

Kungligt dekret fastställande av villkoren för utarbetande och expediering av standardiserade magistrala beredningar för standardiserade cannabispreparat.

I

Cannabis anses vara en narkotika enligt de internationella kontrollfördrag som undertecknats av Spanien och övriga medlemsstater i Europeiska unionen, eftersom den ingår i förteckning I i bilagan till FN:s allmänna narkotikakonvention från 1961. Detta innebär att dess tillverkning, export, import, distribution, handel, användning och innehav bör begränsas till medicinska och vetenskapliga ändamål.

Cannabis innehåller en mängd olika komponenter, inklusive, för deras välkända farmakologiska aktivitet, tetrahydrocannabinol (THC), som är den huvudsakliga psykoaktiva komponenten, och cannabidiol (CBD), som anses inte ha någon psykotrop effekt.

Vetenskapliga bevis har visat olika grader av nytta av cannabis, och dess extrakt, i vissa terapeutiska indikationer. För närvarande är de indikationer för vilka det finns mer bevis och konsensus i det vetenskapliga samfundet spasticitet på grund av multipel skleros, svåra former av refraktär epilepsi, kemoterapiinducerat illamående och kräkningar, och refraktär kronisk smärta. För de tre första indikationerna har industriellt tillverkade läkemedel som innehåller antingen cannabisextrakt med de aktiva ingredienserna THC och/eller CBD eller syntetiska cannabinoider godkänts. Dessa läkemedel har godkänts enligt de sedvanliga förfaranden som gäller för industriellt framställda läkemedel, efter en fullständig utvärdering av de studier som visar deras kvalitet, säkerhet och effekt vid vissa terapeutiska indikationer, inbegripet de obligatoriska kliniska prövningarna. Godkännandet av dessa läkemedel av de europeiska nationella myndigheterna, Europeiska kommissionen eller tillsynsmyndigheter med likvärdiga krav säkerställer ett gynnsamt nytta-riskförhållande för de indikationer och användningsvillkor som ingår i deras bipacksedel. För indikationen refraktär kronisk smärta finns det inga godkända läkemedel i Spanien baserade på cannabis. Även om det finns ett brett utbud av läkemedel och terapeutiska strategier för att behandla alla typer av smärta, uppnås ibland inte tillräcklig smärtkontroll för patienter. I fall där godkända behandlingar inte är tillräckligt effektiva kan användning av standardiserade magistrala beredningar för standardiserade cannabisextrakt vara ett alternativ att överväga.

På begäran av deputeradekammarens utskott för hälso- och konsumentfrågor vid sitt sammanträde den 13 maj 2021 och för att analysera erfarenheterna av att reglera cannabis för medicinskt bruk inrättades en underkommission, vars slutsatser visar att cannabisbaserade preparat skulle kunna vara användbara som ett terapeutiskt alternativ för vissa patienter. Följaktligen innehöll underkommissionens rekommendationer en uppmaning om att vidta nödvändiga åtgärder för att möjliggöra tillgång till standardiserade cannabispreparat för vissa patienter, för vilka dessa läkemedel kan medföra en förbättring efter det att de godkända behandlingarna inte har varit effektiva. De erkände också att förekomsten av standardiserade preparat med en definierad sammansättning är en fördel när det gäller dosering, stabilitet och hantering jämfört med andra möjliga typer av cannabisanvändning.

Användningen av standardiserade magistrala beredningar för standardiserade cannabispreparat, registrerade hos den spanska myndigheten för läkemedel och medicintekniska produkter, säkerställer kvaliteten på dessa formler, deras reproducerbarhet och homogenitet, vilket möjliggör en mer förutsägbar dosering och användning. Dessa formler

bereds efter utfärdandet av ett recept och, under ledning av en farmaceutisk professionell, av sjukhusapotek, i enlighet med de tillämpliga reglerna för korrekt beredning.

Den nationella farmakopén innehåller de standardiserade magistrala beredningarna. Införandet av en monografi i den nationella formeln tar upp behovet av att standardisera utvecklingen av dessa läkemedel och fastställa en rad användningsområden och indikationer där de standardiserade magistrala beredningarna för standardiserade cannabispreparat skulle kunna vara ett alternativ om behandlingsalternativen misslyckas.

