

Kraljevi odlok o določitvi pogojev za pripravo in izdajo tipiziranih magistralnih pripravkov za standardizirane pripravke iz konoplje

I

Konoplja se v skladu z mednarodnimi pogodbami o nadzoru, ki so jih podpisale Španija in druge države članice Evropske unije, šteje za narkotično snov, saj je vključena na seznam I Priloge k Enotni konvenciji o mamilih iz leta 1961. To pomeni, da bi morali biti proizvodnja, izvoz, uvoz, distribucija, trgovina, uporaba in posedovanje omejeni na medicinske in znanstvene namene.

Konoplja vsebuje široko paleto sestavin, kar vključuje dobro znano farmakološko aktivnost tetrahidrokanabinola (THC), ki je glavna psihoaktivna sestavina, in kanabidiola (CBD), za katerega se šteje, da nima psihotropnega učinka.

Znanstveni dokazi so pri nekaterih terapevtskih indikacijah pokazali različne stopnje koristi konoplje in njenih izvlečkov. Trenutno so indikacije, za katere je v znanstveni skupnosti več dokazov in soglasja, spastičnost zaradi multiple skleroze, hude oblike trdovratne epilepsije, slabost in bruhanje, ki ju povzroča kemoterapija, ter trdovratna kronična bolečina. Za prve tri indikacije so bila odobrena industrijsko proizvedena zdravila, ki vsebujejo izvlečke konoplje z aktivnima sestavinama THC in/ali CBD ali sintetične kanabinoide. Ta zdravila so bila po popolni oceni študij, ki dokazujejo njihovo kakovost, varnost in učinkovitost pri nekaterih terapevtskih indikacijah, vključno z obveznimi kliničnimi preskušnji, odobrena v skladu z običajnimi postopki, ki se uporabljajo za industrijsko izdelana zdravila. Z odobritvijo teh zdravil s strani evropskih nacionalnih organov, Evropske komisije ali regulativnih organov na podlagi enakovrednih zahtev je zagotovljeno ugodno razmerje med tveganji in koristmi za indikacije in pogoje uporabe, vključene v navodila za uporabo. Za indikacijo trdovratnih kroničnih bolečin v Španiji ni odobrenih zdravil na osnovi konoplje. Čeprav so za zdravljenje vseh vrst bolečin na voljo številna zdravila in terapevtske strategije, včasih pri pacientih bolečine ni mogoče dovolj obvladovati. Kadar odobreno zdravljenje ni dovolj učinkovito, se lahko razmisli o uporabi tipiziranih magistralnih pripravkov za standardizirane izvlečke konoplje.

Na zahtevo odbora za zdravje in varstvo potrošnikov španskega poslanskega kongresa na seji 13. maja 2021 in zaradi analize izkušenj z regulacijo konoplje za medicinsko uporabo je bila ustanovljena podkomisija, katere sklepi kažejo, da bi lahko bili pripravki, pridobljeni iz konoplje, koristni kot terapevtska možnost za nekatere paciente. Zato so priporočila podkomisije vključevala poziv k sprejetju potrebnih ukrepov, da se omogoči razpoložljivost standardiziranih pripravkov iz konoplje za nekatere paciente, katerih stanje bi lahko ta zdravila izboljšala, kadar odobrena zdravljenja niso bila učinkovita. Priznali so tudi, da standardizirani pripravki z določeno sestavo predstavljajo prednost v smislu odmerjanja, stabilnosti in ravnanja v primerjavi z drugimi možnimi vrstami uporabe konoplje.

Z uporabo tipiziranih magistralnih pripravkov za standardizirane pripravke iz konoplje, registriranih pri španski agenciji za zdravila in medicinske pripomočke, so zagotovljene kakovost teh pripravkov, njihova ponovljivost in homogenost, to pa omogoča predvidljivejšo odmerjanje in uporabo. Ti pripravki se pripravijo po izdaji zdravniškega recepta in pod vodstvom farmacevtskega strokovnjaka bolnišnične lekarne v skladu z veljavnimi pravili za pravilno pripravo.

Nacionalna zbirka formul vsebuje standardne magistralne pripravke. Z vključitvijo monografije v nacionalno zbirko formul je obravnavana potreba po standardizaciji razvoja teh zdravil ter

vzpostavitvi vrste uporab in indikacij, pri katerih bi lahko bili določeni magistralni pripravki za standardizirane pripravke iz konoplje alternativa v primeru neuspešnih terapevtskih možnosti.

