordan drogen standardiseres til det deklarerede THC/CBD-indhold, og hvis hjælpestoffer anvendes til standardisering af drogen, skal den mængde, der kan tilsættes, angives. Batchstørrelsen skal angives.

2.1.2.3. Kontrol af udgangsmaterialer:

- *Plantestoffet*: Ikke relevant.
- *Oversigten*: Der skal fremlægges en liste over alle materialer, der er anvendt til fremstilling af drogen (plantestof, opløsningsmidler og reagenser samt hjælpestoffer, hvis sådanne anvendes), med angivelse af det trin i processen, hvor de hver især anvendes. Der skal også gives oplysninger om kvaliteten af og kontrollen med disse materialer, og de skal opfylde kravene i de relevante monografier i Den Europæiske Farmakopé.

2.1.2.4. Kontrol af kritiske og mellemliggende trin

- *Plantestoffet*: Ikke relevant.

- *Oversigten*: Der skal fremlægges oplysninger om kritiske skridt. Der skal indgives oplysninger om kvaliteten af og kontrollen med de eventuelle mellemliggende procestrin.

2.1.2.5. Validering og/eller evaluering af produktionsprocessen.

- *Plantestoffet*: Ikke relevant.
- *Oversigten*: Der skal fremlægges valideringsdata for produktionsprocessen.

2.1.2.6. Fremstillingsprocessens forløb. Der skal fremlægges en kort gennemgang.

2.1.3. Karakterisering

2.1.3.1. Belysning af strukturelle og øvrige karakteristika:

- *Plantestoffet*: Der skal indgives oplysninger i form af botanisk, makroskopisk, mikroskopisk og fytokemisk karakterisering.
- *Drogen*: Der skal indgives oplysninger i form af fytokemisk og fysisk-kemiske karakterisering.

2.1.3.2. Urenheder

- *Plantestoffet*: De potentielle forurenende stoffer/urenheder, der stammer fra dyrkningen af plantestoffet og behandlinger efter høst (rester af pesticider og fumiganter, giftige metaller, aflatoksiner osv.), skal angives, og deres oprindelse skal beskrives.
- *Drogen*: De potentielle forurenende stoffer/urenheder i drogen skal angives, og deres oprindelse skal beskrives.

2.1.4. Kontrol af det virksomme stof:

2.1.4.1. Specifikationer.

- *Plantestoffet*: Der skal fremlægges detaljerede oplysninger om de specifikationer, der anvendes til kontrol af plantestoffet, og de skal være i overensstemmelse med bestemmelserne i monografien i Den Europæiske Farmakopé af *Cannabis flos* (3028) samt med den generelle anvendelsesmonografi (*Plantelægemidler*, 1433).
- *Oversigten*: Der skal gives detaljerede oplysninger om de specifikationer, der anvendes til kontrol af drogen. Disse specifikationer skal fastsættes i overensstemmelse med de europæiske retningslinjer for anvendelse af den specifikke monografi i Den Europæiske Farmakopé, hvis en sådan findes.

2.1.4.2. Analytisk fremgangsmåde. De analytiske fremgangsmåder, der anvendes til kontrol af såvel plantestoffet som drogen, skal beskrives tilstrækkeligt detaljeret til, at de kan reproducere i forsøg, der udføres efter anmodning fra den kompetente myndighed. For så vidt angår forsøgsprocedurer, der er omfattet af Den Europæiske Farmakopé, kan denne beskrivelse erstattes af den tilsvarende henvisning til monografien/monografierne og det/de generelle kapitel/kapitler.

2.1.4.3. Validering af den analytiske fremgangsmåde. Resultaterne fra valideringen af de analytiske fremgangsmåder, der anvendes til kontrol af plantestoffet og drogen, skal fremlægges, hvis det er relevant.

2.1.4.4. Batchanalyse: For såvel plantestoffet som drogen skal der fremlægges resultater fra analyserne af repræsentative batches.

2.1.4.5. Begrundelse for specifikationer. Specifikationerne for plantestoffet og ekstraktet skal, hvor det er relevant, begrundes.

