

Koninklijk Besluit tot vaststelling van de voorwaarden voor de bereiding en aflevering van specifieke magistrale formules voor gestandaardiseerde cannabispreparaten.

I

Cannabis wordt beschouwd als een verdovend middel in het kader van de internationale controleverdragen, ondertekend door Spanje en de rest van de lidstaten van de Europese Unie, aangezien het is opgenomen in lijst I van de bijlage bij het Enkelvoudig Verdrag inzake verdovende middelen van 1961. Dit houdt in dat de vervaardiging, de uitvoer, de invoer, de distributie, de handel, het gebruik en het bezit ervan dienen te worden beperkt tot medische en wetenschappelijke doeleinden.

Cannabis bevat een breed scala aan componenten, waaronder, vanwege hun bekende farmacologische activiteit, tetrahydrocannabinol (THC), de belangrijkste psychoactieve component, en cannabidiol (CBD), dat wordt geacht geen psychotrope werking te hebben.

Wetenschappelijk bewijs heeft aangetoond dat cannabis en de extracten ervan in sommige therapeutische indicaties verschillende mate van voordeel bieden. Op dit moment zijn de indicaties waarvoor er meer bewijs en consensus is in de wetenschappelijke gemeenschap spasticiteit als gevolg van multiple sclerose, ernstige vormen van refractaire epilepsie, door chemotherapie veroorzaakte misselijkheid en braken, en refractaire chronische pijn. Voor de eerste drie indicaties zijn industrieel vervaardigde geneesmiddelen toegelaten die cannabisextracten met de werkzame bestanddelen THC en/of CBD, of synthetische cannabinoïden bevatten. Deze geneesmiddelen zijn toegelaten volgens de gebruikelijke procedures die van toepassing zijn op industrieel vervaardigde geneesmiddelen, na een volledige evaluatie van de studies waaruit de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid ervan bij bepaalde therapeutische indicaties, waaronder de verplichte klinische proeven, blijkt. De toelating van deze geneesmiddelen door de Europese nationale autoriteiten, de Europese Commissie of regelgevende instanties met gelijkwaardige vereisten zorgt voor een gunstige baten-risicoverhouding voor de indicaties en gebruiksvoorwaarden die in de bijsluiter zijn opgenomen. Voor de indicatie van refractaire chronische pijn zijn er in Spanje geen toegelaten geneesmiddelen op basis van cannabis. Hoewel er een breed scala aan geneesmiddelen en therapeutische strategieën beschikbaar is om alle soorten pijn te behandelen, wordt soms onvoldoende pijnbeheersing bereikt voor patiënten. In gevallen waarin toegestane behandelingen niet voldoende effectief zijn, kan het gebruik van standaard magistrale formules voor gestandaardiseerde cannabisextracten een optie zijn om te overwegen.

Op verzoek van de Commissie Gezondheids- en Consumentenzaken van het Congres van Afgevaardigden is tijdens haar zitting van 13 mei 2021 een subcommissie opgericht om de ervaringen met de regulering van cannabis voor medicinaal gebruik te analyseren, waarvan de conclusies erop wijzen dat van cannabis afgeleide preparaten voor sommige patiënten nuttig kunnen zijn als therapeutische optie. In de aanbevelingen van de subcommissie werd dan ook aangedrongen op de vaststelling van de nodige maatregelen om de beschikbaarheid van gestandaardiseerde cannabispreparaten mogelijk te maken voor bepaalde patiënten, voor wie deze geneesmiddelen een verbetering kunnen inhouden nadat de goedgekeurde behandelingen niet doeltreffend zijn geweest. Ze erkenden ook dat het bestaan van gestandaardiseerde preparaten met een gedefinieerde samenstelling een voordeel is in termen van dosering, stabiliteit en hantering, vergeleken met andere mogelijke soorten cannabisgebruik.

Het gebruik van specifieke magistrale formules voor gestandaardiseerde cannabispreparaten, geregistreerd bij het Spaans Agentschap voor Geneesmiddelen en Medische Hulpmiddelen, zorgt voor de kwaliteit van deze formules, hun reproduceerbaarheid en homogeniteit, waardoor een meer voorspelbare dosering en gebruik mogelijk is. Deze formules worden bereid na de afgifte van een medisch recept en, onder leiding van een farmaceutisch professional, door ziekenhuisapotheken, in overeenstemming met de toepasselijke regels voor correcte voorbereiding.

Het Nationaal Formularium bevat de standaard magistrale formules. De opname van een monografie in het Nationaal Formularium richt zich op de noodzaak om de ontwikkeling van deze geneesmiddelen te standaardiseren en een reeks toepassingen en indicaties vast te stellen waarin de gespecificeerde magistrale formules voor gestandaardiseerde cannabispreparaten een alternatief kunnen zijn in het geval dat therapeutische opties mislukken.

Om de kwaliteit ervan te garanderen, stelt dit koninklijk besluit de voorwaarden vast voor het voorschrijven, bereiden, verstrekken en gebruiken van specifieke magistrale formules voor gestandaardiseerde cannabispreparaten, evenals een register van gestandaardiseerde cannabispreparaten die worden gebruikt bij de bereiding van deze magistrale formules.

