

Decret regal privind stabilirea condițiilor de preparare și eliberare a formulelor magistrale standardizate pentru preparatele din cannabis.

I

Canabisul este considerat stupefiant în temeiul tratatelor internaționale de control, semnate de Spania și de restul statelor membre ale Uniunii Europene, deoarece este inclus în tabelul I anexat la Convenția unică asupra stupefiantelor din 1961. Aceasta implică faptul că fabricarea, exportul, importul, distribuția, comerțul, utilizarea și posesia sa ar trebui să fie limitate la scopuri medicale și științifice.

Canabisul conține o mare varietate de componente, inclusiv, pentru activitatea lor farmacologică bine-cunoscută, tetrahidrocannabinol (THC), care este principala componentă psihoactivă, și canabidiol (CBD), care este considerat a nu avea niciun efect psihotrop.

Dovezile științifice au arătat diferite grade de beneficii ale cannabisului și ale extractelor sale în unele indicații terapeutice. În prezent, indicațiile pentru care există mai multe dovezi și consens în comunitatea științifică sunt spasticitatea cauzată de scleroza multiplă, formele severe de epilepsie refractară, greața și vărsăturile induse de chimioterapie și durerea cronică refractară. Pentru primele trei indicații, au fost autorizate medicamente fabricate industrial care conțin fie extracte de cannabis cu ingredientele active THC și/sau CBD, fie canabinoizi sintetici. Aceste medicamente au fost autorizate în conformitate cu procedurile obișnuite aplicabile medicamentelor fabricate industrial, după o evaluare completă a studiilor care dovedesc calitatea, siguranța și eficacitatea lor în anumite indicații terapeutice, inclusiv în studiile clinice obligatorii. Autorizarea acestor medicamente de către autoritățile naționale europene, Comisia Europeană sau autoritățile de reglementare cu cerințe echivalente asigură un raport beneficiu-risc favorabil pentru indicațiile și condițiile de utilizare incluse în prospectul produsului. Pentru indicația de durere cronică refractară, nu există medicamente autorizate în Spania pe bază de cannabis. Deși o gamă largă de medicamente și strategii terapeutice sunt disponibile pentru a trata toate tipurile de durere, uneori nu se obține un control suficient al durerii pentru pacienți. În cazurile în care tratamentele autorizate nu sunt suficient de eficace, utilizarea formulelor magistrale standard pentru extractele standardizate de cannabis poate fi o opțiune de luat în considerare.

La cererea Comisiei pentru sănătate și consumatori a Congresului Deputaților din Spania, în cadrul sesiunii sale din 13 mai 2021, și pentru a analiza experiențele de reglementare a cannabisului pentru uz medical, a fost creată o subcomisie, ale cărei concluzii indică faptul că preparatele derivate din cannabis ar putea fi utile ca opțiune terapeutică pentru unii pacienți. În consecință, recomandările subcomisiei au inclus solicitarea adoptării măsurilor necesare pentru a permite disponibilitatea preparatelor standardizate de cannabis pentru anumiți pacienți, pentru care aceste medicamente pot implica o îmbunătățire după ce tratamentele autorizate nu au fost eficace. Acestea au recunoscut, de asemenea, că existența unor preparate standardizate cu o compoziție definită reprezintă un avantaj în ceea ce privește dozarea, stabilitatea și manipularea, în comparație cu alte tipuri posibile de consum de cannabis.

Utilizarea formulelor magistrale specificate pentru preparatele standardizate din cannabis, înregistrate la Agenția spaniolă pentru Medicamente și Dispozitive Medicale, asigură calitatea acestor formule, reproductibilitatea și omogenitatea lor, permițând o dozare și o utilizare mai previzibile. Aceste formule sunt preparate după eliberarea unei prescripții medicale și, sub

îndrumarea unui profesionist din domeniul farmaceutic, de către dispensarele spitalicești, în conformitate cu normele aplicabile pentru prepararea corectă.

Formularul național conține formulele magistrale standard. Includerea unei monografii în formularul național abordează necesitatea de a standardiza dezvoltarea acestor medicamente și de a stabili o serie de utilizări și indicații în care formulele magistrale specificate pentru preparatele standardizate din cannabis ar putea fi o alternativă în cazul în care opțiunile terapeutice eșuează.

Pentru a garanta calitatea acestora, prezentul decret regal stabilește condițiile de prescriere, preparare, eliberare și utilizare a formulelor magistrale specificate pentru preparatele standardizate din cannabis, precum și un registru al preparatelor standardizate din cannabis utilizate la prepararea acestor formule magistrale.