2.1.5. Standarder eller referencematerialer: De standarder og referencematerialer, der anvendes til kontrol af såvel plantestoffet som drogen, skal angives og beskrives i detaljer. Hvor det er muligt, skal den europæiske farmakopés referencestandarder anvendes.

2.1.6. Beholder og doseringssystem: For såvel plantestoffet som drogen skal der gives en beskrivelse af beholderen og doseringssystemet dets specifikationer. De skal overholde EU-lovgivningen om plastmaterialer og -genstande bestemt til kontakt med fødevarer eller de generelle kapitler i Den Europæiske Farmakopé, der gælder for dem.

2.1.7. Stabilitet Der skal fremlægges oplysninger om de gennemførte undersøgelser af produktets stabilitet og deres konklusioner (fornytestperiode eller holdbarhed og opbevaringsbetingelser). Foreligger der ikke sådanne undersøgelser, og er der således ikke fastsat en ny testperiode eller holdbarhedsperiode for plantestoffet og/eller drogen, skal disse være i overensstemmelse med specifikationerne umiddelbart inden deres anvendelse.

2.2. Standardiseret cannabispræparat

Hvis det standardiserede cannabispræparat indeholder mere end én standardiseret droge, skal ovennævnte oplysninger fremlægges for hver enkelt af disse.

Hvis fremstillingsprocessen for det standardiserede cannabispræparat omfatter en blanding af forskellige standardiserede droger og/eller fortyndinger heraf, skal der yderligere fremlægges følgende oplysninger:

2.2.1. Beskrivelse og sammensætning af blandingen af de standardiserede droger og/eller fortyndinger heraf.

2.2.2. Fremstillingen af blandingen af de standardiserede droger og/eller fortyndingerne af dem:

- Producenter, der er involveret i processen.
- Batchformel: Der skal fremlægges en detaljeret batchformel for den påtænkte størrelse.
- Beskrivelse af fremstillingsprocessen og proceskontrollerne.

2.2.3. Kontrol af hjælpestoffer: Der skal, om nødvendigt, angives oplysninger om kvaliteten og kontrollen af disse.

2.2.4. Kontrol af blandingen af standardiserede droger og/eller fortyndinger heraf:

2.2.4.1. Specifikationer: Der skal afgives detaljerede oplysninger om de specifikationer, der anvendes til kontrol af disse.

2.2.4.2. Analytiske fremgangsmåder: De analytiske fremgangsmåder, der anvendes til kontrollen, skal beskrives tilstrækkeligt detaljeret til, at de kan gentages i tests, der udføres på den kompetente myndigheds anmodning. For så vidt angår forsøgsprocedurer, der er omfattet af Den Europæiske Farmakopé, kan denne beskrivelse erstattes af den tilsvarende henvisning til monografien/monografierne og det/de generelle kapitel/kapitler.

2.2.4.3. Validering af de analytiske fremgangsmåder: Resultaterne af valideringen af de analytiske fremgangsmåder, der anvendes til at kontrollere dem, skal fremlægges.

2.2.4.4. Batchanalyse: Der skal fremlægges resultater fra analyserne af repræsentative batches.

2.2.4.5. Begrundelse for specifikationer: De anbefalede specifikationer skal begrundes.

2.2.5. Standarder eller referencematerialer: De standarder og referencematerialer, der anvendes til kontrollen, skal angives og beskrives i detaljer, medmindre de er sammenfaldende med dem, der anvendes til kontrol af drogen.

2.2.6. Emballagemateriale: Der skal foreligge en beskrivelse af beholderen og lukkesystemet og disses specifikationer. De skal overholde EU-lovgivningen om plastmaterialer og -genstande bestemt til kontakt med fødevarer eller de generelle kapitler i Den Europæiske Farmakopé, der gælder for dem.

2.2.7. Stabilitet Der skal afgives oplysninger om de gennemførte undersøgelser og disses konklusioner (gyldighedsperiode og opbevaringsbetingelser).