

Dekret królewski ustanawiający warunki przygotowywania i wydawania określonych leków recepturowych dla standaryzowanych preparatów z konopi indyjskich.

I

Marihuana jest uznawana za środek odurzający na mocy międzynarodowych traktatów w sprawie kontroli, podpisanych przez Hiszpanię i pozostałe państwa członkowskie Unii Europejskiej, ponieważ znajduje się w wykazie I w załączniku do jednolitej konwencji o środkach odurzających z 1961 r. Oznacza to, że jej produkcja, wywóz, przywóz, dystrybucja, handel, stosowanie i posiadanie powinny być ograniczone do celów medycznych i naukowych.

Konopie indyjskie zawierają szeroką gamę składników, w tym, ze względu na ich dobrze znaną aktywność farmakologiczną, tetrahydrokannabinol (THC), który jest głównym składnikiem psychoaktywnym, oraz kannabidiol (CBD), który uważa się za nie działający psychotropowo.

Dowody naukowe wykazały różny stopień korzyści ze stosowania konopi i jej ekstraktów w niektórych wskazaniach terapeutycznych. Obecnie wskazaniami, dla których istnieje najwięcej dowodów i konsensusu w środowisku naukowym, są spastyczność spowodowana stwardnieniem rozsianym, ciężkie formy padaczki odpornej na leczenie, nudności i wymioty wywołane chemioterapią oraz oporny na leczenie ból przewlekły. W przypadku pierwszych trzech wskazań dopuszczono do obrotu przemysłowo wytwarzane produkty lecznicze zawierające ekstrakty z konopi indyjskich z substancjami czynnymi THC i/lub CBD lub syntetyczne kannabinoidy. Te produkty lecznicze zostały dopuszczone do obrotu zgodnie ze zwykłymi procedurami mającymi zastosowanie do produktów leczniczych wytwarzanych przemysłowo, po pełnej ocenie badań potwierdzających ich jakość, bezpieczeństwo i skuteczność w niektórych wskazaniach terapeutycznych, w tym w obowiązkowych badaniach klinicznych. Pozwolenie na dopuszczenie tych produktów leczniczych do obrotu wydane przez europejskie organy krajowe, Komisję Europejską lub organy regulacyjne o równoważnych wymogach zapewnia korzystny stosunek korzyści do ryzyka w odniesieniu do wskazań i warunków stosowania zawartych w ulotce dołączonej do produktu. W Hiszpanii nie ma dopuszczonych leków na bazie konopi indyjskich do stosowania we wskazaniu przewlekłego bólu opornego na leczenie. Chociaż dostępna jest szeroka gama leków i strategii terapeutycznych w leczeniu wszystkich rodzajów bólu, czasami nie udaje się osiągnąć wystarczającej kontroli bólu u pacjentów. W przypadkach, w których zatwierdzone metody leczenia nie są wystarczająco skuteczne, można rozważyć zastosowanie standardowych leków recepturowych dla standaryzowanych ekstraktów z konopi.

Na wniosek Komisji Zdrowia i Ochrony Konsumentów Kongresu Deputowanych na posiedzeniu w dniu 13 maja 2021 r. oraz w celu przeanalizowania doświadczeń związanych z regulacją stosowania konopi do celów leczniczych utworzono podkomisję, której wnioski wskazują, że preparaty pochodzące z konopi mogą być przydatne jako opcja terapeutyczna dla niektórych pacjentów. W związku z tym zalecenia podkomisji obejmowały wezwanie do przyjęcia niezbędnych środków, aby umożliwić dostępność standaryzowanych preparatów z konopi indyjskich dla niektórych pacjentów, u których leki te mogą przynieść poprawę po tym, jak autoryzowane metody leczenia okazały się nieskuteczne. Uznano również, że istnienie standaryzowanych preparatów o określonym składzie jest zaletą pod względem dawkowania, stabilności i obchodzenia się z nimi w porównaniu z innymi możliwymi rodzajami używania konopi indyjskich.

Stosowanie określonych leków recepturowych dla standaryzowanych preparatów z konopi indyjskich, zarejestrowanych w Hiszpańskiej Agencji Produktów Leczniczych i Wyrobów Medycznych, zapewnia jakość tych leków, ich odtwarzalność i jednorodność, co pozwala na bardziej przewidywalne dawkowanie i stosowanie. Leki te są przygotowywane po wystawieniu recepty lekarskiej oraz, pod kierunkiem farmaceuty, przez apteki szpitalne, zgodnie z obowiązującymi zasadami prawidłowego przygotowania.

Krajowy Receptariusz zawiera standardowe leki recepturowe. Włączenie monografii do Krajowego Receptariusza odpowiada na potrzebę standaryzacji rozwoju tych leków i ustanowienia szeregu zastosowań i wskazań, w których określone leki recepturowe dla standaryzowanych preparatów z konopi indyjskich mogłyby być alternatywą w przypadku niepowodzenia opcji terapeutycznych.