II

Dit Koninklijk Besluit is gestructureerd in tien artikelen, twee aanvullende bepalingen, drie slotbepalingen en een bijlage.

De artikelen 1 en 2 bepalen het doel van het besluit, de voorwaarden voor het voorschrijven, bereiden en verstrekken van gestandaardiseerde cannabispreparaten en het opstellen van een register voor deze preparaten. Er wordt ook een lijst van definities opgesteld die in dit besluit worden gebruikt.

Artikel 3 regelt de controlevoorwaarden die van toepassing zijn op de preparaten die onder dit besluit vallen.

Artikel 4 betreft de noodzaak van en de voorschriften die van toepassing zijn op de publicatie in het Nationaal Formularium van de overeenkomstige monografie van de gespecificeerde magistrale formules voor gestandaardiseerde cannabispreparaten.

De artikelen 5 en 6 bevatten de verplichtingen van farmaceutische laboratoria die gestandaardiseerde cannabispreparaten vervaardigen, met betrekking tot de naleving van de regels voor goede fabricage- en distributiepraktijken, alsook de verplichting van farmaceutische laboratoria om zich tot het Spaans Agentschap voor Geneesmiddelen en Medische hulpmiddelen te wenden om zich in te schrijven in het register van gestandaardiseerde cannabispreparaten.

De artikelen 7, 8 en 9 stellen de voorwaarden vast voor het voorschrijven door medisch specialisten en hun verplichting om de behandeling met gespecificeerde magistrale formules voor gestandaardiseerde cannabispreparaten te rechtvaardigen door middel van de vereiste documentatie, evenals de voorwaarden voor de bereiding door wettelijk gevestigde ziekenhuisapotheken, in overeenstemming met de vereisten van het Nationaal Formularium. Het besluit heeft ook betrekking op de voorwaarden voor verstrekking en farmacotherapeutische controle door ziekenhuisapotheken en het medisch team.

Ten slotte bepaalt artikel 10 dat gezondheidswerkers vermoedelijke bijwerkingen van de standaard magistrale formules dienen te melden aan het overeenkomstige autonome centrum voor toezicht op de veiligheid van geneesmiddelen.

Dit Koninklijk Besluit is in overeenstemming met de beginselen van deugdelijke regelgeving als bedoeld in Artikel 129 van Wet 39/2015 van 1 oktober betreffende een gemeenschappelijke administratieve procedure voor het openbaar bestuur, met name de beginselen van noodzakelijkheid, doeltreffendheid, evenredigheid, rechtszekerheid, transparantie en efficiëntie.

Het is in overeenstemming met de beginselen van noodzakelijkheid en doeltreffendheid, aangezien het wordt gerechtvaardigd door de in de voorgaande leden beschreven redenen van algemeen belang, en het is het meest geschikte instrument om de verwezenlijking van de voorgestelde doelstellingen te waarborgen.

Wat de naleving van het evenredigheidsbeginsel betreft, bevat deze regel de voorschriften die nodig zijn om aan de vastgestelde behoeften te voldoen, zodat er ter verwezenlijking van de gestelde doelen geen andere maatregelen zijn die de rechten minder beperken of de adressaten minder verplichtingen opleggen. Evenzo zijn de mogelijke beperkingen van rechten in overeenstemming met de bepalingen van Wet 14/1986 van 25 april en de geconsolideerde tekst van de Wet inzake garanties en rationeel gebruik van geneesmiddelen en medische hulpmiddelen.

Dit koninklijk besluit voert geen aanvullende of andere procedures in dan die waarin Wet 39/2015 van 1 oktober voorziet. De bijzonderheden van de specifieke procedure blijven echter behouden vanwege de kwestie, die betrekking heeft op de termijnen en verslagen die dienen te worden verkregen en die reeds aanwezig zijn in de procedures waarop de vorige wetgeving van toepassing was.

Evenzo is tijdens de ontwerpprocedure de actieve deelname van potentiële adressaten van de norm bevorderd door middel van de procedures van voorafgaande openbare raadpleging en openbare hoorzitting en informatie, rekening houdend met hun opmerkingen.

Over dit Koninklijk Besluit is eerder een rapport opgesteld door het Adviescomité en de gehele Interterritoriale Raad van het Nationale Gezondheidsstelsel. Bij het opstellen van deze norm zijn onder meer de autonome gemeenschappen, de steden Ceuta en Melilla en de getroffen sectoren geraadpleegd.

Dit Koninklijk Besluit is ook onderworpen aan de procedure voor het verstrekken van informatie over technische normen en voorschriften en over voorschriften met betrekking tot de informatiemaatschappij, geregeld bij Koninklijk Besluit 1337/1999 van 31 juli tot regeling van de doorgifte van informatie op het gebied van technische normen en voorschriften en regels betreffende de diensten van de informatiemaatschappij, teneinde te voldoen aan Richtlijn (EU) 2015/1535 van het Europees Parlement en de Raad van 9 september 2015 betreffende een informatieprocedure op het gebied van technische voorschriften en regels betreffende de diensten van de informatiemaatschappij.