II

Prezentul decret regal este structurat în zece articole, două dispoziții suplimentare, trei dispoziții finale și o anexă.

Articolele 1 și 2 stabilesc scopul decretului, condițiile de prescriere, preparare și distribuire a preparatelor standardizate din cannabis, precum și instituirea unui registru pentru aceste preparate. Se elaborează, de asemenea, o listă a definițiilor utilizate în prezentul decret.

Articolul 3 reglementează condițiile de inspecție aplicabile preparatelor care intră sub incidența prezentului decret.

Articolul 4 se referă la necesitatea și reglementările aplicabile publicării în formularul național a monografiei corespunzătoare a formulelor magistrale specificate pentru preparatele standardizate din cannabis.

Articolele 5 și 6 stabilesc obligațiile laboratoarelor farmaceutice care fabrică preparate standardizate din cannabis, în ceea ce privește respectarea normelor privind bunele practici de fabricație și bunele practici de distribuție, precum și obligația laboratoarelor farmaceutice de a solicita Agenției spaniole pentru Medicamente și Dispozitive Medicale să se înregistreze în Registrul preparatelor standardizate din cannabis.

Articolele 7, 8 și 9 stabilesc condițiile de prescriere de către medicii specialiști și obligația acestora de a justifica tratamentul cu formule magistrale specificate pentru preparatele standardizate din cannabis prin documentația necesară, precum și condițiile de preparare de către dispensarele spitalicești legal înființate, în conformitate cu cerințele formularului național. Decretul reglementează, de asemenea, condițiile de eliberare și de monitorizare farmacoterapeutică de către dispensarele spitalicești și de către echipa medicală.

În cele din urmă, articolul 10 stabilește necesitatea ca profesioniștii din domeniul sănătății să raporteze reacțiile adverse suspectate la formulele magistrale standard către Centrul Autonom de Farmacovigilență corespunzător.

Prezentul decret regal este în conformitate cu principiile unei reglementări corecte menționate la articolul 129 din Legea nr. 39/2015 din 1 octombrie privind procedura administrativă comună pentru administrația publică, în special cu principiile necesității, eficacității, proporționalității, securității juridice, transparenței și eficienței.

Acesta respectă principiile necesității și eficacității, deoarece este justificat de motivele de interes general descrise în paragrafele precedente și este instrumentul cel mai adecvat pentru a asigura atingerea obiectivelor propuse.

În ceea ce privește respectarea principiului proporționalității, această normă conține reglementările necesare pentru a răspunde nevoilor identificate, astfel încât, pentru a atinge obiectivele stabilite, să nu existe alte măsuri care să restrângă mai puțin drepturile sau să impună mai puține obligații destinatarilor. De asemenea, posibilele limitări ale drepturilor sunt conforme cu dispozițiile Legii nr. 14/1986 din 25 aprilie și cu textul consolidat al Legii privind garanțiile și utilizarea rațională a medicamentelor și a dispozitivelor medicale.

Prezentul decret regal nu introduce sau stabilește proceduri suplimentare sau altele decât cele prevăzute în Legea nr. 39/2015 din 1 octombrie. Cu toate acestea, specialitățile procedurii specifice sunt menținute din cauza chestiunii, referitoare la termenele și rapoartele care trebuie obținute, deja prezente în procedurile reglementate de legislația anterioară.

De asemenea, în cursul procedurii de redactare, participarea activă a potențialilor destinatari ai standardului a fost promovată prin intermediul procedurilor de consultare publică prealabilă și de audiere și informare publică, ținând seama de observațiile acestora.

Prezentul decret regal a făcut obiectul unui raport prealabil al Comitetului Consultativ și al Plenumului Consiliului Interteritorial al Sistemului Național de Sănătate. În procesul de elaborare a acestui standard, au fost consultate, printre altele, comunitățile autonome, orașele Ceuta și Melilla și sectoarele afectate.

Prezentul decret regal a făcut, de asemenea, obiectul procedurii de furnizare de informații privind standardele și reglementările tehnice și privind reglementările referitoare la societatea informațională, reglementată prin Decretul regal 1337/1999 din 31 iulie de reglementare a transiterii de informații în domeniul standardelor și reglementărilor tehnice și al normelor privind serviciile societății informaționale, în vederea respectării Directivei (UE) 2015/1535 a Parlamentului European și a Consiliului din 9 septembrie 2015 referitoare la procedura de furnizare de informații în domeniul reglementărilor tehnice și al normelor privind serviciile societății informaționale.