Aby zagwarantować ich jakość, w niniejszym dekrete królewskim ustanawia się warunki przepisywania, przygotowywania, wydawania i stosowania określonych leków recepturowych dla standaryzowanych preparatów z konopi indyjskich, a także rejestr standaryzowanych preparatów z konopi indyjskich stosowanych do przygotowywania tych leków recepturowych.

II

Niniejszy dekret królewski składa się z dziesięciu artykułów, dwóch dodatkowych przepisów, trzech przepisów końcowych i załącznika.

W art. 1 i 2 określa się cel dekretu, warunki przepisywania, przygotowywania i wydawania standaryzowanych preparatów z konopi indyjskich oraz ustanowienie rejestru tych preparatów. Sporządzono również wykaz definicji używanych w niniejszym dekrete.

Art. 3 reguluje warunki kontroli mające zastosowanie do preparatów objętych niniejszym dekretem.

Art. 4 dotyczy konieczności i przepisów mających zastosowanie do publikacji w Krajowym Receptariuszu odpowiedniej monografii określonych leków recepturowych dla standaryzowanych preparatów z konopi indyjskich.

W art. 5 i 6 określono obowiązki laboratoriów farmaceutycznych wytwarzających standaryzowane preparaty z konopi indyjskich w odniesieniu do zgodności z zasadami dobrej praktyki wytwarzania i dobrej praktyki dystrybucji, a także obowiązek laboratoriów farmaceutycznych polegający na zwróceniu się do Hiszpańskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych i Wyrobów Medycznych o rejestrację w rejestrze standaryzowanych preparatów z konopi indyjskich.

Art. 7, 8 i 9 określają warunki wystawiania recept przez lekarzy specjalistów oraz ich obowiązek uzasadnienia leczenia określonymi lekami recepturowymi dla standaryzowanych preparatów z konopi indyjskich za pomocą wymaganej dokumentacji, a także warunki przygotowania przez legalnie ustanowione szpitalne przychodnie, zgodnie z wymogami Krajowego Formularza. Rozporządzenie obejmuje również warunki wydawania i monitorowania farmakoterapeutycznego przez apteki szpitalne i zespół medyczny.

Ponadto art. 10 ustanawia obowiązek zgłaszania przez pracowników służby zdrowia podejrzewanych działań niepożądanych standardowych leków recepturowych do odpowiedniego Autonomicznego Centrum Monitorowania Bezpieczeństwa Leków.

Niniejszy dekret królewski jest zgodny z zasadami rzetelnej legislacji, o których mowa w art. 129 ustawy 39/2015 z dnia 1 października 2015 r. o wspólnej procedurze administracyjnej w administracji publicznej, w szczególności z zasadami konieczności, skuteczności, proporcjonalności, pewności prawa, przejrzystości i efektywności.

Jest zgodny z zasadami konieczności i skuteczności, ponieważ jest uzasadniony względami interesu ogólnego opisanymi w poprzednich punktach i jest najważniejszym instrumentem zapewniającym osiągnięcie proponowanych celów.

Jeśli chodzi o zgodność z zasadą proporcjonalności, przepis ten zawiera regulacje niezbędne do zaspokojenia zidentyfikowanych potrzeb, tak aby dla osiągnięcia wyznaczonych celów nie istniały inne środki, które w mniejszym stopniu ograniczają prawa lub nakładają mniej obowiązków na adresatów. Podobnie, ewentualne ograniczenia praw są zgodne z przepisami ustawy 14/1986 z dnia 25 kwietnia oraz tekstu jednolitego ustawy o gwarancjach i racjonalnym stosowaniu produktów leczniczych i wyrobów medycznych.

Niniejszy dekret królewski nie wprowadza ani nie ustanawia procedur dodatkowych lub innych niż przewidziane w ustawie nr 39/2015 z dnia 1 października. Jednakże odrębności postępowania szczegółowego pozostają zachowane ze względu na kwestię terminów i sprawozdań, które należy uzyskać, obecną już w postępowaniach regulowanych poprzednimi przepisami.

Podobnie, w trakcie opracowywania normy promowano aktywny udział potencjalnych adresatów normy poprzez procedury uprzednich konsultacji publicznych oraz wysłuchań publicznych i informacji, z uwzględnieniem ich uwag.

Niniejszy dekret królewski był przedmiotem wcześniejszego sprawozdania Komitetu Doradczego i całej Międzyterytorialnej Rady Krajowego Systemu Zdrowia. W procesie opracowywania tej normy skonsultowano się m.in. ze wspólnotami autonomicznymi, miastami Ceuta i Melilla oraz zainteresowanymi sektorami.

Niniejszy dekret królewski podlega również procedurze udzielania informacji na temat norm i przepisów technicznych oraz przepisów dotyczących społeczeństwa informacyjnego, uregulowanej w dekreście królewskim 1337/1999 z dnia 31 lipca regulującym przekazywanie informacji w dziedzinie norm i przepisów technicznych oraz zasad dotyczących usług społeczeństwa informacyjnego, w celu zapewnienia zgodności z dyrektywą (UE) 2015/1535 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 9 września 2015 r. ustanawiającą procedurę udzielania informacji w dziedzinie przepisów technicznych oraz zasad dotyczących usług społeczeństwa informacyjnego.