In overeenstemming met de bepalingen van Artikel 149.1.16 van de Spaanse grondwet wordt dit koninklijk besluit uitgevaardigd in overeenstemming met de exclusieve bevoegdheid van de staat op het gebied van de wetgeving inzake farmaceutische producten, en krachtens de

bepalingen van de geconsolideerde tekst van de wet inzake garanties en rationeel gebruik van geneesmiddelen en medische hulpmiddelen, goedgekeurd bij Koninklijk Wetsbesluit 1/2015 van 24 juli, met name hoofdstuk IV, betreffende gezondheidsgaranties voor standaardformules van magistraten, en de tweede slotbepaling, op grond waarvan de regering, binnen de grenzen van haar bevoegdheden, verordeningen en regels voor de toepassing en ontwikkeling van deze wet kan goedkeuren.

Dienovereenkomstig, op voorstel van de minister van Volksgezondheid, met voorafgaande goedkeuring van de minister van Digitale Transformatie en Ambtenarenzaken, in overeenstemming met de Raad van State, en na beraadslaging door de Raad van Ministers, tijdens zijn vergadering op XX XXXXXXXX 202X

IS HET VOLGENDE BESLOTEN:

Artikel 1. *Doel en toepassingsgebied.*

1. Dit Koninklijk Besluit stelt de voorwaarden vast voor het voorschrijven, bereiden, verstrekken en gebruiken van specifieke magistrale formules voor gestandaardiseerde cannabispreparaten. Tevens wordt een register aangelegd van gestandaardiseerde cannabispreparaten die worden gebruikt bij de uitwerking van deze standaard magistrale formules, om de kwaliteit ervan te waarborgen.
2. Toegelaten industrieel vervaardigde geneesmiddelen en onderzochte geneesmiddelen op basis van cannabis, die onder de desbetreffende specifieke regelgeving vallen, vallen buiten het toepassingsgebied van dit Koninklijk Besluit. Cannabinoïden verkregen door synthetische processen, of uit andere bronnen dan cannabis, vallen ook buiten het toepassingsgebied van dit Koninklijk Besluit.

Artikel 2. *Definities.*

Voor de toepassing van dit Koninklijk Besluit gelden de volgende definities:

- a) Gestandaardiseerd cannabispreparaat: een product met een bepaalde hoeveelheid THC en/of CBD, dat een of meer gestandaardiseerde cannabisextracten bevat, geregistreerd door het Spaans Agentschap voor Geneesmiddelen en Medische Hulpmiddelen, voor gebruik bij de bereiding van een standaard magistrale formule.
- b) Cannabinoïden: organische verbindingen, behorend tot de groep terpenofenolen, aanwezig in cannabis en verantwoordelijk voor de belangrijkste farmacologische effecten ervan.
- c) Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC): cannabinoïdenbestanddeel van cannabis, aanwezig in variabele hoeveelheden, de belangrijkste chemische stof die verantwoordelijk is voor de psychoactieve effecten ervan en die de wettelijke status van psychotrope stof heeft, opgenomen in lijst II van bijlage 1 bij Koninklijk Besluit 2829/1977 van 6 oktober tot regeling van psychotrope geneeskrachtige stoffen en preparaten, alsmede de controle en inspectie van de vervaardiging, distributie, voorschrift en verstrekking ervan.

- d) Cannabidiol (CBD): cannabinoïde component van cannabis, aanwezig in verschillende hoeveelheden, een chemische stof die verantwoordelijk is voor verschillende farmacologische effecten.
- e) Standaard magistrale formule: de standaard magistrale formule opgenomen in het Nationaal Formulier, vanwege het veelvuldige gebruik en nut ervan.

Artikel 3. *Voorwaarden voor de controle van gestandaardiseerde cannabispreparaten.*

Gestandaardiseerde cannabispreparaten met een THC-gehalte van 0,2 gewichtsprocent of meer worden als psychotrope stoffen beschouwd en zijn onderworpen aan de controlemaatregelen en -beperkingen die voortvloeien uit het Verdrag inzake psychotrope stoffen van 1971, zoals bepaald in Koninklijk Besluit 2829/1977 van 6 oktober tot regeling van psychotrope geneeskrachtige stoffen en preparaten, alsmede aan de controle en inspectie van de vervaardiging, de distributie, het voorschrijven en de verstrekking ervan.

Artikel 4. *Monografie van het Nationaal Formulier van standaard magistrale formules voor cannabispreparaten.*

1. Het Spaans Agentschap voor Geneesmiddelen en Medische Hulpmiddelen zal in het Nationaal Formulier de overeenkomstige monografie publiceren waaraan de gespecificeerde magistrale formules voor gestandaardiseerde cannabispreparaten dienen te voldoen.
2. De monografie bevat ook de wettelijk erkende werking en indicaties voor deze geneesmiddelen voor de in Artikel 42 van de geconsolideerde tekst van de wet op de garanties en het rationeel gebruik van geneesmiddelen en medische hulpmiddelen, goedgekeurd bij Koninklijk Wetsbesluit 1/2015 van 24 juli.