În conformitate cu dispozițiile articolului 149.1.16 din Constituția spaniolă, prezentul decret regal este emis în conformitate cu competența exclusivă a statului în materie de legislație privind produsele farmaceutice și în temeiul dispozițiilor textului consolidat al Legii privind garanțiile și utilizarea rațională a medicamentelor și a dispozitivelor medicale, aprobat prin Decretul legislativ regal nr. 1/2015 din 24 iulie, în special capitolul IV, privind garanțiile de sănătate pentru formulele magistrale standard, precum și al celei de a doua dispoziții finale, care autorizează guvernul, în limitele competențelor sale, să aprobe regulamente și norme pentru aplicarea și dezvoltarea legii menționate.

În consecință, la propunerea ministrului sănătății, cu aprobarea prealabilă a ministrului transformării digitale și funcției publice, de comun acord cu Consiliul de Stat și după deliberarea Consiliului de Miniștri, în cadrul reuniunii sale din XX XXXXXXX 202X

SE DISPUN URMĂTOARELE:

Articolul 1. Obiectul și domeniul de aplicare.

1. Prezentul decret regal stabilește condițiile pentru prescrierea, prepararea, eliberarea și utilizarea formulelor magistrale specificate pentru preparatele standardizate din canabis. De asemenea, acesta instituie un registru al preparatelor standardizate din canabis utilizate la elaborarea acestor formule magistrale standard, pentru a garanta calitatea acestora.
2. Medicamentele autorizate fabricate industrial și medicamentele pe bază de canabis care fac obiectul investigației, care sunt reglementate de reglementările specifice respective, nu intră în domeniul de aplicare al prezentului decret regal. Canabinoizii obținuți prin procedee sintetice sau din alte surse decât canabisul nu intră, de asemenea, în domeniul de aplicare al prezentului decret regal.

Articolul 2. Definiții.

În sensul prezentului decret regal, se aplică următoarele definiții:

- a) „Preparat standardizat din canabis” înseamnă un produs cu o cantitate definită de THC și/sau CBD, care conține unul sau mai multe extracte standardizate de canabis, înregistrat de Agenția spaniolă pentru Medicamente și Dispozitive Medicale, pentru a fi utilizat la prepararea unei formule magistrale standard.
- b) „Canabinoizi” înseamnă compuși organici, aparținând grupei terpenofenolilor, prezenți în canabis și responsabili pentru principalele sale efecte farmacologice.
- c) „Delta-9-tetrahidrocanabinol (THC)” înseamnă componenta canabinoidă a canabisului, prezentă în cantități variabile, principala substanță chimică responsabilă pentru efectele sale psihoactive și care are statut juridic de substanță psihotropă, inclusă în tabelul II din anexa 1 la Decretul regal 2829/1977 din 6 octombrie de reglementare a substanțelor și preparatelor medicamentoase psihotrope, precum și a controlului și inspecției fabricării, distribuției, prescrierii și eliberării acesteia.
- d) „Cannabidiol (CBD)” înseamnă componenta canabinoidă a canabisului, prezentă în cantități diferite, o substanță chimică responsabilă pentru diverse efecte farmacologice.
- e) „Formula magistrală standard” înseamnă formula magistrală standard inclusă în formularul național, datorită utilizării și utilității sale frecvente.

Articolul 3. Condiții pentru controlul preparatelor standardizate din canabis.

Preparatele standardizate din canabis cu un conținut de THC egal sau mai mare de 0,2 % din greutate vor fi considerate psihotrope și vor face obiectul măsurilor de control și restricțiilor derivate din Convenția asupra substanțelor psihotrope din 1971, prevăzute în Decretul regal 2829/1977 din 6 octombrie de reglementare a substanțelor și preparatelor medicamentoase psihotrope, precum și a controlului și inspecției fabricării, distribuției, prescrierii și eliberării acestora.

Articolul 4. *Monografia formularului național al formulelor magistrale standard pentru preparatele din cannabis.*

1. Agenția spaniolă pentru Medicamente și Dispozitive Medicale va publica în formularul național monografia corespunzătoare la care trebuie să se conformeze formulele magistrale specificate pentru preparatele standardizate din cannabis.
2. Monografia conține, de asemenea, acțiunea și indicațiile recunoscute din punct de vedere juridic pentru aceste medicamente în scopurile prevăzute la articolul 42 din textul consolidat al Legii privind garanțiile și utilizarea rațională a medicamentelor și a dispozitivelor medicale, aprobat prin Decretul legislativ regal nr. 1/2015 din 24 iulie.