För att garantera deras kvalitet fastställs i detta kungliga dekret villkoren för förskrivning, beredning, utlämning och användning av standardiserade magistrala beredningar för standardiserade cannabispreparat samt ett register över standardiserade cannabispreparat som används vid utarbetandet av dessa magistrala beredningar.

II

Detta kungliga dekret är uppdelat i tio artiklar, två tilläggsbestämmelser, tre slutbestämmelser och en bilaga.

I artiklarna 1 och 2 fastställs syftet med dekretet, villkoren för förskrivning, beredning och utlämning av standardiserade cannabispreparat samt upprättandet av ett register över dessa preparat. En förteckning över de definitioner som används i detta dekret upprättas också.

I artikel 3 regleras de inspektionsvillkor som gäller för de preparat som omfattas av detta dekret.

Artikel 4 rör behovet av, och tillämpliga bestämmelser för, offentliggörande i den nationella formuleringen av motsvarande monografi av de standardiserade magistrala beredningarna för standardiserade cannabispreparat.

I artiklarna 5 och 6 fastställs skyldigheterna för läkemedelslaboratorier som tillverkar standardiserade cannabispreparat, med avseende på efterlevnaden av reglerna för god tillverknings- och god distributionssed, samt skyldigheten för läkemedelslaboratorier att ansöka hos den spanska läkemedelsmyndigheten om registrering i registret över standardiserade cannabispreparat.

I artiklarna 7, 8 och 9 fastställs villkoren för förskrivning av medicinska specialister och deras skyldighet att motivera behandlingen med standardiserade magistrala beredningar för standardiserade cannabispreparat genom den dokumentation som krävs samt villkoren för beredning av lagligen etablerade sjukhusapotek, i enlighet med kraven i den nationella farmakopén. Dekretet omfattar också villkoren för expediering och farmakoterapeutisk övervakning av sjukhusapotek och läkarteamet.

Slutligen fastställs i artikel 10 att hälso- och sjukvårdspersonal måste rapportera misstänkta biverkningar av de standardiserade magistrala beredningarna till motsvarande autonoma centrum för övervakning av läkemedelssäkerhet.

Detta kungliga dekret är förenligt med de principer för sund reglering som avses i artikel 129 i lag 39/2015 av den 1 oktober om gemensamt administrativt förfarande för offentlig

förvaltning, särskilt principerna om nödvändighet, effektivitet, proportionalitet, rättssäkerhet, öppenhet och effektivitet.

Det är förenligt med principerna om nödvändighet och effektivitet, eftersom det motiveras av de skäl av allmänt intresse som beskrivs i föregående punkter, och är det mest lämpliga instrumentet för att säkerställa att de föreslagna målen uppnås.

När det gäller iakttagandet av proportionalitetsprincipen innehåller denna regel de förordningar som är nödvändiga för att tillgodose de identifierade behoven, så att det för att uppnå de fastställda målen inte finns några andra åtgärder som är mindre restriktiva i fråga om rättigheter eller ålägger mottagarna färre skyldigheter. På samma sätt är de eventuella begränsningarna av rättigheter förenliga med bestämmelserna i lag 14/1986 av den 25 april och den konsoliderade texten till lagen om garantier och rationell användning av läkemedel och medicintekniska produkter.

Detta kungliga dekret inför inte eller fastställer förfaranden utöver eller andra än de som föreskrivs i lag 39/2015 av den 1 oktober. Specialiteter i det särskilda förfarandet behålls emellertid på grund av den fråga som rör tidsfrister och rapporter som ska erhållas, och som redan finns i de förfaranden som reglerades i den tidigare lagstiftningen.

På samma sätt har under utarbetandeförfarandet ett aktivt deltagande av potentiella mottagare av standarden främjats genom förfarandena för föregående offentligt samråd och offentlig utfrågning och information, med beaktande av deras synpunkter.

Detta kungliga dekret har varit föremål för en föregående rapport från den rådgivande kommittén och hela det interterritoriella rådet för det nationella hälso- och sjukvårdssystemet. Vid utarbetandet av denna standard har bland annat de autonoma regionerna, städerna Ceuta och Melilla samt de berörda sektorerna rådfrågats.