Zgodnie z przepisami art. 149.1.16 Konstytucji Hiszpańskiej, niniejszy dekret królewski jest wydawany zgodnie z wyłączną kompetencją państwa w zakresie ustawodawstwa dotyczącego produktów farmaceutycznych oraz na mocy przepisów ujednolitego tekstu ustawy o gwarancjach i racjonalnym stosowaniu produktów leczniczych i wyrobów medycznych, zatwierdzonego królewskim dekretem ustawodawczym 1/2015 z dnia 24 lipca, w szczególności jego rozdziału IV dotyczącego gwarancji zdrowotnych dla standardowych leków recepturowych, oraz jego drugiego przepisu końcowego, który upoważnia rząd, w ramach jego uprawnień, do zatwierdzania rozporządzeń i zasad stosowania i rozwoju tej ustawy.

W związku z tym, na wniosek Ministra Zdrowia, po uprzednim zatwierdzeniu przez Ministra Transformacji Cyfrowej i Służby Cywilnej, w porozumieniu z Radą Stanu i po naradzie Rady Ministrów, na posiedzeniu w dniu XX XXXXXXXX 202X r.

POSTANAWIA SIĘ, CO NASTĘPUJE:

Artykuł 1. *Cel i zakres zastosowania.*

1. Niniejszy dekret królewski określa warunki przepisywania, przygotowywania, wydawania i stosowania określonych leków recepturowych dla standaryzowanych preparatów z konopi indyjskich. Ustanawia również rejestr standaryzowanych preparatów z konopi indyjskich stosowanych przy opracowywaniu tych standardowych leków recepturowych, aby zagwarantować ich jakość.
2. Dopuszczone produkty lecznicze wytwarzane przemysłowo oraz badane produkty lecznicze na bazie konopi indyjskich, które podlegają odpowiednim przepisom szczegółowym, nie wchodzi w zakres niniejszego dekretu królewskiego. Kannabinoidy uzyskane w procesach syntetycznych lub ze źródeł innych niż konopie również nie wchodzi w zakres niniejszego dekretu królewskiego.

Artykuł 2. *Definicje.*

Do celów dekretu królewskiego stosuje się następujące definicje:

- a) Standaryzowany preparat z konopi indyjskich: produkt o określonej ilości THC i/lub CBD, zawierający jeden lub więcej standaryzowanych ekstraktów z konopi indyjskich, zarejestrowany przez Hiszpańską Agencję ds. Produktów Leczniczych i Wyrobtów Medycznych, do stosowania w przygotowaniu standardowego leku recepturowego.
- b) Kannabinoidy: związki organiczne, należące do grupy terpenofenoli, obecne w konopiach i odpowiedzialne za ich główne działanie farmakologiczne.
- c) Delta-9-tetrahydrokannabinol (THC): kannabinoidowy składnik konopi, występujący w różnych ilościach, główna substancja chemiczna odpowiedzialna za ich działanie psychoaktywne i posiadająca status prawny substancji psychotropowej, włączony do wykazu II załącznika 1 do dekretu królewskiego 2829/1977 z dnia 6 października regulującego psychotropowe substancje i preparaty lecznicze, a także kontrolę i inspekcję ich wytwarzania, dystrybucji, przepisywania i wydawania.
- d) Kannabidiol (CBD): kannabinoidowy składnik konopi, obecny w różnych ilościach, substancja chemiczna odpowiedzialna za różne efekty farmakologiczne.
- e) Standardowy lek recepturowy: standardowy lek recepturowy zawarty w Krajowym Receptariuszu ze względu na jego częste stosowanie i przydatność.

Artykuł 3. *Warunki kontroli standaryzowanych preparatów z konopi indyjskich.*

Standaryzowane preparaty z konopi indyjskich o zawartości THC równej lub większej niż 0,2 % masy będą uznawane za psychotropowe i będą podlegać środkom kontroli i ograniczeniom wynikającym z konwencji o substancjach psychotropowych z 1971 r., przewidzianym w dekrete królewskim 2829/1977 z dnia 6 października regulującym psychotropowe substancje i

preparaty lecznicze, a także kontroli i inspekcji ich wytwarzania, dystrybucji, przepisywania i wydawania.

Artykuł 4. *Monografia Krajowej Formulacji Standardowych Leków Recepturowych z Konopi.*

1. Hiszpańska Agencja ds. Produktów Leczniczych i Wyrobów Medycznych opublikuje w Krajowym Receptariuszu odpowiednią monografię, z którą muszą być zgodne określone leki recepturowe dla standaryzowanych preparatów z konopi indyjskich.
2. Monografia będzie zawierać również prawnie uznane działanie i wskazania dla tych produktów leczniczych do celów określonych w art. 42 tekstu jednolitego ustawy o gwarancjach i racjonalnym stosowaniu produktów leczniczych i wyrobów medycznych, zatwierdzonego królewskim dekretem ustawodawczym nr 1/2015 z dnia 24 lipca.