Articolul 5. *Obligațiile laboratoarelor farmaceutice care fabrică preparate standardizate din cannabis.*

1. Laboratoarele farmaceutice care produc preparate standardizate din cannabis trebuie să efectueze toate operațiunile de fabricație și/sau control în conformitate cu normele Uniunii Europene privind buna practică de fabricație a medicamentelor.
2. Laboratoarele farmaceutice sunt obligate să asigure respectarea bunelor practici de fabricație și a bunelor practici de distribuție de către furnizorii sau producătorii de materii prime utilizate la fabricarea preparatelor standardizate. În acest scop, furnizorii sau producătorii sunt auditați la intervale regulate. Acestea documentează, de asemenea, lanțul de aprovizionare al fiecărei materii prime, care trebuie să fie de origine legală și să respecte legislația aplicabilă stupefiantelor și/sau substanțelor psihotrope, după caz.
3. Laboratoarele farmaceutice care produc preparate standardizate din cannabis pot furniza astfel de preparate numai dispensarelor spitalicești legal înființate sau pentru export.
4. În cazul în care aceste preparate sunt considerate psihotrope din cauza conținutului lor de THC, în conformitate cu articolul 3, laboratoarele farmaceutice producătoare trebuie să dețină autorizația corespunzătoare, în conformitate cu dispozițiile Decretului regal 2829/1977 din 6 octombrie.
5. De asemenea, în cazul în care acești producători au obținut preparate psihotrope din substanțe stupefiante (cannabis), aceștia trebuie să dețină autorizația corespunzătoare în conformitate cu dispozițiile Legii 17/1967 din 8 aprilie.

Articolul 6. *Registrul preparatelor standardizate din cannabis.*

1. Preparatele standardizate din cannabis utilizate la prepararea formulelor magistrale standard trebuie să fie înregistrate în Registrul preparatelor standardizate de cannabis, sub responsabilitatea și gestionarea Agenției Spaniole pentru Medicamente și Dispozitive Medicale, care va fi public.
2. Pentru a fi înscrise în registru, laboratoarele farmaceutice responsabile cu fabricarea și introducerea pe piață a preparatelor menționate trebuie să depună cererea corespunzătoare la Agenția spaniolă pentru Medicamente și Dispozitive Medicale,

însoțită de informațiile privind preparatele incluse în anexă. Aceste laboratoare trebuie să fie înființate în Uniunea Europeană.

3. Perioada maximă de notificare a deciziei procedurii este de șase luni de la ziua următoare datei depunerii unei cereri valabile. În caz contrar, cererea se consideră respinsă și se pot introduce căile de atac corespunzătoare.
4. În cazul în care cererea nu îndeplinește cerințele, solicitantul în cauză trebuie, în termen de 10 zile, să remedieze greșelile sau să prezinte documentele necesare, fiind informat că, în caz contrar, se consideră că și-a retras cererea după luarea unei decizii.

Cererea de înregistrare se respinge în cazul în care datele și informațiile conținute în documentația cererii de autorizare sunt inexacte sau nu respectă legislația relevantă de punere în aplicare.

5. Orice modificare a condițiilor de înregistrare se notifică Agenției spaniole pentru Medicamente și Dispozitive Medicale, fiind aplicabile principiile generale stabilite în Regulamentul (CE) nr. 1234/2008 al Comisiei din 24 noiembrie 2008 privind examinarea modificării condițiilor autorizațiilor de introducere pe piață acordate pentru medicamentele de uz uman și veterinar. În funcție de domeniul său de aplicare și de impactul asupra calității preparatului, acesta poate necesita reînregistrarea, astfel cum se menționează la alineatul (2) din prezentul articol.
6. Cererea de înregistrare a preparatelor standardizate din cannabis este supusă taxei prevăzute la rubrica 1.2 din grupa I: medicamente de uz uman, a articolului 123 din textul consolidat al Legii privind garanțiile și utilizarea rațională a medicamentelor și a dispozitivelor medicale.

Articolul 7. Prescrierea formulelor magistrale specificate pentru preparatele standardizate din cannabis.