Detta kungliga dekret har också varit föremål för förfarandet för tillhandahållande av information om tekniska standarder och föreskrifter och om föreskrifter som rör informationssamhället, som regleras av kungligt dekret 1337/1999 av den 31 juli om överföring av information om tekniska standarder och föreskrifter och föreskrifter för informationssamhällets tjänster, för att uppfylla kraven i Europaparlamentets och rådets direktiv (EU) 2015/1535 av den 9 september 2015 om ett informationsförfarande beträffande tekniska föreskrifter och beträffande föreskrifter för informationssamhällets tjänster.

I enlighet med bestämmelserna i artikel 149.1.16 i den spanska konstitutionen utfärdas detta kungliga dekret i enlighet med statens exklusiva behörighet i fråga om läkemedelslagstiftning, och i enlighet med bestämmelserna i den konsoliderade texten till lagen om garantier och rationell användning av läkemedel och medicintekniska produkter, godkänd genom kungligt lagstiftningsdekret 1/2015 av den 24 juli, särskilt dess kapitel IV, om hälsogarantier för standardiserade magistrala beredningar, och dess andra slutbestämmelse, som bemyndigar regeringen att inom ramen för sina befogenheter godkänna förordningar och regler för tillämpning och utveckling av denna lag.

På förslag av hälsoministern, med förhandsgodkännande från ministern för digital omvandling och den offentliga förvaltningen, i samförstånd med statsrådet, och efter överläggning i ministerrådet, vid mötet den XX XXXXXXX 202X

FÖRESKRIVS HÄRIGENOM FÖLJANDE.

Artikel 1. Syfte och tillämpningsområde.

1. I detta kungliga dekret fastställs villkoren för förskrivning, beredning, expediering och användning av standardiserade magistrala beredningar för standardiserade cannabispreparat. På samma sätt upprättas ett register över standardiserade cannabispreparat som används vid utarbetandet av dessa standardiserade magistrala beredningar för att garantera deras kvalitet.
2. Godkända industriellt framställda läkemedel och cannabisbaserade läkemedel som är föremål för utredning, vilka ska regleras av respektive särskilda bestämmelser, faller utanför tillämpningsområdet för detta kungliga dekret. Cannabinoider som erhålls genom syntetiska processer eller från andra källor än cannabis faller också utanför tillämpningsområdet för detta kungliga dekret.

Artikel 2. Definitioner.

I detta kungliga dekret gäller följande definitioner:

- a) *standardiserat cannabispreparat*: en produkt med en fastställd mängd THC och/eller CBD, innehållande ett eller flera standardiserade cannabisextrakt, registrerad av den spanska myndigheten för läkemedel och medicintekniska produkter, för användning vid framställning av en standardiserad magistral beredning.
- b) *cannabinoider*: organiska föreningar, som tillhör gruppen terpenofenoler, som finns i cannabis och som är de som ger dess huvudsakliga farmakologiska effekterna.
- c) *delta-9-tetrahydrokannabinol (THC)*: cannabinoidkomponenten i cannabis, som förekommer i varierande mängder, är den huvudsakliga kemiska substansen som är ansvarig för dess psykoaktiva effekter och som har rättslig status som psykotropt ämne, som ingår i förteckning II i bilaga 1 till kungligt dekret 2829/1977 av den 6 oktober om reglering av psykotropa medicinska ämnen och preparat, samt kontroll och inspektion av dess tillverkning, distribution, förskrivning och expediering.
- d) *cannabidiol (CBD)*: cannabinoidkomponent av cannabis, närvarande i varierande mängder, en kemikalie som ger olika farmakologiska effekter.
- e) *standardiserad magistral beredning*: den standardiserade magistrala beredning som ingår i det nationella formuläret, på grund av dess frekventa användning och användbarhet.

Artikel 3. Villkor för kontroll av standardiserade cannabispreparat.

Standardiserade cannabispreparat med en THC-halt på minst 0,2 viktprocent kommer att betraktas som psykotropa och kommer att omfattas av de kontrollåtgärder och restriktioner som härrör från 1971 års konvention om psykotropa ämnen, som föreskrivs i kungligt dekret 2829/1977 av den 6 oktober om reglering av psykotropa medicinska ämnen och preparat, samt kontroll och inspektion av tillverkning, distribution, förskrivning och expediering av dessa.