Da bi zagotovili njihovo kakovost, so s tem kraljevim odlokom določeni pogoji za predpisovanje, pripravo, izdajanje in uporabo tipiziranih magistralnih pripravkov za standardizirane pripravke iz konoplje ter register standardiziranih pripravkov iz konoplje, ki se uporabljajo pri pripravi teh magistralnih pripravkov.

II

Ta kraljevi odlok je sestavljen iz desetih členov, dveh dodatnih določb, treh končnih določb in priloge.

V členu 1 in 2 so določeni namen Odloka, pogoji za predpisovanje, pripravo in izdajanje standardiziranih pripravkov iz konoplje ter vzpostavitev registra za te pripravke. Sestavi se tudi seznam opredelitev pojmov, uporabljenih v tem odloku.

V členu 3 so urejeni pogoji inšpekcijskega nadzora, ki veljajo za pripravke, zajete v tem odloku.

Člen 4 se nanaša na potrebo po objavi ustrezne monografije tipiziranih magistralnih pripravkov za standardizirane pripravke iz konoplje v nacionalni zbirki formul in predpise, ki veljajo za objavo.

V členu 5 in 6 so določene obveznosti farmacevtskih laboratorijev, kjer se proizvajajo standardizirani pripravki iz konoplje, in sicer v zvezi s skladnostjo s pravili za dobre proizvodne prakse in dobre distribucijske prakse, ter obveznost farmacevtskih laboratorijev, da pri španski agenciji za zdravila in medicinske pripomočke zaprosijo za vpis v register standardiziranih pripravkov iz konoplje.

V členih 7, 8 in 9 so določeni pogoji za predpisovanje, ki ga izvajajo zdravniki specialisti, ter njihova obveznost, v skladu s katero zdravljenje z določenimi magistralnimi pripravki za standardizirane pripravke iz konoplje utemeljijo z zahtevano dokumentacijo, pa tudi pogoji za pripravo v zakonsko ustanovljenih bolnišničnih lekarnah v skladu z zahtevami nacionalne zbirke formul. Odlok zajema tudi pogoje za izdajo in farmakoterapevtski nadzor bolnišničnih lekarn in zdravniške ekipe.

Nazadnje je v členu 10 določena potreba, da zdravstveni delavci poročajo o domnevnih neželenih učinkih standardnih magistralnih pripravkov ustreznemu avtonomnemu centru za spremljanje varnosti zdravil.

Ta kraljevi odlok je v skladu z načeli dobre ureditve iz člena 129 Zakona št. 39/2015 z dne 1. oktobra 2015 o skupnem upravnem postopku za javno upravo, zlasti z načeli nujnosti, učinkovitosti, sorazmernosti, pravne varnosti, preglednosti in učinkovitosti.

Skladen je z načeloma nujnosti in učinkovitosti, saj je upravičen iz razlogov splošnega interesa, opisanih v prejšnjih odstavkih, ter je najprimernejši instrument za zagotovitev doseganja predlaganih ciljev.

Kar zadeva skladnost z načelom sorazmernosti, to pravilo vsebuje predpise, potrebne za izpolnitev opredeljenih potreb, tako da za doseganje zastavljenih ciljev ni drugih ukrepov, ki bi

manj omejevali pravice naslovnikov ali jim nalagali manj obveznosti. Prav tako so morebitne omejitve pravic v skladu z določbami Zakona št. 14/1986 z dne 25. aprila 1986 in prečiščenega besedila zakona o jamstvih in racionalni uporabi zdravil in medicinskih pripomočkov.

S tem kraljevim odlokom se poleg postopkov, določenih v Zakonu št. 39/2015 z dne 1. oktobra 2015, ne uvajajo ali vzpostavljajo dodatni ali drugi postopki. Vendar se posebnosti posebnega postopka ohranijo zaradi zadeve, ki se nanaša na roke in poročila, ki jih je treba pridobiti, že vključene v postopke, ki jih je urejala prejšnja zakonodaja.

Prav tako se je med postopkom priprave standarda njegove morebitne naslovnike spodbujalo k dejavnemu sodelovanju s postopki predhodnega javnega posvetovanja ter javne obravnave in obveščanja, pri čemer so se upoštevale njihove pripombe.

Ta kraljevi odlok je bil predmet predhodnega poročila svetovalnega odbora in celotnega medteritorialnega sveta nacionalnega zdravstvenega sistema. Pri pripravi tega standarda so bila med drugim opravljena posvetovanja z avtonomnimi skupnostmi, mestoma Ceuta in Melilla ter prizadetimi sektorji.