Artykuł 5. *Obowiązki laboratoriów farmaceutycznych produkujących standaryzowane preparaty z konopi indyjskich.*

1. Laboratoria farmaceutyczne wytwarzające standaryzowane preparaty z konopi indyjskich muszą przeprowadzać wszystkie czynności produkcyjne lub kontrolne zgodnie z przepisami Unii Europejskiej dotyczącymi dobrej praktyki wytwarzania produktów leczniczych.
2. Laboratoria farmaceutyczne są zobowiązane do zapewnienia zgodności z dobrą praktyką wytwarzania i dobrą praktyką dystrybucji przez dostawców lub producentów materiałów wyjściowych wykorzystywanych do wytwarzania standaryzowanych preparatów. W tym celu dostawcy lub producenci są poddawani audytom w regularnych odstępach czasu. Dokumentują one również łańcuch dostaw każdego materiału wyjściowego, który jest legalnego pochodzenia i jest zgodny z prawodawstwem mającym zastosowanie do substancji odurzających i/lub psychotropowych, stosownie do przypadku.
3. Laboratoria farmaceutyczne produkujące standaryzowane preparaty z konopi indyjskich mogą dostarczać takie preparaty wyłącznie do ustanowionych zgodnie z prawem szpitalnych aptek lub na eksport.
4. Jeżeli preparaty te uznaje się za psychotropowe ze względu na ich zawartość THC, zgodnie z art. 3, laboratoria farmaceutyczne muszą posiadać odpowiednie zezwolenie, zgodnie z przepisami dekretu królewskiego 2829/1977 z dnia 6 października.
5. Podobnie, jeżeli producenci ci uzyskali preparaty psychotropowe z substancji odurzających (konopie indyjskie), muszą posiadać odpowiednie zezwolenie zgodnie z przepisami ustawy nr 17/1967 z dnia 8 kwietnia.

Artykuł 6. *Rejestr standaryzowanych preparatów z konopi.*

1. Standaryzowane preparaty z konopi indyjskich stosowane do przygotowywania standardowych leków recepturowych muszą być zarejestrowane w rejestrze standaryzowanych preparatów z konopi indyjskich, za który odpowiada i którym zarządza Hiszpańska Agencja ds. Produktów Leczniczych i Wyrobów Medycznych i który jest jawny.

2. Aby uzyskać wpis do rejestru, laboratoria farmaceutyczne odpowiedzialne za wytwarzanie i wprowadzanie do obrotu wymienionych preparatów muszą złożyć odpowiedni wniosek do Hiszpańskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych i Wyrobów Medycznych, wraz z informacjami na temat preparatów zawartych w załączniku. Laboratoria te muszą być ustanowione w Unii Europejskiej.
3. Maksymalny okres na powiadomienie o decyzji w sprawie postępowania wynosi sześć miesięcy od dnia następującego po dniu złożenia ważnego wniosku. W przeciwnym razie wniosek uznaje się za odrzucony i możliwe jest wniesienie odpowiednich odwołań.
4. Jeżeli wniosek nie spełnia wymogów, od danego wnioskodawcy wymaga się, aby w terminie dziesięciu dni usunął błędy lub przedłożył wymagane dokumenty, informując, że w przeciwnym razie uznaje się, że wycofał wniosek po podjęciu decyzji.

Wniosek o rejestrację odrzuca się, jeżeli dane i informacje zawarte w dokumentacji wniosku o udzielenie zezwolenia są niedokładne lub niezgodne z odpowiednimi przepisami wykonawczymi.

5. O wszelkich zmianach warunków rejestracji powiadamia się Hiszpańską Agencję ds. Produktów Leczniczych i Wyrobów Medycznych oraz stosuje się ogólne zasady określone w rozporządzeniu Komisji (WE) nr 1234/2008 z dnia 24 listopada 2008 r. dotyczącym badania zmian w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i weterynaryjnych produktów leczniczych. Ze względu na jego zakres i wpływ na jakość preparatu może on wymagać ponownej rejestracji, o której mowa w ust. 2 niniejszego artykułu.
6. Wniosek o rejestrację standaryzowanych preparatów z konopi indyjskich podlega opłacie określonej w pkt 1.2 grupy I: produkty lecznicze stosowane u ludzi, art. 123 tekstu jednolitego ustawy o gwarancjach i racjonalnym stosowaniu produktów leczniczych i wyrobów medycznych.

Artykuł 7. Przepisywanie określonych leków recepturowych dla standaryzowanych preparatów z konopi indyjskich.