Artikel 4. Monografi över den nationella farmakopén för standardiserade magistrala beredningar för standardiserade cannabispreparat.

1. Den spanska myndigheten för läkemedel och medicintekniska produkter kommer i den nationella formeln att offentliggöra motsvarande monografi som standardiserade magistrala beredningar för standardiserade cannabispreparat måste överensstämma med.
2. Monografin ska också innehålla de rättsligt erkända åtgärderna och indikationerna för dessa läkemedel för de ändamål som anges i artikel 42 i den konsoliderade lydelsen av lagen om garantier och rationell användning av läkemedel och medicintekniska produkter, godkänd genom kungligt lagstiftningsdekret 1/2015 av den 24 juli.

Artikel 5. Skyldigheter för farmaceutiska laboratorier som tillverkar standardiserade cannabispreparat.

1. Läkemedelslaboratorier som tillverkar standardiserade cannabispreparat måste utföra all tillverkning och/eller kontroll i enlighet med Europeiska unionens regler om god tillverkningsed för läkemedel.
2. Läkemedelslaboratorierna är skyldiga att säkerställa att leverantörer eller tillverkare av utgångsmaterial som används vid tillverkningen av standardiserade preparat följer god tillverkningsed och god expedieringsed. Leverantörerna eller tillverkarna ska därför granskas med jämna mellanrum. De ska också dokumentera leveranskedjan för varje utgångsmaterial, som ska ha lagligt ursprung och följa den lagstiftning som är tillämplig på narkotiska och/eller psykotropa ämnen, beroende på vad som är lämpligt.
3. Farmaceutiska laboratorier som framställer standardiserade cannabispreparat får endast leverera sådana preparat till lagligen etablerade sjukhusapotek eller för export.
4. Om dessa preparat betraktas som psykotropa på grund av deras THC-innehåll, i enlighet med artikel 3, måste de farmaceutiska laboratorierna för tillverkning ha motsvarande tillstånd, i enlighet med bestämmelserna i kungligt dekret 2829/1977 av den 6 oktober.
5. På samma sätt, när dessa tillverkare har erhållit psykotropa preparat från narkotiska ämnen (cannabis), måste de ha motsvarande tillstånd i enlighet med bestämmelserna i lag 17/1967 av den 8 april.

Artikel 6. Register över standardiserade cannabispreparat.

1. Standardiserade cannabispreparat som används vid framställning av standardiserade magistrala beredningar måste registreras i registret över standardiserade cannabispreparat, under ansvar och ledning av den spanska myndigheten för läkemedel och medicintekniska produkter, som ska vara offentligt.
2. För att föras in i registret måste de farmaceutiska laboratorier som ansvarar för tillverkning och utsläppande på marknaden av de aktuella preparaten lämna in motsvarande ansökan till den spanska myndigheten för läkemedel och medicintekniska produkter, åtföljd av information om preparaten i bilagan. Dessa laboratorier måste vara etablerade inom Europeiska unionen.
3. Tidsfristen för delgivning av beslutet om förfarandet ska vara högst sex månader från och med dagen efter den dag då en giltig ansökan lämnades in. I annat fall ska ansökan anses ha avslagits, och lämpliga överklaganden får göras.

4. Om ansökan inte uppfyller kraven ska den berörda sökanden vara skyldig att inom tio dagar rätta till misstagen eller lämna in de handlingar som krävs, och underrättas om att om han eller hon inte gör det ska han eller hon anses ha återkallat sin ansökan så snart ett beslut har fattats.

Ansökan om registrering ska avslås om de uppgifter och den information som ingår i dokumentationen för ansökan om godkännande är felaktiga eller inte överensstämmer med relevant genomförandelagstiftning.

5. Alla ändringar av villkoren för registrering ska anmälas till den spanska läkemedelsmyndigheten och de allmänna principerna i kommissionens förordning (EG) nr 1234/2008 av den 24 november 2008 om granskning av ändringar av villkoren för godkännande för försäljning av humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel ska tillämpas. På grundval av dess tillämpningsområde och inverkan på preparatets kvalitet kan det kräva omregistrering enligt punkt 2 i denna artikel.
6. Ansökan om registrering av standardiserade cannabispreparat ska omfattas av den avgift som anges i punkt 1.2 i grupp I: humanläkemedel, artikel 123 i den konsoliderade lydelsen av lagen om garantier och rationell användning av läkemedel och medicintekniska produkter.