Za ta kraljevi odlok velja tudi postopek za zagotavljanje informacij o tehničnih standardih in predpisih ter predpisih v zvezi z informacijsko družbo, ki je urejen s Kraljevim odlokom št. 1337/1999 z dne 31. julija 1999 o urejanju prenosa informacij na področju tehničnih standardov in predpisov ter pravil o storitvah informacijske družbe, da se zagotovi skladnost z Direktivo (EU) 2015/1535 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 9. septembra 2015 o določitvi postopka za zbiranje informacij na področju tehničnih predpisov in pravil za storitve informacijske družbe.

V skladu z določbami člena 149.1.16 španske ustave se ta kraljevi odlok izda v skladu z izključno pristojnostjo države na področju zakonodaje o farmacevtskih izdelkih in na podlagi določb prečiščenega besedila zakona o jamstvih in racionalni uporabi zdravil in medicinskih pripomočkov, odobrenega s Kraljevim zakonodajnim odlokom št. 1/2015 z dne 24. julija 2015, zlasti njegovega poglavja IV o zdravstvenih jamstvih za standardne magistralne pripravke in njegove druge končne določbe, s katero je vlada pooblaščen, da v okviru svojih pristojnosti odobri predpise in pravila za uporabo in razvoj navedenega zakona.

V skladu s tem se na predlog ministra za zdravje, po predhodni odobritvi ministra za digitalno preobrazbo in javno upravo, v dogovoru z državnim svetom in po posvetovanju s svetom ministrov na seji dne XX. XXXXXXX 202X –

ODREDI NASLEDNJE:

Člen 1. Cilj in področje uporabe

1. Ta kraljevi odlok določa pogoje za predpisovanje, pripravo, izdajanje in uporabo tipiziranih magistralnih pripravkov za standardizirane pripravke iz konoplje. Prav tako vzpostavlja register standardiziranih pripravkov iz konoplje, ki se uporablja pri pripravi teh standardnih magistralnih pripravkov, da se zagotovi njihova kakovost.
2. Zdravila, odobrena za industrijsko proizvodnjo, in zdravila na osnovi konoplje v preiskavi, ki so urejena z ustreznimi posebnimi predpisi, ne sodijo na področje uporabe tega kraljevega odloka. Na področje uporabe tega kraljevega odloka ne sodijo tudi kanabinoidi, pridobljeni s sintetičnimi postopki ali iz virov, ki niso konoplja.

Člen 2. Opredelitve pojmov

Za namene tega kraljevega odloka se uporabljajo naslednje opredelitve pojmov:

- a) Standardizirani pripravek iz konoplje: proizvod z določeno količino THC in/ali CBD, ki vsebuje enega ali več standardiziranih izvlečkov konoplje, registriranih pri španski agenciji za zdravila in medicinske pripomočke, za uporabo pri pripravi tipiziranega magistralnega pripravka.
- b) Kanabinoidi: organske spojine, ki spadajo v skupino terpenofenolov, so prisotne v konoplji in odgovorne za njene glavne farmakološke učinke.
- c) Delta-9-tetrahidrokanabinol (THC): kanabinoidna sestavina konoplje, ki je prisotna v različnih količinah, glavna kemična snov, ki je odgovorna za njene psihoaktivne učinke in ima pravni status psihotropne snovi, vključena na seznam II Priloge 1 h Kraljevemu odloku št. 2829/1977 z dne 6. oktobra 1977 o urejanju psihotropnih zdravilnih snovi in pripravkov ter nadzoru in inšpekcijskih pregledih njihove proizvodnje, distribucije, predpisovanja in izdajanja.
- d) Kanabidiol (CBD): kanabinoidna sestavina konoplje, ki je prisotna v različnih količinah, kemikalija, ki je povzroča različne farmakološke učinke.
- e) Tipizirana magistralna formula: standardna magistralna formula, ki je v nacionalni seznam vključena zaradi svoje pogoste uporabe in uporabnosti.

Člen 3. Pogoji za nadzor standardiziranih pripravkov iz konoplje

Standardizirani pripravki iz konoplje z vsebnostjo THC, ki je enaka 0,2 mas. % ali večja, se bodo šteli za psihotropne, zato bodo zanje veljali nadzorni ukrepi in omejitve, ki izhajajo iz Konvencije o psihotropnih substancah iz leta 1971 in so določeni v Kraljevem odloku št. 2829/1977 z dne 6. oktobra 1977 o urejanju psihotropnih zdravilnih snovi in pripravkov ter nadzoru in inšpekcijskih pregledih njihove proizvodnje, distribucije, predpisovanja in izdajanja.