1. Formulele magistrale specificate pentru preparatele standardizate din cannabis se utilizează pentru indicațiile prevăzute în monografia corespunzătoare din formularul național în cazurile în care nu există medicamente fabricate industrial autorizate și comercializate sau în cazul în care acestea nu permit tratamentul satisfăcător al unui anumit pacient.
2. Prescripția este limitată la specialiștii medicali, în cadrul asistenței medicale spitalicești, care tratează pacienții cu indicațiile detaliate în monografia corespunzătoare din formularul național, atunci când medicamentele autorizate și comercializate nu ating un control satisfăcător al simptomelor, în cazurile descrise la alineatul (1) din prezentul articol.
3. Justificarea tratamentului cu formule magistrale standard ale preparatelor din cannabis, în raport cu alte tratamente primite de pacient, se consemnează în fișa medicală. De asemenea, pacientul trebuie informat cu privire la dovezile clinice disponibile, beneficiile preconizate și posibilele riscuri. Toate acestea în conformitate cu Legea fundamentală 41/2002 din 14 noiembrie, care reglementează autonomia pacientului, precum și drepturile și obligațiile privind informațiile și documentația clinică.
4. Medicul care prescrie medicamentul evaluează periodic utilitatea terapeutică și siguranța formulei magistrale standard prescrise și ia în considerare întreruperea

tratamentului dacă nu se obține un beneficiu clinic suficient sau dacă raportul beneficiu-risc este nefavorabil.

Articolul 8. *Producerea de formule magistrale specificate pentru preparatele standardizate din cannabis de către dispensarele spitalicești.*

1. Producerea formulelor magistrale standard va fi limitată la dispensarele spitalicești legal înființate, care dispun de mijloacele necesare pentru prepararea lor în conformitate cu cerințele stabilite în formularele naționale și în standardele de reglementare stabilite pentru prepararea corectă și controlul calității.
2. Preparatele standardizate care sunt considerate psihotrope, datorită conținutului lor de THC, precum și formulele magistrale standard care sunt produse cu acestea, vor fi reglementate de reglementările lor specifice.

Articolul 9. *Condiții de eliberare și monitorizare farmacoterapeutică.*

1. Eliberarea va fi efectuată de dispensarele spitalului, care vor oferi îngrijire farmaceutică și, în colaborare cu echipa medicală, vor efectua o urmărire cuprinzătoare a pacientului.
2. Necesitatea continuării tratamentului se evaluează periodic, pe baza beneficiului clinic obținut și a apariției reacțiilor adverse, în conformitate cu articolul 7 alineatul (4).
3. Atunci când apare situația clinică de dependență, vulnerabilitate, risc sau distanță fizică a pacientului față de centrele menționate la alineatul (1) al prezentului articol, organele sau autoritățile competente ale comunităților autonome pot stabili măsurile de distribuire la distanță prevăzute la articolul 3 alineatul (8) din textul consolidat al Legii privind garanțiile și utilizarea rațională a medicamentelor și a dispozitivelor medicale, aprobat prin Decretul legislativ regal nr. 1/2015 din 24 iulie 2015.

Articolul 10. *Farmacovigilență.*

Profesioniștii din domeniul sănătății sunt obligați să raporteze reacțiile adverse suspectate la formulele magistrale specificate pentru preparatele standardizate din cannabis către Centrul Autonom de Farmacovigilență corespunzător domeniului lor de îngrijire, această notificare fiind opțională pentru utilizatori.

Prima dispoziție suplimentară. *Înființarea Registrului preparatelor standardizate din cannabis.*

În conformitate cu dispozițiile articolului 6, se înființează Registrul preparatelor standardizate din cannabis pentru prepararea formulelor magistrale specificate de Agenția Spaniolă pentru Medicamente și Dispozitive Medicale.

A doua dispoziție suplimentară. *Efectele publicării monografiilor formulelor magistrale de cannabis specificate.*

În termen de cel mult trei luni de la intrarea în vigoare a prezentului decret regal, se publică monografiile formulelor magistrale specificate cu care trebuie să se conformeze formulele.

A treia dispoziție suplimentară. *Producerea și eliberarea formulelor magistrale specificate pentru preparatele din cannabis de către farmaciile cu circuit deschis.*

Prepararea și distribuirea formulelor magistrale specificate pentru preparatele standardizate din cannabis de către farmacii pot face obiectul unei reglementări specifice, fără a aduce atingere participării lor excepționale în calitate de procesatori terți pentru dispensarele spitalicești, în temeiul dispozițiilor articolului 66 din textul consolidat al Legii privind garanțiile și utilizarea rațională a medicamentelor și a dispozitivelor medicale, aprobat prin Decretul legislativ regal 1/2015 din 24 iulie 2015.