1. Określone leki recepturowe dla standaryzowanych preparatów z konopi indyjskich stosuje się w odniesieniu do wskazań określonych w odpowiedniej monografii Krajowego Receptariusza w przypadkach, gdy nie istnieją przemysłowe produkty lecznicze dopuszczone do obrotu i wprowadzone do obrotu lub gdy nie pozwalają one na zadowalające leczenie konkretnego pacjenta.
2. Recepty mogą być wydawane wyłącznie przez lekarzy specjalistów, w ramach opieki szpitalnej, którzy leczą pacjentów zgodnie ze wskazaniami wyszczególnionymi w odpowiedniej monografii Krajowego Receptariusza, gdy dopuszczone do obrotu i wprowadzone do obrotu leki nie zapewniają zadowalającej kontroli objawów, w przypadkach opisanych w ust. 1 niniejszego artykułu.
3. Uzasadnienie leczenia standardowymi lekami recepturowymi z preparatów z konopi indyjskich, w odniesieniu do innych terapii otrzymywanych przez pacjenta, dokumentuje się w dokumentacji medycznej. Pacjenta należy również poinformować o dostępnych dowodach klinicznych, oczekiwanych korzyściach i możliwym ryzyku. Wszystko to zgodnie z Ustawą Zasadniczą 41/2002 z dnia 14 listopada regulującą

autonomię pacjenta oraz prawa i obowiązki dotyczące informacji i dokumentacji klinicznej.

4. Lekarz przepisujący lek okresowo ocenia użyteczność terapeutyczną i bezpieczeństwo przepisanego standardowego leku recepturowego i rozważa przerwanie leczenia, jeśli nie uzyska się wystarczających korzyści klinicznych lub jeśli stosunek korzyści do ryzyka jest niekorzystny.

Artykuł 8. *Produkcja określonych leków recepturowych dla standaryzowanych preparatów z konopi indyjskich przez szpitalne apteki.*

1. Produkcja standardowych leków recepturowych będzie ograniczona do legalnie ustanowionych aptek szpitalnych, które posiadają niezbędne środki do ich przygotowania zgodnie z wymaganiami ustanowionymi w Krajowym Receptariuszu oraz w ustanowionych normach regulacyjnych dotyczących prawidłowego przygotowania i kontroli jakości.
2. Standaryzowane preparaty, które są uważane za psychotropowe ze względu na zawartość THC, a także standardowe leki recepturowe, które są za ich pomocą wytwarzane, będą regulowane ich szczegółowymi przepisami.

Artykuł 9. *Warunki wydawania i monitorowania farmakoterapeutycznego.*

1. Leki będą wydawane przez apteki szpitalne, które zapewnią opiekę farmaceutyczną i we współpracy z zespołem medycznym przeprowadzą kompleksową obserwację pacjenta.
2. Potrzebę kontynuowania leczenia ocenia się okresowo na podstawie uzyskanych korzyści klinicznych i wystąpienia działań niepożądanych, zgodnie z art. 7 ust. 4.
3. W przypadku wystąpienia sytuacji klinicznej uzależnienia, podatności na zagrożenia, ryzyka lub fizycznej odległości pacjenta od ośrodków, o których mowa w ust. 1 niniejszego artykułu, właściwe organy wspólnot autonomicznych mogą ustanowić środki dotyczące wydawania leków na odległość, przewidziane w art. 3 ust. 8 tekstu jednolitego ustawy o gwarancjach i racjonalnym stosowaniu produktów leczniczych i wyrobów medycznych, zatwierdzonego królewskim dekretem ustawodawczym nr 1/2015 z dnia 24 lipca.

Artykuł 10. *Nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii.*

Pracownicy służby zdrowia są zobowiązani do zgłaszania podejrzewanych działań niepożądanych określonych leków recepturowych dla standaryzowanych preparatów z konopi indyjskich do Autonomicznego Centrum Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii właściwego dla ich obszaru opieki, przy czym powiadomienie to jest opcjonalne dla użytkowników.

Pierwszy przepis dodatkowy. *Ustanowienie rejestru standaryzowanych preparatów z konopi.*

Zgodnie z przepisami artykułu 6 ustanawia się rejestr standaryzowanych preparatów z konopi indyjskich w celu przygotowania leków recepturowych określonych przez Hiszpańską Agencję ds. Produktów Leczniczych i Wyrobów Medycznych.

Drugi przepis dodatkowy. *Efekty publikacji monografii określonych leków recepturowych z konopi.*

Nie później niż trzy miesiące po wejściu w życie niniejszego dekretu królewskiego należy opublikować monografie określonych leków recepturowych, z którymi leki te muszą być zgodne.

Trzeci przepis dodatkowy. *Produkcja i wydawanie określonych leków recepturowych dla preparatów z konopi indyjskich przez apteki.*

Przygotowywanie i wydawanie określonych leków recepturowych dla standaryzowanych preparatów z konopi indyjskich przez apteki może podlegać szczególnym regulacjom, bez uszczerbku dla ich wyjątkowego udziału jako podmiotów przetwarzających na rzecz aptek szpitalnych, zgodnie z postanowieniami artykułu 66 ujednoliconego tekstu ustawy o gwarancjach i racjonalnym stosowaniu produktów leczniczych i wyrobów medycznych, zatwierdzonej królewskim dekretem ustawodawczym 1/2015 z dnia 24 lipca.