Člen 4. Monografija nacionalne zbirke formul standardnih magistralnih pripravkov za pripravke iz konoplje

1. Španska agencija za zdravila in medicinske pripomočke bo v nacionalni zbirki formul objavila ustrezno monografijo, s katero morajo biti skladni tipizirani magistralni pripravki za standardizirane pripravke iz konoplje.
2. Monografija vsebuje tudi pravno priznane ukrepe in indikacije za ta zdravila za namene iz člena 42 prečiščenega besedila zakona o jamstvih in racionalni uporabi zdravil in medicinskih pripomočkov, odobrenega s Kraljevim zakonodajnim odlokom št. 1/2015 z dne 24. julija 2015.

Člen 5. Obveznosti farmacevtskih laboratorijev, ki proizvajajo standardizirane pripravke iz konoplje

1. Farmacevtski laboratoriji, ki proizvajajo standardizirane pripravke iz konoplje, morajo izvajati vse postopke proizvodnje in/ali nadzora v skladu s pravili Evropske unije o dobri proizvodni praksi za zdravila.
2. Farmacevtski laboratoriji morajo zagotoviti, da dobavitelji ali proizvajalci vhodnih snovi, ki se uporabljajo pri proizvodnji standardiziranih pripravkov, ravna v skladu z dobrimi proizvodnimi praksami in dobrimi distribucijskimi praksami. V ta namen se dobavitelji ali proizvajalci redno revidirajo. Dokumentirajo tudi dobavno verigo vsake vhodne snovi, ki je zakonitega izvora in skladna z zakonodajo, ki se uporablja za narkotične in/ali psihotropne snovi, kot je ustrezno.
3. Farmacevtski laboratoriji, v katerih se proizvajajo standardizirani pripravki iz konoplje, lahko take pripravke dobavljajo samo zakonito ustanovljenim bolnišničnim lekarnam ali za izvoz.
4. Če se ti pripravki štejejo za psihotropne zaradi vsebnosti THC v skladu s členom 3, morajo imeti proizvodni farmacevtski laboratoriji ustrezno dovoljenje v skladu z določbami Kraljevega odloka št. 2829/1977 z dne 6. oktobra 1977.
5. Prav tako morajo ti proizvajalci, ko psihotropne pripravke pridobijo iz narkotičnih snovi (konoplje), imeti ustrezno dovoljenje v skladu z določbami Zakona št. 17/1967 z dne 8. aprila 1967.

Člen 6. *Register standardiziranih pripravkov iz konoplje*

1. Standardizirani pripravki iz konoplje, ki se uporabljajo pri pripravi tipiziranih magistralnih pripravkov, morajo biti vpisani v register standardiziranih pripravkov iz konoplje, za katerega je odgovorna in ga upravlja španska agencija za zdravila in medicinske pripomočke ter ki je javen.
2. Za vpis v register morajo farmacevtski laboratoriji, odgovorni za proizvodnjo in dajanje navedenih pripravkov v promet, španski agenciji za zdravila in medicinske pripomočke predložiti ustrezno vlogo skupaj z informacijami o pripravkih, vključenih v Prilogo. Ti laboratoriji morajo biti ustanovljeni v Evropski uniji.
3. Najdaljše obdobje za uradno obvestilo o odločitvi v postopku je šest mesecev od dneva, ki sledi datumu predložitve veljavne vloge. V nasprotnem primeru se šteje, da je bila vloga zavrnjena, in vložijo se lahko vse ustrezne pritožbe.
4. Če vloga ne izpolnjuje zahtev, se od zadevnega vložnika zahteva, da v desetih dneh odpravi napake ali predloži zahtevane dokumente, pri čemer je obveščen, da se v nasprotnem primeru šteje, da je svojo vlogo umaknil, ko je odločitev sprejeta.

Vloga za registracijo se zavrne, če so podatki in informacije v dokumentaciji vloge za dovoljenje netočni ali niso v skladu z ustrezno izvedbeno zakonodajo.
5. Vse spremembe pogojev za registracijo se priglasijo španski agenciji za zdravila in medicinske pripomočke, uporabljajo pa se splošna načela iz Uredbe Komisije (ES) št. 1234/2008 z dne 24. novembra 2008 o pregledu sprememb pogojev dovoljenj za promet z zdravili za uporabo v humani medicini in zdravili za uporabo v veterinarski medicini. Glede na področje uporabe in vpliv na kakovost pripravka se lahko zahteva ponovna registracija iz odstavka 2 tega člena.

6. Za vlogo za registracijo standardiziranih pripravkov iz konoplje se plača pristojbina iz postavke 1.2 skupine I: zdravila za uporabo v humani medicini, iz člena 123 prečiščenega besedila zakona o jamstvih in racionalni uporabi zdravil in medicinskih pripomočkov.