Prima dispoziție finală. *Atribuirea competențelor.*

Prezentul decret regal este emis în temeiul articolului 149.1.16 din Constituția spaniolă, care conferă statului competență exclusivă în materie de legislație privind produsele farmaceutice.

A doua dispoziție finală. *Dezvoltare legislativă.*

Titularul Ministerului Sănătății este autorizat să adopte toate dispozițiile necesare pentru punerea în aplicare și dezvoltarea prezentului decret regal, în special să adopte dispozițiile pentru elaborarea registrului preparatelor standardizate din cannabis menționat la articolul 6, precum și să actualizeze anexa la acesta în conformitate cu progresul cunoștințelor științifice și tehnice, în conformitate cu orientările și liniile directoare ale Uniunii Europene.

A treia dispoziție finală. *Intrare în vigoare.*

Prezentul decret regal intră în vigoare în ziua următoare publicării sale în Monitorul Oficial al Statului.

ANEXĂ

Informații care trebuie trimise Agenției Spaniole pentru Medicamente și Dispozitive Medicale pentru înregistrarea preparatelor standardizate din cannabis

Datele și documentele care trebuie să însoțească o cerere de înregistrare în temeiul articolului 6 se prezintă în conformitate cu cerințele stabilite în prezenta anexă.

La întocmirea dosarului cererii de înregistrare, solicitantii țin seama, de asemenea, de capitolele și monografiile generale din Farmacopeea europeană care li se aplică, precum și de orientările specifice pentru substanțele și preparatele din plante publicate de Agenția Europeană pentru Medicamente.

În sensul prezentei anexe, termenul spaniol „extracto” este considerat echivalent cu termenul englez „herbal drug extracts”, astfel cum este definit în Farmacopeea Europeană.

Modulul 1: Informații administrative:

1.1. Formularul de înregistrare trebuie să includă:

- Identificarea preparatului standardizat din cannabis prin denumirea sa, denumirea substanței vegetale (în conformitate cu Farmacopeea Europeană) și definiția extractului (extractelor) [inclusiv starea fizică și solventul (solvenții) de extracție; pentru extractele standardizate, se indică conținutul de THC și/sau CBD și de excipienți, dacă este cazul; se indică, de asemenea, cantitatea echivalentă de preparat autentic din plante, sub formă de interval, dacă este cazul].
- Numele și adresa solicitantului, numele și adresa furnizorilor substanței vegetale, precum și numele și adresa producătorilor și locurile în care se desfășoară diferitele etape de fabricație a extractului (extractelor) standardizat(e) și a preparatului standardizat de cannabis și controlul acestora.

1.2. Cererea este însoțită de autorizația de fabricație și de import a producătorului (producătorilor) preparatului standardizat de cannabis. Se anexează, de asemenea, cel mai recent certificat de bună practică de fabricație (BPF) sau altă dovadă a conformității cu BPF (numărul de referință din baza de date EudraGMP).

1.3. Se furnizează textul propus pentru eticheta ambalajului imediat care urmează să fie furnizat dispensarelor spitalicești. Etichetarea acestor ambalaje trebuie să conțină cel puțin următoarele informații:

- denumirea preparatului standardizat de cannabis, precum și denumirea substanței vegetale (în conformitate cu Farmacopeea Europeană) și definiția extractului (extractelor) [inclusiv starea fizică și solventul (solvenții) de extracție; pentru extractele standardizate, se indică conținutul de THC și/sau CBD și excipienții, dacă este cazul; se indică, de asemenea, cantitatea echivalentă de preparat autentic din plante, sub formă de interval, dacă este cazul].
- Pentru excipienții care au acțiune sau efect recunoscut și care fac obiectul raportării obligatorii, în conformitate cu orientările aplicabile ale Comisiei Europene, se precizează cantitatea prezentă în preparatul standardizat de cannabis.
- Data expirării.
- Condiții de depozitare

Modulul 2: Informații chimice și farmaceutice

2.1. Extract standardizat de canabis

2.1.1. Informații generale:

- *Substanță vegetală*: Trebuie să respecte dispozițiile monografiei din Farmacopeea Europeană a *Cannabis flos* (3028). Se indică chimiotipul.
- *Extras*: Pentru nomenclatura extractului, se include denumirea științifică binomială a plantei (*Cannabis sativa* L.), precum și chimiotipul său, părțile plantei utilizate, definiția extractului, raportul dintre substanța vegetală și extract, solventul (solvenții) de extracție.