Pierwszy przepis końcowy. *Przyznanie kompetencji.*

Niniejszy dekret królewski został wydany na mocy art. 149.1.16 Konstytucji Hiszpańskiej, który przyznaje państwu wyłączną kompetencję w sprawach ustawodawstwa dotyczącego produktów farmaceutycznych.

Drugi przepis końcowy. *Rozwój legislacyjny.*

Minister Zdrowia jest upoważniony do przyjęcia wszelkich przepisów niezbędnych do wdrożenia i rozwoju niniejszego dekretu królewskiego, w szczególności do przyjęcia przepisów dotyczących opracowania rejestru standaryzowanych preparatów z konopi indyjskich, o którym mowa w art. 6, a także do aktualizacji jego załącznika zgodnie z postępem wiedzy naukowej i technicznej, zgodnie z wytycznymi Unii Europejskiej.

Trzeci przepis końcowy. *Wejście w życie.*

Niniejszy dekret królewski wchodzi w życie następnego dnia po jego opublikowaniu w „Dzienniku Urzędowym”.

ZAŁĄCZNIK

Informacje, które należy przesłać do Hiszpańskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych i Wyrobów Medycznych w celu rejestracji standaryzowanych preparatów z konopi indyjskich

Dane i dokumenty, które należy dołączyć do wniosku o rejestrację zgodnie z art. 6, przedkłada się zgodnie z wymogami określonymi w niniejszym załączniku.

Sporządzając dokumentację wniosku o rejestrację, wnioskodawcy uwzględniają również mające do nich zastosowanie rozdziały ogólne i monografie Farmakopei Europejskiej, a także szczegółowe wytyczne dotyczące substancji i preparatów ziołowych opublikowane przez Europejską Agencję Leków.

Do celów niniejszego załącznika hiszpański termin „extracto” uznaje się za równoważny angielskiemu terminowi „herbal drug extracts” zdefiniowanemu w Farmakopei Europejskiej.

Moduł 1: Informacje administracyjne

1.1. Formularz rejestracyjny zawiera:

- Identyfikację standaryzowanego preparatu z konopi indyjskich za pomocą jego nazwy, nazwy substancji ziołowej (zgodnie z Farmakopeą Europejską) oraz definicji ekstraktu(-ów) (w tym stanu fizycznego i rozpuszczalnika(-ów) ekstrakcyjnego(-ych); w przypadku standaryzowanych ekstraktów podaje się zawartość THC i/lub CBD oraz ewentualnych substancji pomocniczych; należy również podać w formie zakresu równoważną ilość oryginalnego preparatu ziołowego).
- Nazwę i adres wnioskodawcy, nazwę i adres dostawców substancji ziołowej, jak również nazwę i adres producentów oraz miejsca, w których przeprowadzane są poszczególne etapy produkcji standaryzowanego ekstraktu (standaryzowanych ekstraktów) i standaryzowanego przygotowania konopi indyjskich, a także ich kontrolę.

1.2. Do wniosku dołącza się pozwolenie na wytwarzanie i przywóz producenta (producentów) standaryzowanego preparatu z konopi indyjskich. Należy również dołączyć najnowszy certyfikat Dobrej Praktyki Wytwarzania (GMP) lub inny dowód zgodności z GMP (numer referencyjny w bazie danych EudraGDMP).

1.3. Należy przedstawić proponowany tekst etykiety opakowania bezpośredniego, które ma być dostarczone do aptek szpitalnych. Etykieta takiego opakowania zawiera co najmniej następujące informacje:

- Nazwa standaryzowanego preparatu z konopi indyjskich, jak również nazwa substancji ziołowej (zgodnie z Farmakopeą Europejską) oraz definicja ekstraktu(-ów) (w tym stan fizyczny i rozpuszczalnik(-i) ekstrakcyjny(-e); w przypadku standaryzowanych ekstraktów podaje się zawartość THC i/lub CBD oraz ewentualne substancje pomocnicze; należy również podać w formie zakresu równoważną ilość oryginalnego preparatu ziołowego).
- W przypadku substancji pomocniczych, które mają uznane działanie lub skutek i które podlegają obowiązkowemu raportowaniu, zgodnie z mającymi zastosowanie wytycznymi Komisji Europejskiej, podaje się ilość obecną w standaryzowanym preparacie z konopi indyjskich.
- termin ważności;
- Warunki przechowywania

Moduł 2: Informacje chemiczne i farmaceutyczne

2.1. Standaryzowany ekstrakt z konopi indyjskich

2.1.1. Dane ogólne:

- *Substancja roślinna*: Musi być zgodna z przepisami monografii Farmakopei Europejskiej *Cannabis flos* (3028). Należy wskazać chemotyp.
- *Fragment*: W nomenklaturze ekstraktu podaje się dwumianową nazwę naukową rośliny (*Cannabis sativa* L.), jak również jej chemotyp, użyte części rośliny, definicję ekstraktu, stosunek substancji roślinnej do ekstraktu oraz rozpuszczalnik(-i) ekstrakcyjny(-e).