Člen 7. *Predpisovanje tipiziranih magistralnih pripravkov za standardizirane pripravke iz konoplje*

1. Tipizirani magistralni pripravki za standardizirane pripravke iz konoplje se uporabljajo za indikacije, določene v ustrezni monografiji nacionalne zbirke formul, kadar ni industrijsko proizvedenih zdravil, ki so odobrena in tržena, ali kadar ta ne omogočajo zadovoljivega zdravljenja določenega pacienta.
2. Predpisovanje je omejeno na zdravnike specialiste v okviru bolnišnične oskrbe, ki zdravijo paciente z indikacijami, podrobno opisanimi v ustrezni monografiji nacionalne zbirke formul, kadar odobrena in tržena zdravila simptomov v primerih, opisanih v odstavku 1 tega člena, ne odpravljajo dovolj zadovoljivo.
3. Utemeljitev zdravljenja s tipiziranimi magistralnimi pripravki za pripravke iz konoplje v povezavi z drugimi zdravljenji, ki jih prejme pacient, se dokumentira v zdravstveni kartoteki. Pacienta je treba obvestiti tudi o razpoložljivih kliničnih dokazih, pričakovanih koristih in možnih tveganjih. Vse to je v skladu s temeljnim Zakonom št. 41/2002 z dne 14. novembra 2002, s katerim se urejajo avtonomija pacienta ter pravice in obveznosti glede informacij in klinične dokumentacije.
4. Zdravnik, ki predpiše zdravilo, mora redno ocenjevati terapevtsko uporabnost in varnost predpisanega tipiziranega magistralnega pripravka ter razmisliti o prekinitvi zdravljenja, če ni dosežena zadostna klinična korist ali če je razmerje med koristmi in tveganji neugodno.

Člen 8. *Proizvodnja tipiziranih magistralnih pripravkov za standardizirane pripravke iz konoplje v bolnišničnih lekarnah*

1. Proizvodnja tipiziranih magistralnih pripravkov bo omejena na zakonito ustanovljene bolnišnične lekarne, ki imajo potrebna sredstva za njihovo pripravo v skladu z zahtevami, določenimi v nacionalni zbirki formul in regulativnih standardih za pravilno pripravo in nadzor kakovosti.
2. Standardizirani pripravki, ki se zaradi vsebnosti THC štejejo za psihotropne, in tipizirani magistralni pripravki, ki se proizvajajo z njimi, bodo urejeni z njihovimi posebnimi predpisi.

Člen 9. *Pogoji za farmakoterapevtsko izdajanje in spremljanje*

1. Izdaja se bo izvajala v bolnišničnih lekarnah, ki bodo zagotavljale farmacevtsko oskrbo in v sodelovanju z zdravstveno ekipo celovito spremljale pacienta.
2. Potreba po nadaljnjem zdravljenju se redno ocenjuje na podlagi pridobljenih kliničnih koristi in pojava neželenih učinkov v skladu s členom 7(4).

3. V primeru klinične odvisnosti, ranljivosti, tveganja ali fizične oddaljenosti pacienta od centrov iz odstavka 1 tega člena lahko pristojni organi avtonomnih skupnosti določijo ukrepe za oddaljeno izdajo, predvidene v členu 3(8) prečiščenega besedila zakona o jamstvih in racionalni uporabi zdravil in medicinskih pripomočkov, odobrenega s Kraljevim zakonodajnim odlokom št. 1/2015 z dne 24. julija 2015.

Člen 10. Farmakovigilanca

Zdravstveni delavci morajo avtonomnemu centru za farmakovigilanco poročati o domnevnih neželenih učinkih tipiziranih magistralnih pripravkov za standardizirane pripravke iz konoplje, ki ustrezajo njihovemu področju oskrbe, pri čemer je to obveščanje uporabnikov neobvezno.

Prva dodatna določba. Vzpostavitev registra standardiziranih pripravkov iz konoplje

V skladu z določbami člena 6 se register standardiziranih pripravkov iz konoplje vzpostavi za pripravo magistralnih pripravkov, ki jih določi španska agencija za zdravila in medicinske pripomočke.

Druga dodatna določba. Učinki objave monografij tipiziranih magistralnih pripravkov iz konoplje

Najpozneje tri mesece po začetku veljavnosti tega kraljevega odloka se objavijo monografije tipiziranih magistralnih pripravkov, s katerimi morajo biti pripravki skladni.