Se indică forma fizică.

Se indică conținutul componentelor cu activitate terapeutică cunoscută (THC și CBD) și al altor componente. Dacă este cazul, se indică excipienții utilizați.

2.1.2. Fabricarea:

2.1.2.1. Producători:

- *Substanță vegetală*: Se indică numele, adresa și responsabilitatea fiecărui furnizor, inclusiv a contractanților, precum și fiecare loc sau instalație propusă pentru producerea/colectarea și controlul substanței vegetale. Trebuie confirmat faptul că substanța vegetală respectă bunele practici agricole și de colectare a materiilor prime de origine vegetală.
- *Extras*: Se indică numele, adresa și responsabilitatea fiecărui producător, inclusiv a contractanților, precum și fiecare loc de fabricație sau instalație propus(ă) pentru fabricarea și testarea extractului.

2.1.2.2. Descrierea procesului de fabricație și a controalelor procesului:

- *Substanță vegetală*: Pentru fiecare producător, se furnizează informații pentru a descrie în mod adecvat producția și recoltarea plantelor, inclusiv originea lor geografică și condițiile de cultivare, tratamentele anterioare și ulterioare recoltării, condițiile de uscare și depozitare, precum și dimensiunea lotului.
- *Extras*: Se prezintă o descriere detaliată a fiecărei etape a procesului de fabricație, inclusiv o diagramă de flux. Se indică modul în care extractul este standardizat la conținutul declarat de THC/CBD și, în cazul în care se utilizează excipienți pentru standardizarea extractului, cantitatea care poate fi adăugată. Se indică dimensiunea lotului.

2.1.2.3. Controlul materiilor prime:

- *Substanță vegetală*: Nu se aplică.
- *Extras*: Se furnizează o listă a tuturor materialelor utilizate la fabricarea extractului (substanță vegetală, solvenți și reactivi, precum și excipienți, dacă sunt utilizați), identificând stadiul procesului în care este utilizat fiecare dintre aceștia. Se furnizează, de asemenea, informații privind calitatea și controlul acestor materiale, care trebuie să respecte cerințele stabilite în monografiile din Farmacopeea Europeană care le sunt aplicabile.

2.1.2.4. Controlul etapelor critice și intermediare

- *Substanță vegetală*: Nu se aplică.

- *Extras*: Vor fi prezentate informații cu privire la etapele critice. Se furnizează informații privind calitatea și controlul etapelor intermediare ale procesului, dacă este cazul.

2.1.2.5. Validarea și/sau evaluarea procesului de fabricație.

- *Substanță vegetală*: Nu se aplică.
- *Extras*: Se prezintă datele de validare a procesului de fabricație.

2.1.2.6. Dezvoltarea procesului de fabricație. Va fi furnizat un scurt rezumat.

2.1.3. Caracterizare:

2.1.3.1. Elucidarea structurală și alte caracteristici:

- *Substanță vegetală*: se furnizează informații privind caracterizarea botanică, macroscopică, microscopică și fitochimică.
- *Extras*: se furnizează informații privind caracterizarea fitochimică și fizico-chimică.

2.1.3.2. Impurități

- *Substanță vegetală*: se indică contaminanții/impuritățile potențiale care rezultă din cultivarea substanței vegetale și din tratamentele ulterioare recoltării (reziduuri de pesticide și fumiganți, metale toxice, aflatoxine etc.) și se descrie originea acestora.
- *Extras*: se indică contaminanții/impuritățile potențiale ale extractului și se descrie originea acestora.

2.1.4. Controlul substanței active:

2.1.4.1. Specificații

- *Substanță vegetală*: Se furnizează informații detaliate privind specificațiile utilizate pentru controlul substanței vegetale, care respectă dispozițiile monografiei din Farmacopeea Europeană a *Cannabis flos* (3028), precum și monografia cu aplicare generală (*Herbal drugs*, 1433).
- *Extras*: Se furnizează informații detaliate privind specificațiile utilizate pentru controlul extrasului. Specificațiile respective se stabilesc în conformitate cu ghidurile europene de aplicare sau cu monografia specifică din Farmacopeea Europeană, dacă este cazul.