Artikel 7. *Förskrivning av standardiserade magistrala beredningar för standardiserade cannabispreparat.*

1. De standardiserade magistrala beredningarna för standardiserade cannabispreparat ska användas för de indikationer som anges i motsvarande monografi i det nationella formuläret i fall där det inte finns några industriellt tillverkade läkemedel som godkänts och saluförts, eller där dessa inte möjliggör en tillfredsställande behandling av en viss patient.
2. Receptet är begränsat till medicinska specialister, inom ramen för sjukhusvård, som behandlar patienter med de indikationer som beskrivs i motsvarande monografi i det nationella formuläret, när de godkända och marknadsförda läkemedlen inte uppnår tillfredsställande kontroll av symtomen, i de fall som beskrivs i punkt 1 i denna artikel.
3. Motiveringen för behandling med standardiserade magistrala beredningar för standardiserade cannabispreparat, i förhållande till andra behandlingar som patienten får, ska dokumenteras i patientjournalen. Patienten ska också informeras om tillgänglig klinisk evidens, förväntad nytta och eventuella risker. Allt detta i enlighet med grundlag 41/2002 av den 14 november som reglerar patientens autonomi samt rättigheter och skyldigheter när det gäller information och klinisk dokumentation.
4. Den förskrivande läkaren ska regelbundet bedöma den terapeutiska nyttan och säkerheten av den föreskrivna standardiserade magistrala beredningen och överväga att avbryta behandlingen om tillräcklig klinisk nytta inte uppnås eller om nytta-riskförhållandet är ofördelaktigt.

Artikel 8. *Framställning av standardiserade magistrala beredningar för standardiserade cannabispreparat av sjukhusapotek.*

1. Produktionen av de standardiserade magistrala beredningarna kommer att begränsas till lagligen etablerade sjukhusapotek, som har nödvändiga medel för att förbereda dem i enlighet med de krav som fastställs i den nationella farmakopén och i de lagstadgade etablerade standarderna för korrekt förberedelse och kvalitetskontroll.
2. Standardiserade preparat som anses psykotropa på grund av deras THC-innehåll, liksom de vanliga standardiserade magistrala beredningarna som produceras med dem, kommer att styras av deras specifika regler.

Artikel 9. Villkor för farmakoterapeutisk expediering och uppföljning.

1. Expedieringen kommer att utföras av sjukhusapoteken, som kommer att tillhandahålla läkemedelsvård och i samarbete med det medicinska teamet genomföra en omfattande uppföljning av patienten.
2. Behovet av fortsatt behandling ska utvärderas regelbundet, på grundval av den kliniska nyttan och förekomsten av biverkningar, i enlighet med artikel 7.4.
3. När den kliniska situationen med patientens beroendeställning, sårbarhet, risk eller fysiska avstånd till de centra som avses i punkt 1 i denna artikel uppstår, får de behöriga organen eller myndigheterna i de autonoma regionerna fastställa de åtgärder för distansexpediering som föreskrivs i artikel 3.8 i den konsoliderade texten till lagen om garantier och rationell användning av läkemedel och medicintekniska produkter, godkänd genom kungligt lagstiftningsdekret 1/2015 av den 24 juli.

Artikel 10. Farmakovigilans.

Hälso- och sjukvårdspersonal är skyldiga att rapportera misstänkta biverkningar av standardiserade magistrala beredningar för standardiserade cannabispreparat till det autonoma centrumet för farmakovigilans som motsvarar deras vårdområde, och denna anmälan är frivillig för användarna.

Första tillägsbestämmelsen. *Upprättande av registret över standardiserade cannabispreparat.*

I enlighet med bestämmelserna i artikel 6 upprättas registret över standardiserade cannabispreparat för beredning av standardiserade magistrala beredningar som fastställts av den spanska myndigheten för läkemedel och medicintekniska produkter.

Andra tillägsbestämmelsen. *Effekter av offentliggörandet av monografier av standardiserade magistrala cannabisberedningar.*

Senast tre månader efter det att detta kungliga dekret har trätt i kraft ska monografierna över de standardiserade magistrala beredningar som beredningarna ska överensstämja med offentliggöras.