Tretja dodatna določba. Proizvodnja in izdajanje tipiziranih magistralnih pripravkov za pripravke iz konoplje v lekarnah

Priprava in izdaja tipiziranih magistralnih pripravkov za standardizirane pripravke iz konoplje v lekarnah sta lahko predmet posebne ureditve, brez poseganja v njihovo izjemno sodelovanje kot tretji predelovalci v bolnišničnih lekarnah, v skladu z določbami člena 66 prečiščenega besedila zakona o jamstvih in racionalni uporabi zdravil in medicinskih pripomočkov, odobrenega s Kraljevim zakonodajnim odlokom št. 1/2015 z dne 24. julija 2015.

Prva končna določba. Dodelitev pristojnosti

Ta kraljevi odlok je izdan v skladu s členom 149.1.16 španske ustave, ki državi podeljuje izključno pristojnost na področju zakonodaje o farmacevtskih izdelkih.

Druga končna določba. Zakonodajni razvoj

Vodja ministrstva za zdravje je pooblaščen, da sprejme vse potrebne določbe za izvajanje in razvoj tega kraljevega odloka, zlasti da sprejme določbe za razvoj registra standardiziranih pripravkov iz konoplje iz člena 6 ter da posodobi njegovo prilogo v skladu z znanstvenim in tehničnim napredkom, v skladu s smernicami in usmeritvami Evropske unije.

Tretja končna določba. Začetek veljavnosti

Ta kraljevi odlok začne veljati dan po objavi v uradnem listu.

PRILOGA

Informacije, ki se pošljejo španski agenciji za zdravila in medicinske pripomočke za registracijo standardiziranih pripravkov iz konoplje

Podatki in dokumenti, ki jih je treba priložiti vlogi za registracijo v skladu s členom 6, se predložijo v skladu z zahtevami iz te priloge.

Vložniki pri pripravi dokumentacije vloge za registracijo upoštevajo tudi splošna poglavja in monografije Evropske farmakopeje, ki se uporabljajo zanje, ter posebne smernice za rastlinske snovi in pripravke, ki jih je objavila Evropska agencija za zdravila.

V tej prilogi se španski izraz „extracto“ (slovensko „izvleček“) šteje za enakovrednega angleškemu izrazu „herbal drug extracts“, kot je opredeljen v Evropski farmakopeji.

Modul 1: Upravne informacije

1.1 Obrazec za registracijo vključuje:

- identifikacijo standardiziranega pripravka iz konoplje z njegovim imenom, imenom rastlinske snovi (v skladu z Evropsko farmakopejo) in opredelitvijo izvlečkov (vključno s fizičnim stanjem in ekstrakcijskimi topili; za standardizirane izvlečke se navede vsebnost THC in/ali CBD ter pomožnih snovi, če obstajajo; navede se tudi enakovredna količina pravega rastlinskega pripravka, po potrebi v razponu),
- ime in naslov vložnika, ime in naslov dobaviteljev rastlinske snovi ter ime in naslov proizvajalcev in krajev, kjer se izvajajo različne faze proizvodnje standardiziranih izvlečkov in standardiziranega pripravka konoplje, ter nadzor nad njimi.

1.2 Vlogi se priloži dovoljenje za proizvodnjo in uvoz proizvajalcev standardiziranega pripravka iz konoplje. Priložiti je treba tudi najnovejše potrdilo o dobri proizvodni praksi ali drugo dokazilo o skladnosti z dobro proizvodno prakso (referenčna številka v podatkovni zbirki EudraGMP).

1.3 Navede se predlagano besedilo za nalepko za neposredno ovojnino, ki se dobavlja v bolnišnične lekarne. Označevanje take embalaže mora vsebovati vsaj naslednje informacije:

- ime standardiziranega pripravka iz konoplje, ime rastlinske snovi (v skladu z Evropsko farmakopejo) ter opredelitev izvlečkov (vključno s fizičnim stanjem in ekstrakcijskimi topili; za standardizirane izvlečke se navede vsebnost THC in/ali CBD ter pomožnih snovi, če obstajajo; navede se tudi enakovredna količina pravega rastlinskega pripravka, po potrebi v razponu),
- za pomožne snovi, za katere je bilo ugotovljeno delovanje ali učinek in za katere velja obvezno poročanje v skladu z veljavnimi smernicami Evropske komisije, se navede količina, prisotna v standardiziranem pripravku iz konoplje,
- datum izteka uporabnosti,
- pogoji shranjevanja.

Modul 2: Kemijske in farmacevtske informacije

2.1 Standardizirani izvleček konoplje

2.1.1. Splošni podatki:

- *Rastlinska snov*: mora biti v skladu z določbami monografije Evropske farmakopeje *Cannabis flos* (3028). Navede se kemotip.
- *Izvleček*: za nomenklaturo izvlečka se vključi binomsko znanstveno ime rastline (*Cannabis sativa* L.), kot tudi njegov kemotip, uporabljeni deli rastline, opredelitev ekstrakta, delež rastlinske snovi v izvlečku, ekstrakcijska topila.
Navede se fizična oblika.
Navede se vsebnost sestavin z znano terapevtsko aktivnostjo (THC in CBD) in drugih sestavin. Kadar je primerno, se navedejo uporabljene pomožne snovi.