2.1.4.2. Proceduri analitice. Procedurile analitice utilizate pentru controlul atât al substanței vegetale, cât și al extractului trebuie să fie descrise suficient de detaliat, astfel încât să poată fi reproduse în testele efectuate la cererea autorității competente. În cazul procedurilor de testare incluse în Farmacopeea Europeană, această descriere poate fi înlocuită cu trimiterea corespunzătoare la monografie (monografii) și la capitolele (capitolele) general(e).

2.1.4.3. Validarea procedurilor analitice. Se furnizează, după caz, rezultatele validării procedurilor analitice utilizate pentru controlul substanței vegetale și al extractului.

2.1.4.4. Analiza loturilor: Atât pentru substanța vegetală, cât și pentru extract, se prezintă rezultatele analizelor loturilor reprezentative.

2.1.4.5. Justificarea specificațiilor. Specificațiile substanței vegetale, după caz, și cele ale extractului trebuie justificate.

2.1.5. Standarde sau materiale de referință: Se identifică și se descriu în detaliu standardele și materialele de referință utilizate pentru controlul atât al substanței vegetale, cât și al

extractului. În cazul în care sunt disponibile, se utilizează standardele de referință din Farmacopeea Europeană.

2.1.6. Recipient și sistem de închidere: Atât pentru substanța vegetală, cât și pentru extract, se furnizează descrierea recipientului și a sistemului de închidere, precum și specificațiile acestuia. Acestea trebuie să respecte legislația europeană privind materialele și obiectele din plastic destinate să vină în contact cu produsele alimentare sau capitolele generale din Farmacopeea Europeană care li se aplică.

2.1.7. Stabilitate: Se prezintă informații privind studiile de stabilitate efectuate și concluziile acestora (perioada de retestare sau termenul de valabilitate și condițiile de depozitare). În absența unor astfel de studii și, prin urmare, în cazul în care nu s-a stabilit o perioadă de retestare sau un termen de valabilitate pentru substanța și/sau extractul din plante, acestea trebuie să respecte specificațiile imediat înainte de utilizare.

2.2. Preparare standardizată a canabisului

În cazul în care preparatul standardizat de canabis conține mai mult de un extract standardizat, informațiile menționate mai sus sunt prezentate pentru fiecare dintre acestea.

În cazul în care procesul de fabricație a preparatului standardizat de canabis include amestecarea diferitelor extracte standardizate și/sau diluțiile acestora, se furnizează, de asemenea, următoarele informații:

2.2.1. Descrierea și compoziția amestecului de extracte standardizate și/sau diluțiile acestora.

2.2.2. Fabricarea amestecului de extracte standardizate și/sau a diluțiilor acestora:

- Producătorii implicați în proces.
- Formula lotului: Se furnizează formula detaliată a lotului propus.
- Descrierea procesului de fabricație și a controalelor procesului.

2.2.3. Controlul excipienților: Dacă este necesar, ar trebui furnizate informații privind calitatea și controlul acestora.

2.2.4. Controlul amestecului de extracte standardizate și/sau diluțiile acestora:

2.2.4.1. Specificații: Se furnizează informații detaliate privind specificațiile utilizate pentru controlul acesteia.

2.2.4.2. Proceduri analitice: Procedurile analitice utilizate pentru control trebuie să fie descrise suficient de detaliat, astfel încât să poată fi reproduse în testele efectuate la cererea autorității competente. În cazul procedurilor de testare incluse în Farmacopeea Europeană, această descriere poate fi înlocuită cu trimiterea corespunzătoare la monografie (monografii) și la capitolul (capitolele) general(e).

2.2.4.3. Validarea procedurilor analitice: Se furnizează rezultatele validării procedurilor analitice utilizate pentru controlul acestora.

2.2.4.4. Analiza loturilor: Se prezintă rezultatele analizelor loturilor reprezentative.

2.2.4.5. Justificarea specificațiilor: Specificațiile propuse trebuie justificate.

2.2.5. Standarde sau materiale de referință: Standardele și materialele de referință utilizate pentru controlul acestuia sunt identificate și descrise în detaliu, în cazul în care nu coincid cu cele utilizate pentru controlul extractului.

2.2.6. Materiale de ambalare: Se furnizează descrierea recipientului și a sistemului de închidere, precum și specificațiile acestora. Acestea trebuie să respecte legislația europeană privind materialele și obiectele din plastic destinate să vină în contact cu produsele alimentare sau capitolele generale din Farmacopeea Europeană care li se aplică.

2.2.7. Stabilitate: Se includ informații privind studiile efectuate și concluziile acestora (perioada de valabilitate și condițiile de depozitare).