Tredje tillägsbestämmelsen. *Beredning och expediering av standardiserade magistrala beredningar för standardiserade cannabispreparat av apotek.*

Beredning och expediering av standardiserade magistrala beredningar för standardiserade cannabispreparat som utförs av apotek kan omfattas av särskilda bestämmelser, utan att det påverkar deras exceptionella deltagande som utomstående behandlare för sjukhusapotek, i enlighet med bestämmelserna i artikel 66 i den konsoliderade texten till lagen om garantier och rationell användning av läkemedel och medicintekniska produkter, godkänd genom kungligt lagstiftningsdekret 1/2015 av den 24 juli.

Första slutbestämmelsen. *Lagstiftande behörighet.*

Detta kungliga dekret utfärdas i enlighet med artikel 149.1.16 i den spanska konstitutionen, som ger staten exklusiv behörighet i fråga om lagstiftning om läkemedel.

Andra slutbestämmelsen. *Utveckling av lagstiftning.*

Chefen för hälsoministeriet bemyndigas att vidta alla nödvändiga åtgärder för genomförandet och utvecklingen av detta kungliga dekret, särskilt att anta bestämmelser för utvecklingen av det register över standardiserade cannabispreparat som avses i artikel 6, samt att uppdatera bilagan i enlighet med den vetenskapliga och tekniska utvecklingen, i enlighet med Europeiska unionens vägledning och riktlinjer.

Tredje slutbestämmelsen. *Ikraftträdande.*

Detta kungliga dekret träder i kraft dagen efter det att det har offentliggjorts i Spaniens officiella tidning.

BILAGA

Information som ska skickas till den spanska myndigheten för läkemedel och medicintekniska produkter för registrering av standardiserade cannabispreparat

De uppgifter och handlingar som ska åtfölja en ansökan om registrering enligt artikel 6 ska lämnas in i enlighet med kraven i denna bilaga.

När de sökande sammanställer registreringsansökan ska de också beakta de allmänna kapitel och monografier i Europeiska farmakopén som är tillämpliga på dem samt de särskilda riktlinjer för växtbaserade material och beredningar som offentliggjorts av Europeiska läkemedelsmyndigheten.

I denna bilaga ska den spanska termen "extracto" anses vara likvärdig med den engelska termen "herbal drug extracts" enligt definitionen i Europeiska farmakopén.

Moment 1: Administrativa uppgifter

1.1. Registreringsformuläret ska innehålla:

- Identifiering av det standardiserade cannabispreparatet med dess namn, namnet på det växtbaserade ämnet (enligt Europeiska farmakopén) och definitionen av extraktet (inklusive fysiskt tillstånd och extraktionsmedel). För standardiserade extrakt ska halten av THC och/eller CBD och eventuella hjälpämnen anges. Motsvarande mängd äkta växtbaserad beredning ska också anges, i förekommande fall som ett intervall).
- Sökandens namn och adress, namn och adress till leverantörerna av det växtbaserade materialet, samt namn och adress till tillverkarna och de platser där de olika stegen i tillverkningen av de standardiserade extrakten och den standardiserade cannabisberedningen utförs och deras kontroll.

1.2. Ansökan ska åtföljas av tillverknings- och importtillstånd från tillverkaren eller tillverkarna av det standardiserade cannabispreparatet. Det senaste intyget om god tillverkningssed eller annat bevis på överensstämmelse med god tillverkningssed (referensnummer i EudraGDMP-databasen) ska också bifogas.

1.3. Den föreslagna texten för etiketten på den omedelbara förpackningen som ska levereras till sjukhusapotek ska tillhandahållas. Märkningen av sådana förpackningar ska innehålla åtminstone följande information:

- Det standardiserade cannabispreparatets namn samt namnet på växtsubstansen (enligt Europeiska farmakopén) och definitionen av extraktet/extrakten (inklusive fysikaliskt tillstånd och extraktionsmedel). För standardiserade extrakt ska THC- och/eller CBD-innehållet och eventuella hjälpämnen anges. Motsvarande mängd äkta växtbaserad beredning ska också anges, i förekommande fall som ett intervall).
- För hjälpämnen som har erkänd verkan eller effekt och som är föremål för obligatorisk rapportering, i enlighet med Europeiska kommissionens tillämpliga riktlinjer, ska den mängd som ingår i det standardiserade cannabispreparatet anges.
- Sista giltighetsdag:
- Lagringsförhållanden.