Artikel 5. *Verplichtingen van farmaceutische laboratoria die gestandaardiseerde cannabispreparaten vervaardigen.*

1. Farmaceutische laboratoria die gestandaardiseerde cannabispreparaten vervaardigen, zijn verplicht alle productie- en/of controlehandelingen uit te voeren in overeenstemming met de regels van de Europese Unie inzake goede productiepraktijken voor geneesmiddelen.
2. Farmaceutische laboratoria zijn verplicht toe te zien op de naleving van goede fabricage- en distributiepraktijken door leveranciers of fabrikanten van grondstoffen die worden gebruikt bij de vervaardiging van gestandaardiseerde preparaten. Daartoe worden de leveranciers of fabrikanten op regelmatige tijdstippen gecontroleerd. Zij documenteren ook de toeleveringsketen van elk uitgangsmateriaal, dat rechtmatig van oorsprong dient te zijn en verplicht is te voldoen aan de wetgeving die van toepassing is op verdovende middelen en/of psychotrope stoffen, naargelang het geval.
3. Farmaceutische laboratoria die gestandaardiseerde cannabispreparaten produceren, mogen dergelijke preparaten alleen leveren aan wettelijk gevestigde ziekenhuisapotheken of voor uitvoer.

4. Indien deze preparaten op grond van hun THC-gehalte als psychotrope preparaten worden beschouwd, dienen de farmaceutische laboratoria voor de vervaardiging overeenkomstig Artikel 3 over de desbetreffende vergunning te beschikken, overeenkomstig de bepalingen van Koninklijk Besluit 2829/1977 van 6 oktober.
5. Tevens dienen deze fabrikanten, wanneer zij psychotrope preparaten uit verdovende middelen (cannabis) hebben verkregen, over de desbetreffende vergunning te beschikken overeenkomstig de bepalingen van Wet 17/1967 van 8 april.

Artikel 6. *Register van gestandaardiseerde cannabispreparaten.*

1. Gestandaardiseerde cannabispreparaten die worden gebruikt bij de bereiding van standaard magistrale formules dienen te worden geregistreerd in het Register van gestandaardiseerde cannabispreparaten, onder de verantwoordelijkheid en het beheer van het Spaans Agentschap voor Geneesmiddelen en Medische Hulpmiddelen, dat openbaar is.
2. Om in het register te worden opgenomen, dienen de farmaceutische laboratoria die verantwoordelijk zijn voor de vervaardiging en het in de handel brengen van de bedoelde preparaten de desbetreffende aanvraag in te dienen bij het Spaans Bureau voor Geneesmiddelen en Medische Hulpmiddelen, vergezeld van de informatie over de in de bijlage opgenomen preparaten. Deze laboratoria dienen in de Europese Unie gevestigd te zijn.
3. De maximumtermijn voor kennisgeving van het besluit van de procedure bedraagt zes maanden vanaf de dag volgende op de datum van indiening van een geldige aanvraag. Indien dit niet het geval is, wordt de aanvraag geacht te zijn afgewezen en kan eventueel beroep worden ingesteld.
4. Indien de aanvraag niet aan de vereisten voldoet, wordt van de betrokken aanvrager verlangd dat hij binnen tien dagen de vergissingen corrigeert of de vereiste documenten indient, waarbij hij ervan in kennis wordt gesteld dat hij, indien hij dat niet doet, wordt geacht zijn aanvraag te hebben ingetrokken zodra een beslissing is genomen.

De registratieaanvraag wordt afgewezen indien de gegevens en informatie in de documentatie van de vergunningsaanvraag onjuist zijn of niet in overeenstemming zijn met de relevante uitvoeringswetgeving.

5. Elke wijziging van de registratievoorwaarden wordt meegedeeld aan het Spaans Bureau voor Geneesmiddelen en Medische Hulpmiddelen, en de algemene beginselen van Verordening (EG) nr. 1234/2008 van de Commissie van 24 november 2008 betreffende het onderzoek van wijzigingen in de voorwaarden van vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen voor menselijk gebruik en diergeneesmiddelen zijn van toepassing. Op basis van het toepassingsgebied en het effect op de kwaliteit van de voorbereiding kan het nodig zijn de voorbereiding opnieuw te registreren als bedoeld in lid 2 van dit artikel.
6. De aanvraag tot registratie van gestandaardiseerde cannabispreparaten is onderworpen aan de vergoeding vermeld in punt 1.2 van groep I: geneesmiddelen voor menselijk gebruik, van Artikel 123 van de geconsolideerde tekst van de wet op garanties en het rationeel gebruik van geneesmiddelen en medische hulpmiddelen.