2.1.2. Proizvodnja:

2.1.2.1 Proizvajalci:

- *Rastlinska snov*: navedejo se ime, naslov in odgovornost vsakega dobavitelja, vključno z izvajalci, ter vsak predlagani kraj ali objekt za proizvodnjo/zbiranje in nadzor rastlinske snovi. Potrditi je treba, da je rastlinska snov skladna z dobrimi kmetijskimi in zbiralnimi praksami za vhodne snovi rastlinskega izvora.
- *Izvleček*: navedejo se ime, naslov in odgovornost vsakega proizvajalca, vključno z izvajalci, ter vsak predlagani kraj ali objekt za proizvodnjo in preskušanje izvlečka.

2.1.2.2 Opis proizvodnega postopka in nadzora postopka:

- *Rastlinska snov*: za vsakega pridelovalca se zagotovijo informacije za ustrezen opis proizvodnje in spravila rastlin, vključno z njihovim geografskim poreklom in rastnimi pogoji, obdelavo pred spravilom in po njem, pogoji sušenja in skladiščenja ter velikostjo serije.
- *Izvleček*: predloži se podroben opis vsake faze proizvodnega postopka, vključno z diagramom poteka. Navede se, kako je izvleček standardiziran na deklarirano vsebnost THC/CBD in, če se za standardizacijo izvlečka uporabljajo pomožne snovi, količina, ki se lahko doda. Navede se velikost serije.

2.1.2.3 Nadzor vhodne snovi:

- *Rastlinska snov*: ni ustrezno.
- *Izvleček*: predloži se seznam vseh snovi, uporabljenih pri proizvodnji izvlečka (rastlinska snov, topila in reagenti ter pomožne snovi, če se uporabljajo), z navedbo stopnje postopka, v kateri se vsaka od njih uporablja. Predložijo se tudi informacije o kakovosti in nadzoru teh snovi, ki morajo biti v skladu z zahtevami iz monografij Evropske farmakopeje, ki se uporabljajo zanje.

2.1.2.4 Nadzor kritičnih in vmesnih korakov:

- *Rastlinska snov*: ni ustrezno.
- *Izvleček*: predstavljene bodo informacije o ključnih korakih. Zagotovijo se informacije o kakovosti in nadzoru morebitnih vmesnih korakov postopka.

2.1.2.5 Potrjevanje in/ali vrednotenje proizvodnega postopka:

- *Rastlinska snov*: ni ustrezno.
- *Izvleček*: predložijo se podatki o potrditvi proizvodnega postopka.

2.1.2.6 Razvoj proizvodnega postopka: Predložen bo kratek povzetek.

2.1.3. Opredelitev lastnosti:

2.1.3.1 Strukturna pojasnitev in druge lastnosti:

- *Zeliščna snov*: predložiti je treba informacije o botaničnih, makroskopskih, mikroskopskih in fitokemičnih lastnostih.
- *Izvleček*: predložiti je treba informacije o fitokemičnih in fizikalno-kemijskih lastnostih.

2.1.3.2 Nečistoče:

- *Zeliščna snov*: navedejo se morebitna onesnaževala/nečistoče, ki nastanejo pri gojenju zeliščne snovi in obdelavi po pravilu (ostanki pesticidov in hlapnih pesticidov, strupene kovine, aflatoksini itd.), ter opiše njihov izvor.
- *Izvleček*: navedejo se morebitna onesnaževala/nečistoče izvlečka in opiše njihov izvor.

2.1.4. Nadzor zdravilne učinkovine:

2.1.4.1 Specifikacije:

- *Rastlinska snov*: navedejo se podrobne informacije o specifikacijah, uporabljenih za nadzor rastlinske snovi, ter so v skladu z določbami monografije Evropske farmakopeje *Cannabis flos* (3028) in monografijo o splošni uporabi (*Herbal drugs* (rastlinske snovi), 1433).
- *Izvleček*: navedejo se podrobne informacije o specifikacijah, uporabljenih za nadzor izvlečka. Navedene specifikacije se določijo v skladu z evropskimi smernicami za uporabo ali posebno monografijo Evropske farmakopeje, če obstaja.