Należy wskazać formę fizyczną.

Należy wskazać zawartość składników o znanej aktywności terapeutycznej (THC i CBD) oraz innych składników. W stosownych przypadkach należy wskazać użyte substancje pomocnicze.

2.1.2. Produkcja

2.1.2.1. Producenci:

- *Substancja roślinna*: Należy podać nazwę, adres i zakres odpowiedzialności każdego dostawcy, w tym wykonawców, oraz każde proponowane miejsce lub zakład do produkcji/zbierania i kontroli substancji ziołowej. Należy potwierdzić, że substancja ziołowa jest zgodna z dobrą praktyką rolniczą i praktyką zbioru materiałów wyjściowych pochodzenia roślinnego.
- *Fragment*: Należy podać nazwę, adres i zakres odpowiedzialności każdego producenta, w tym wykonawców, oraz każde proponowane miejsce produkcji lub zakład do produkcji i badania ekstraktu.

2.1.2.2. Opis procesu produkcji i kontroli procesu:

- *Substancja roślinna*: W odniesieniu do każdego producenta dostarcza się informacje w celu odpowiedniego opisanie produkcji i zbioru roślin, w tym ich pochodzenia geograficznego i warunków uprawy, zabiegów przed zbiorami i po nich, warunków suszenia i przechowywania, a także wielkości partii.
- *Fragment*: Przedstawiony zostanie szczegółowy opis każdego etapu procesu produkcyjnego, w tym schemat blokowy. Należy wskazać sposób standaryzacji ekstraktu do deklarowanej zawartości THC/CBD oraz, jeżeli do standaryzacji ekstraktu stosuje się substancje pomocnicze, ilość, którą można dodać. Należy wskazać wielkość partii.

2.1.2.3. Kontrola materiałów wyjściowych:

- *Substancja roślinna*: Nie dotyczy.
- *Fragment*: Należy dostarczyć wykaz wszystkich materiałów użytych do produkcji ekstraktu (substancji ziołowej, rozpuszczalników i odczynników, a także substancji pomocniczych, jeżeli są stosowane), określając etap procesu, na którym każdy z nich jest stosowany. Podaje się również informacje dotyczące jakości i kontroli tych materiałów, które muszą być zgodne z wymogami ustanowionymi w mających do nich zastosowanie monografiach Farmakopei Europejskiej.

2.1.2.4. Kontrola etapów krytycznych i pośrednich

- *Substancja roślinna*: Nie dotyczy.
- *Fragment*: Przedstawione zostaną informacje dotyczące etapów krytycznych. Należy podać informacje na temat jakości i kontroli pośrednich etapów procesu, jeżeli takie istnieją.

2.1.2.5. Walidacja i/lub ocena procesu produkcji.

- *Substancja roślinna*: Nie dotyczy.
- *Fragment*: Należy przedłożyć dane dotyczące walidacji procesu produkcji.

2.1.2.6. Rozwój procesu produkcyjnego. Należy przedstawić krótkie podsumowanie.

2.1.3. Charakteryzacja:

2.1.3.1. Wyjaśnienie strukturalne i inne cechy:

- *Substancja ziołowa*: należy podać informacje dotyczące charakterystyki botanicznej, makroskopowej, mikroskopowej i fitochemicznej.
- *Ekstrakt*: należy podać informacje na temat charakterystyki fitochemicznej i fizykochemicznej.

2.1.3.2. Zanieczyszczenia

- *Substancja ziołowa*: należy wskazać potencjalne zanieczyszczenia/nieczystości wynikające z uprawy substancji ziołowej i zabiegów po zbiorach (pozostałości pestycydów i fumigantów, metali toksycznych, aflatoksyn itp.) oraz opisać ich pochodzenie.
- *Ekstrakt*: należy wskazać potencjalne zanieczyszczenia ekstraktu oraz opisać ich pochodzenie.

2.1.4. Kontrola substancji czynnej:

2.1.4.1. Wymagania.

- *Substancja roślinna*: Należy dostarczyć szczegółowe informacje na temat specyfikacji stosowanych do kontroli substancji ziołowej, które są zgodne z przepisami monografii Farmakopei Europejskiej *Cannabis flos* (3028), jak również z monografią ogólnego zastosowania (*Herbal drugs*, 1433).
- *Fragment*: Należy podać szczegółowe informacje na temat specyfikacji stosowanych do kontroli ekstraktu. Specyfikacje te ustanawia się zgodnie z europejskimi wytycznymi dotyczącymi stosowania lub szczegółową monografią Farmakopei Europejskiej, jeżeli taka istnieje.