Artikel 7. *Voorschrift van specifieke magistrale formules voor gestandaardiseerde cannabispreparaten.*

1. De gespecificeerde magistrale formules voor gestandaardiseerde cannabispreparaten worden gebruikt voor de indicaties in de overeenkomstige monografie van het Nationaal Formulierium in gevallen waarin er geen industrieel vervaardigde geneesmiddelen zijn die zijn toegelaten en in de handel zijn gebracht, of wanneer deze geen bevredigende behandeling van een specifieke patiënt mogelijk maken.
2. Voorschrift is beperkt tot medisch specialisten, in het kader van ziekenhuiszorg, die patiënten behandelen met de indicaties beschreven in de overeenkomstige monografie van het Nationaal Formulierium, wanneer de toegelaten en in de handel gebrachte geneesmiddelen geen bevredigende beheersing van de symptomen bereiken, in de gevallen beschreven in lid 1 van dit artikel.
3. De rechtvaardiging voor de behandeling met standaard magistrale formules van cannabispreparaten, in relatie tot andere behandelingen die de patiënt ontvangt, wordt gedocumenteerd in het medisch dossier. De patiënt dient ook worden geïnformeerd over het beschikbare klinische bewijs, de verwachte voordelen en de mogelijke risico's. Dit alles in overeenstemming met Basiswet 41/2002 van 14 november, waarin de autonomie van de patiënt en de rechten en plichten met betrekking tot informatie en klinische documentatie zijn vastgelegd.
4. De voorschrijvende arts beoordeelt periodiek het therapeutisch nut en de veiligheid van de voorgeschreven standaard magistrale formule en overweegt stopzetting van de behandeling als er onvoldoende klinisch voordeel wordt verkregen of als de baten-risicoverhouding ongunstig is.

Artikel 8. *Productie van specifieke magistrale formules voor gestandaardiseerde cannabispreparaten door ziekenhuisapotheken.*

1. De productie van de standaard magistrale formules zal worden beperkt tot wettelijk gevestigde ziekenhuisapotheken, die over de nodige middelen beschikken voor de bereiding ervan in overeenstemming met de vereisten die zijn vastgesteld in het Nationaal Formulierium en in de wettelijk vastgestelde normen voor een correcte bereiding en kwaliteitscontrole.
2. Gestandaardiseerde preparaten die vanwege hun THC-gehalte als psychotroop worden beschouwd, evenals de standaard magistrale formules die ermee worden geproduceerd, vallen onder hun specifieke regelgeving.

Artikel 9. *Voorwaarden voor farmacotherapeutische verstrekking en monitoring.*

1. De verstrekking zal worden uitgevoerd door de ziekenhuisapotheken, die farmaceutische zorg zullen verlenen en, in samenwerking met het medische team, een uitgebreide follow-up van de patiënt zullen uitvoeren.
2. De noodzaak van voortzetting van de behandeling wordt periodiek geëvalueerd op basis van het verkregen klinische voordeel en het optreden van bijwerkingen, overeenkomstig Artikel 7, lid 4.

3. Wanneer de klinische situatie van afhankelijkheid, kwetsbaarheid, risico of fysieke afstand van de patiënt tot de in lid 1 van dit artikel bedoelde centra zich voordoet, kunnen de bevoegde instanties of autoriteiten van de autonome gemeenschappen de maatregelen voor afstandsverstrekking vaststellen als bedoeld in Artikel 3, lid 8, van de geconsolideerde tekst van de Wet inzake garanties en rationeel gebruik van geneesmiddelen en medische hulpmiddelen, goedgekeurd bij Koninklijk Wetsbesluit 1/2015 van 24 juli.

Artikel 10. Geneesmiddelenbewaking.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg zijn verplicht om vermoedelijke bijwerkingen van specifieke magistrale formules voor gestandaardiseerde cannabispreparaten te melden aan het Autonoom Centrum voor Geneesmiddelenbewaking dat overeenkomt met hun zorggebied, waarbij deze kennisgeving facultatief is voor gebruikers.

Eerste aanvullende bepaling. *Opstelling van het register van gestandaardiseerde cannabispreparaten.*

In overeenstemming met de bepalingen van Artikel 6 wordt het register van gestandaardiseerde cannabispreparaten ingesteld voor de bereiding van magistrale formules die zijn gespecificeerd door het Spaans Agentschap voor Geneesmiddelen en Medische Hulpmiddelen.

Tweede aanvullende bepaling. *Effecten van de publicatie van de monografieën van gespecificeerde magistrale cannabisformules.*

Uiterlijk drie maanden na de inwerkingtreding van dit koninklijk besluit worden de monografieën van bepaalde magistrale formules waaraan de formules dienen te voldoen, gepubliceerd.

Derde aanvullende bepaling. *Productie en verstrekking van specifieke magistrale formules voor cannabispreparaten door apotheken.*

De bereiding en aflevering van specifieke magistrale formules voor gestandaardiseerde cannabispreparaten door apotheken kan worden onderworpen aan specifieke regelgeving, onverminderd hun uitzonderlijke deelname als externe verwerkers voor ziekenhuisapotheken, overeenkomstig de bepalingen van Artikel 66 van de geconsolideerde tekst van de Wet inzake garanties en rationeel gebruik van geneesmiddelen en medische hulpmiddelen, goedgekeurd bij Koninklijk Wetsbesluit 1/2015 van 24 juli.