2.1.4.2 Analitični postopki: analitični postopki, ki se uporabljajo za nadzor rastlinske snovi in izvlečka, se opišejo dovolj podrobno, da se lahko ponovijo v preskusih, izvedenih na zahtevo pristojnega organa. V primeru postopkov preskušanja, vključenih v Evropsko farmakopejo, se lahko ta opis nadomesti z ustreznim sklicem na monografije in splošna poglavja.

2.1.4.3 Potrjevanje analitičnih postopkov: po potrebi se predložijo rezultati potrjevanja analitičnih postopkov, ki se uporabljajo za nadzor rastlinske snovi in izvlečka.

2.1.4.4 Analiza serije: za rastlinsko snov in izvleček se predložijo rezultati analiz reprezentativnih serij.

2.1.4.5 Utemeljitev specifikacij: utemeljijo se specifikacije rastlinske snovi, kadar je to ustrezno, in specifikacije izvlečka.

2.1.5 Standardi ali referenčni materiali: opredelijo se standardi in referenčni materiali, ki se uporabljajo pri nadzoru rastlinske snovi in izvlečka, ter se podrobno opišejo. Kadar so na voljo, je treba uporabljati referenčne standarde Evropske farmakopeje.

2.1.6 Vsebnik in sistem zapiranja: za rastlinsko snov in izvleček se predložijo opis vsebnika in sistema zapiranja ter njune specifikacije. Skladna morata biti z evropsko zakonodajo o plastičnih materialih in izdelkih, namenjenih za stik z živili, ali s splošnimi poglavji Evropske farmakopeje, ki veljajo zanj.

2.1.7 Stabilnost: predložijo se informacije o opravljenih študijah stabilnosti in njihovi zaključki (obdobje ponovnega preskušanja ali rok uporabnosti in pogoji shranjevanja). Če takih študij ni in če tako za rastlinsko snov in/ali izvleček nista bila določena obdobje ponovnega preskušanja ali rok uporabnosti, morata biti s specifikacijami skladna neposredno pred uporabo.

2.2 Standardiziran pripravek iz konoplje

Če standardizirani pripravek iz konoplje vsebuje več kot en standardizirani izvleček, se zgoraj navedene informacije predložijo za vsakega od njih.

Kadar proizvodni postopek standardiziranega pripravka iz konoplje vključuje mešanje različnih standardiziranih ekstraktov in/ali njihovih razredčitev, se navedejo tudi naslednje informacije:

2.2.1 Opis in sestava mešanice standardiziranih izvlečkov in/ali njihovih razredčitev.

2.2.2 Proizvodnja mešanice standardiziranih izvlečkov in/ali njihovih razredčitev:

- Proizvajalci, ki sodelujejo v procesu.
- Serijska formula: predloži se podrobna serijska formula predlagane velikosti.
- Opis proizvodnega postopka in nadzora postopka.

2.2.3 Nadzor pomožnih snovi: po potrebi je treba zagotoviti informacije o njihovi kakovosti in nadzoru.

2.2.4 Nadzor mešanice standardiziranih izvlečkov in/ali njihovih razredčitev:

2.2.4.1 Specifikacije: zagotoviti je treba podrobne informacije o specifikacijah, uporabljenih za njihov nadzor.

2.2.4.2 Analitični postopki: analitični postopki, ki se uporabljajo za nadzor, se opišejo dovolj podrobno, da se lahko ponovno proizvedejo v preskusih, izvedenih na zahtevo pristojnega organa. V primeru postopkov preskušanja, vključenih v Evropsko farmakopejo, se lahko ta opis nadomesti z ustreznim sklicem na monografije in splošna poglavja.

2.2.4.3 Potrjevanje analitičnih postopkov: predložiti je treba rezultate potrjevanja analitičnih postopkov, uporabljenih za njihov nadzor.

2.2.4.4 Analiza serije: predložiti je treba rezultate analiz reprezentativnih serij.

2.2.4.5 Utemeljitev specifikacij: predlagane specifikacije se utemeljijo.

2.2.5 Standardi ali referenčni materiali: standardi in referenčni materiali, ki se uporabljajo pri nadzoru, se opredelijo in podrobno opišejo, če ne sovpadajo s tistimi, ki se uporabljajo za nadzor izvlečka.

2.2.6 Embalažni materiali: predložiti je treba opis vsebnika in sistema zapiranja ter njune specifikacije. Skladna morata biti z evropsko zakonodajo o plastičnih materialih in izdelkih, namenjenih za stik z živili, ali s splošnimi poglavji Evropske farmakopeje, ki veljajo zanju.

2.2.7 Stabilnost: vključijo se informacije o izvedenih študijah in njihovi zaključki (obdobje veljavnosti in pogoji shranjevanja).