2.1.4.2. Procedury analityczne. Procedury analityczne stosowane do kontroli zarówno substancji ziołowej, jak i ekstraktu powinny być opisane wystarczająco szczegółowo, aby można je było odtworzyć w badaniach przeprowadzanych na żądanie właściwego organu. W przypadku procedur badawczych zawartych w Farmakopei Europejskiej opis ten można zastąpić odpowiednim odniesieniem do monografii i rozdziałów ogólnych.

2.1.4.3. Walidacja procedur analitycznych. W stosownych przypadkach przedstawia się wyniki walidacji procedur analitycznych stosowanych do kontroli substancji ziołowej i ekstraktu.

2.1.4.4. Analiza partii: Należy przedłożyć wyniki analiz reprezentatywnych partii zarówno dla substancji ziołowej, jak i ekstraktu.

2.1.4.5. Uzasadnienie specyfikacji. Specyfikacje substancji roślinnej, w stosownych przypadkach, oraz specyfikacje ekstraktu należy uzasadnić.

2.1.5. Normy lub materiały odniesienia: Należy określić i szczegółowo opisać normy i materiały odniesienia stosowane do kontroli zarówno substancji roślinnej, jak i ekstraktu. Jeżeli są dostępne, stosuje się wzorce referencyjne Farmakopei Europejskiej.

2.1.6. Pojemnik i system zamykania: Zarówno w przypadku substancji ziołowej, jak i ekstraktu należy podać opis pojemnika i systemu zamykania oraz jego specyfikacje. Muszą one być zgodne z prawodawstwem europejskim dotyczącym materiałów i wyrobów z tworzyw sztucznych przeznaczonych do kontaktu z żywnością lub z mającymi do nich zastosowanie ogólnymi rozdziałami Farmakopei Europejskiej.

2.1.7. Stabilność Należy przedstawić informacje na temat przeprowadzonych badań stabilności oraz wnioski z nich (okres ponownego badania lub okres ważności i warunki przechowywania). W przypadku braku takich badań, a co za tym idzie, gdy dla substancji ziołowej lub ekstraktu nie ustalono okresu ponownego badania lub okresu trwałości, muszą one być zgodne ze specyfikacjami podaną bezpośrednio przed użyciem.

2.2. Standaryzowany preparat z konopi indyjskich

Jeżeli standaryzowany preparat z konopi indyjskich zawiera więcej niż jeden standaryzowany ekstrakt, dla każdego z nich przedstawia się wyżej wymienione informacje.

W przypadku gdy proces wytwarzania standaryzowanego preparatu z konopi indyjskich obejmuje zmieszanie różnych standaryzowanych ekstraktów lub ich rozcieńczeń, podaje się również następujące informacje:

2.2.1. Opis i skład mieszaniny standaryzowanych ekstraktów i/lub ich rozcieńczeń.

2.2.2. Wytwarzanie mieszaniny standaryzowanych ekstraktów i/lub ich rozcieńczeń:

- Producenci zaangażowani w proces.
- Wzór partii: Należy podać szczegółowy wzór partii o proponowanej wielkości.
- Opis procesu produkcji i kontroli procesu.

2.2.3. Kontrola substancji pomocniczych: W razie potrzeby należy przedstawić informacje na temat jakości i kontroli.

2.2.4. Kontrola mieszaniny standaryzowanych ekstraktów i/lub ich rozcieńczeń:

2.2.4.1. Wymagania: Podaje się szczegółowe informacje na temat specyfikacji stosowanych do jej kontroli.

2.2.4.2. Procedury analityczne: Procedury analityczne stosowane do kontroli powinny być opisane wystarczająco szczegółowo, aby można je było odtworzyć w badaniach przeprowadzanych na żądanie właściwego organu. W przypadku procedur badawczych zawartych w Farmakopei Europejskiej opis ten można zastąpić odpowiednim odniesieniem do monografii i rozdziałów ogólnych.

2.2.4.3. Walidacja procedur analitycznych: Przedstawia się wyniki walidacji procedur analitycznych stosowanych do ich kontroli.

2.2.4.4. Analiza partii: Należy przedłożyć wyniki analiz reprezentatywnych partii.

2.2.4.5. Uzasadnienie specyfikacji: Proponowane specyfikacje muszą być uzasadnione.

2.2.5. Normy lub materiały odniesienia: Normy i materiały odniesienia użyte do kontroli są zidentyfikowane i szczegółowo opisane, w przypadku gdy nie pokrywają się z normami i materiałami stosowanymi do kontroli ekstraktu.

2.2.6. Materiały opakowaniowe: Należy podać opis pojemnika i systemu zamykania oraz jego specyfikacje. Muszą one być zgodne z prawodawstwem europejskim dotyczącym materiałów i wyrobów z tworzyw sztucznych przeznaczonych do kontaktu z żywnością lub z mającymi do nich zastosowanie ogólnymi rozdziałami Farmakopei Europejskiej.

2.2.7. Stabilność Należy dołączyć informacje na temat przeprowadzonych badań i wniosków z nich (okres ważności i warunki przechowywania).