Eerste slotbepaling. *Toekenning van bevoegdheden.*

Dit Koninklijk Besluit wordt uitgevaardigd op grond van Artikel 149.1.16 van de Spaanse grondwet, dat de staat exclusieve bevoegdheid verleent op het gebied van wetgeving inzake farmaceutische producten.

Tweede slotbepaling. *Ontwikkeling van wetgeving.*

Het hoofd van het ministerie van Volksgezondheid is gemachtigd om alle nodige voorzieningen te treffen voor de uitvoering en ontwikkeling van dit Koninklijk Besluit, met name om de bepalingen vast te stellen voor de ontwikkeling van het register van gestandaardiseerde cannabispreparaten als bedoeld in Artikel 6, alsmede om de bijlage bij te werken in overeenstemming met de vooruitgang van de wetenschappelijke en technische kennis, in overeenstemming met de richtsnoeren en richtlijnen van de Europese Unie.

Derde slotbepaling. *Inwerkingtreding.*

Onderhavig Koninklijk Besluit treedt in werking op de dag na de bekendmaking ervan in het Spaanse Staatsblad.

BIJLAGE

Informatie die dient te worden toegezonden aan het Spaans Agentschap voor Geneesmiddelen en Medische Hulpmiddelen voor de registratie van gestandaardiseerde cannabispreparaten

De gegevens en documenten die overeenkomstig Artikel 6 bij een registratieaanvraag dienen te worden gevoegd, worden ingediend overeenkomstig de voorschriften van deze bijlage.

Bij het samenstellen van het registratieaanvraagdossier dienen aanvragers ook rekening te houden met de algemene hoofdstukken en monografieën van de Europese Farmacopee die op hen van toepassing zijn, alsook met de specifieke richtsnoeren voor kruidensubstanties en -preparaten die door het Europees Geneesmiddelenbureau zijn gepubliceerd.

Voor de toepassing van deze bijlage wordt de Spaanse term "extracto" beschouwd als gelijkwaardig aan de Engelse term "herbal drug extracts" zoals gedefinieerd in de Europese Farmacopee.

Module 1: Administratieve informatie

1.1. Het registratieformulier bevat:

- Identificatie van het gestandaardiseerde cannabispreparaat aan de hand van de naam, de naam van de kruidensubstantie (volgens de Europese Farmacopee) en de definitie van het extract (de extracten) (met inbegrip van de fysische toestand en het extractiemiddel (de extractiemiddelen); voor gestandaardiseerde extracten wordt het gehalte aan THC en/of CBD en eventuele hulpstoffen vermeld; de equivalente hoeveelheid echte kruidenpreparaat dient ook te worden vermeld, als een bereik, indien van toepassing.
- De naam en het adres van de aanvrager, de naam en het adres van de leveranciers van de kruidensubstantie, alsmede de naam en het adres van de fabrikanten en de plaatsen waar de verschillende stadia van de vervaardiging van het (de) gestandaardiseerde extract(en) en van de gestandaardiseerde bereiding van cannabis worden uitgevoerd en hun controle.

1.2. De aanvraag gaat vergezeld van de vergunning voor vervaardiging en invoer van de fabrikant(en) van het gestandaardiseerde cannabispreparaat. Het meest recente certificaat van goede fabricagepraktijken (GMP) of een ander bewijs van naleving van de GMP (referentienummer in de EudraGDMP-databank) dient ook te worden bijgevoegd.

1.3. De voorgestelde tekst voor het etiket voor de onmiddellijke verpakking die aan ziekenhuisapotheken wordt geleverd, dient te worden verstrekt. De etikettering van dergelijke verpakkingen bevat ten minste de volgende informatie:

- Naam van het gestandaardiseerde cannabispreparaat, alsmede de naam van de kruidensubstantie (volgens de Europese Farmacopee) en de definitie van het extract (de extracten) (met inbegrip van de fysische toestand en het extractiemiddel (de extractiemiddelen); voor gestandaardiseerde extracten dienen het THC- en/of CBD-gehalte en, in voorkomend geval, de hulpstoffen te worden vermeld; de equivalente hoeveelheid echte kruidenpreparaat dient ook te worden vermeld, als een bereik, indien van toepassing.

- Voor hulpstoffen die een erkende werking of een erkend effect hebben en die overeenkomstig de toepasselijke richtsnoeren van de Europese Commissie verplicht dienen te worden gerapporteerd, wordt de hoeveelheid in het gestandaardiseerde cannabispreparaat vermeld.
- Vervaldatum.
- Opslagomstandigheden

Module 2: Chemische en farmaceutische informatie

2.1. Gestandaardiseerd cannabisextract

2.1.1. Algemene informatie:

- *Plant aardige stof*: Dient te voldoen aan de bepalingen van de monografie van de Europese Farmacopee van *Cannabis flos* (3028). Het chemotype dient te worden vermeld.
- *Uittreksel*: Voor de nomenclatuur van het extract wordt de binomiale wetenschappelijke naam van de plant vermeld (*Cannabis sativa* L.), alsmede het chemotype, de gebruikte delen van de plant, de definitie van het extract, de verhouding tussen de plantaardige stof en het extract, het extractiemiddel (de extractiemiddelen).

De fysieke vorm dient te worden vermeld.

Het gehalte aan bestanddelen met bekende therapeutische activiteit (THC en CBD) en andere bestanddelen dient te worden vermeld. In voorkomend geval dienen de gebruikte hulpstoffen te worden vermeld.

2.1.2. Vervaardiging:

2.1.2.1. Fabrikanten:

- *Plant aardige stof*: De naam, het adres en de verantwoordelijkheid van elke leverancier, met inbegrip van contractanten en elke voorgestelde plaats of faciliteit voor de productie/verzameling en controle van de kruidensubstantie, dienen te worden vermeld. Er dient te worden bevestigd dat de kruidensubstantie voldoet aan goede landbouw- en inzamelingspraktijken voor grondstoffen van plantaardige oorsprong.
- *Uittreksel*: De naam, het adres en de verantwoordelijkheid van elke fabrikant, met inbegrip van contractanten, en elke voorgestelde plaats van vervaardiging of installatie voor de vervaardiging en het testen van het extract dient te worden vermeld.

2.1.2.2. Beschrijving van het fabricageproces en de procescontroles:

- *Plant aardige stof*: Voor elke producent wordt informatie verstrekt om de productie en het oogsten van de planten adequaat te beschrijven, met inbegrip van hun geografische oorsprong en teeltomstandigheden, behandelingen vóór en na de oogst, droog- en opslagomstandigheden en de omvang van de partij.
- *Uittreksel*: Er dient een gedetailleerde beschrijving van elke fase van het productieproces te worden gegeven, met inbegrip van een stroomdiagram. Er dient te worden aangegeven hoe het extract is gestandaardiseerd op het aangegeven THC/CBD-gehalte en, indien hulpstoffen worden gebruikt voor de standaardisering van het extract, de hoeveelheid die mag worden toegevoegd. De grootte van de partij dient te worden vermeld.

2.1.2.3. Controle van de uitgangsmaterialen:

- *Plantaardige stof*: Niet van toepassing.
- *Uittreksel*: Er dient een lijst te worden verstrekt van alle materialen die bij de vervaardiging van het extract zijn gebruikt (kruidensubstantie, oplosmiddelen en reagentia, alsmede hulpstoffen, indien gebruikt), met vermelding van de fase van het proces waarin elk van deze materialen wordt gebruikt. Er dient ook informatie te worden verstrekt over de kwaliteit en de controle van deze materialen, en deze dienen te voldoen aan de eisen die zijn vastgesteld in de monografieën van de Europese Farmacopee die op hen van toepassing zijn.

2.1.2.4. Controle van kritische en tussenstappen

- *Plantaardige stof*: Niet van toepassing.
- *Uittreksel*: Informatie over kritieke stappen zal worden gepresenteerd. In voorkomend geval wordt informatie verstrekt over de kwaliteit en de controle van eventuele tussenstappen in het proces.

2.1.2.5. Validatie en/of evaluatie van het fabricageproces.

- *Plantaardige stof*: Niet van toepassing.
- *Uittreksel*: Er dienen valideringsgegevens van het productieproces te worden ingediend.

2.1.2.6. Ontwikkeling van het productieproces. Er zal een korte samenvatting worden gegeven.

2.1.3. Beschrijving:

2.1.3.1. Structurele opheldering en andere kenmerken:

- *Kruidensubstantie*: informatie over botanische, macroscopische, microscopische en fytochemische karakterisering dient te worden verstrekt.
- *Uittreksel*: informatie over de fytochemische en fysisch-chemische karakterisering dient te worden verstrekt.

2.1.3.2. Onzuiverheden:

- *Kruidensubstantie*: de potentiële verontreinigingen/onzuiverheden die het gevolg zijn van de teelt van de kruidensubstantie en de behandelingen na de oogst (residuen van pesticiden en fumigatiemiddelen, toxische metalen, aflatoxinen enz.) dienen te worden vermeld en de oorsprong ervan beschreven.
- *Uittreksel*: de potentiële verontreinigingen/onzuiverheden van het extract dienen te worden vermeld en de oorsprong ervan beschreven.

2.1.4. Controle van de werkzame stof:

2.1.4.1. Specificaties.

- *Plantaardige stof*: Gedetailleerde informatie over de specificaties die worden gebruikt voor de controle van de kruidensubstantie dient te worden verstrekt en is verplicht te voldoen aan de bepalingen van de monografie van de Europese Farmacopee van *Cannabis flos* (3028), alsook aan de algemene toepassingsmonografie (*Kruidengeneesmiddelen*, 1433).
- *Uittreksel*: Er dient gedetailleerde informatie te worden verstrekt over de specificaties die voor de controle van het extract worden gebruikt. Deze specificaties

worden vastgesteld overeenkomstig de Europese toepassingsrichtsnoeren of de specifieke monografie van de Europese Farmacopee, indien van toepassing.

2.1.4.2. Analytische procedures. De analyseprocedures voor de controle van zowel de kruidensubstantie als het extract dienen voldoende gedetailleerd te worden beschreven, zodat zij kunnen worden gereproduceerd in tests die op verzoek van de bevoegde autoriteit worden uitgevoerd. In het geval van in de Europese Farmacopee opgenomen testprocedures kan deze beschrijving worden vervangen door de overeenkomstige verwijzing naar de monografie(ën) en algemene hoofdstuk(ken).

2.1.4.3. Validatie van analytische procedures. Waar nodig worden de valideringsresultaten van de analyseprocedures die worden gebruikt voor de controle van de kruidensubstantie en het kruidenextract verstrekt.

2.1.4.4. Analyse van de partij: Voor zowel de kruidensubstantie als het extract dienen de resultaten van analyses van representatieve partijen te worden ingediend.

2.1.4.5. Motivering van de specificaties. De specificaties van de kruidensubstantie, indien relevant, en die van het extract dienen te worden gemotiveerd.

2.1.5. Normen of referentiematerialen: De normen en referentiematerialen die bij de controle van zowel de kruidensubstantie als het extract worden gebruikt, dienen te worden geïdentificeerd en in detail beschreven. Indien beschikbaar, worden de referentiestandaarden van de Europese Farmacopee gebruikt.

2.1.6. Container en sluitingssysteem: Voor zowel de kruidensubstantie als het extract dienen de beschrijving van de recipiënt en het sluitingssysteem en de specificaties ervan te worden verstrekt. Zij dienen te voldoen aan de Europese wetgeving inzake kunststofmaterialen en -voorwerpen die bestemd zijn om met levensmiddelen in contact te komen, of aan de algemene hoofdstukken van de Europese Farmacopee die daarop van toepassing zijn.

2.1.7. Stabiliteit: Er dient informatie te worden verstrekt over de uitgevoerde stabiliteitsstudies en de conclusies daarvan (hertestperiode of houdbaarheids- en opslagomstandigheden). Indien dergelijke studies ontbreken en er dus geen hertestperiode of houdbaarheidstermijn voor de kruidensubstantie en/of het kruidenextract is vastgesteld, dienen deze onmiddellijk vóór gebruik aan de specificaties te voldoen.

2.2. Gestandaardiseerd cannabispreparaat

Indien het gestandaardiseerde cannabispreparaat meer dan één gestandaardiseerd extract bevat, dient de bovengenoemde informatie voor elk daarvan te worden verstrekt.

Wanneer het productieproces van het gestandaardiseerde cannabispreparaat het mengen van verschillende gestandaardiseerde extracten en/of hun verdunningen omvat, wordt ook de volgende informatie verstrekt:

2.2.1. Beschrijving en samenstelling van het mengsel van gestandaardiseerde extracten en/of hun verdunningen.

2.2.2. Vervaardiging van het mengsel van gestandaardiseerde extracten en/of hun verdunningen:

- Fabrikanten die betrokken zijn bij het proces.
- Formule van de batch: De gedetailleerde partijformule van de voorgestelde grootte dient te worden verstrekt.

- Beschrijving van het fabricageproces en de procesbesturing.

2.2.3. Hulpstofcontrole: Zo nodig dient informatie te worden verstrekt over de kwaliteit en de controle daarvan.

2.2.4. Controle van het mengsel van gestandaardiseerde extracten en/of hun verdunningen:

2.2.4.1. Specificaties: Er dient gedetailleerde informatie te worden verstrekt over de specificaties die voor de controle ervan worden gebruikt.

2.2.4.2. Analytische procedures: De voor de controle gebruikte analyseprocedures dienen voldoende gedetailleerd te worden beschreven, zodat zij kunnen worden gereproduceerd in tests die op verzoek van de bevoegde autoriteit worden uitgevoerd. In het geval van in de Europese Farmacopee opgenomen testprocedures kan deze beschrijving worden vervangen door de overeenkomstige verwijzing naar de monografie(ën) en algemene hoofdstuk(ken).

2.2.4.3. Validatie van analytische procedures: De valideringsresultaten van de voor hun controle gebruikte analyseprocedures dienen te worden verstrekt.

2.2.4.4. Analyse van de partij: De resultaten van de analyses van representatieve partijen dienen te worden ingediend.

2.2.4.5. Motivering van de specificaties: De voorgestelde specificaties dienen te worden gemotiveerd.

2.2.5. Normen of referentiematerialen: De bij de controle gebruikte normen en referentiematerialen dienen te worden geïdentificeerd en in detail worden beschreven, indien zij niet samenvallen met de normen en referentiematerialen die voor de controle van het extract worden gebruikt.

2.2.6. Verpakkingsmateriaal: De beschrijving van de container en het sluitingssysteem en de specificaties ervan dienen te worden verstrekt. Zij dienen te voldoen aan de Europese wetgeving inzake kunststofmaterialen en -voorwerpen die bestemd zijn om met levensmiddelen in contact te komen, of aan de algemene hoofdstukken van de Europese Farmacopee die daarop van toepassing zijn.

2.2.7. Stabiliteit: Informatie over de uitgevoerde studies en de conclusies daarvan (geldigheidsduur en opslagomstandigheden) dienen te worden opgenomen.