Moment 2: Kemisk och farmaceutisk information

2.1. Standardiserat cannabisextrakt

2.1.1. Allmänna uppgifter:

- *Växtsubstans*: Måste uppfylla bestämmelserna i monografin i Europeiska farmakopén för *Cannabis flos* (3028). Kemotypen ska anges.
- *Utdrag*: I extraktets nomenklatur ska växtens binomiala vetenskapliga namn anges (*Cannabis sativa* L.), liksom dess kemotyp, de delar av växten som används, definitionen av extraktet, förhållandet mellan växtämnet och extraktet, extraktionsmedel.
Den fysiska formen ska anges.
Innehållet av komponenter med känd terapeutisk aktivitet (THC och CBD) och annan komponent/andra komponenter ska anges. I tillämpliga fall ska de hjälpämnen som används anges.

2.1.2. Tillverkning

2.1.2.1. Tillverkare:

- *Växtsubstans*: Namn, adress och ansvar för varje leverantör, inklusive leverantörer och varje föreslagen plats eller anläggning för produktion/insamling och kontroll av den växtbaserade substansen, ska anges. Det måste bekräftas att det växtbaserade materialet överensstämmer med god jordbrukssed och god insamlingssed för utgångsmaterial av vegetabiliskt ursprung.
- *Utdrag*: Namn, adress och ansvar för varje tillverkare, inklusive leverantörer, och varje föreslagen tillverknings- eller installationsplats för tillverkning och provning av extraktet ska anges.

2.1.2.2. Beskrivning av tillverkningsprocessen och processkontrollerna:

- *Växtsubstans*: För varje producent ska information tillhandahållas för att på ett adekvat sätt beskriva produktionen och skörden av växterna, inbegripet deras geografiska ursprung och odlingsförhållanden, behandling före och efter skörd, torknings- och lagringsförhållanden samt partiets storlek.
- *Utdrag*: En detaljerad beskrivning av varje steg i tillverkningsprocessen, inklusive ett flödesschema, ska presenteras. Det ska anges hur extraktet standardiseras till det deklarerade THC-/CBD-innehållet och, om hjälpämnen används för standardisering av extraktet, den mängd som kan tillsättas. Partiets storlek ska anges.

2.1.2.3. Kontroll av utgångsmaterial:

- *Växtsubstans*: Inte tillämpligt.
- *Utdrag*: En förteckning över alla material som används vid tillverkningen av extraktet (växtbaserade ämnen, lösningsmedel och reagenser samt eventuella hjälpämnen) ska tillhandahållas, med angivande av i vilket processteg vart och ett av dem används. Information om kvaliteten på och kontrollen av dessa material ska också tillhandahållas och måste uppfylla de krav som fastställs i de monografier i Europeiska farmakopén som är tillämpliga på dem.

2.1.2.4. Kontroll av kritiska och mellanliggande steg

- *Växtsubstans*: Inte tillämpligt.
- *Utdrag*: Information om kritiska steg kommer att presenteras. Information om kvaliteten på och kontrollen av eventuella mellanliggande processteg ska tillhandahållas.

2.1.2.5. Validering och/eller utvärdering av tillverkningsprocessen.

- *Växtsubstans*: Inte tillämpligt.
- *Utdrag*: Valideringsdata för tillverkningsprocessen ska lämnas in.

2.1.2.6. Utveckling av tillverkningsprocessen. En kort sammanfattning kommer att ges.

2.1.3. Karakterisering:

2.1.3.1. Strukturell belysning och andra egenskaper:

- *Växtbaserat material*: Information om botanisk, makroskopisk, mikroskopisk och fytokemisk karakterisering ska tillhandahållas.
- *Utdrag*: Information om den fytokemiska och fysikalisk-kemiska karakteriseringen ska tillhandahållas.

2.1.3.2. Orenheter:

- *Växtbaserat material*: De potentiella främmande ämnen/föroreningar som uppstår vid odling av det växtbaserade materialet och behandling efter skörd (resthalter av bekämpningsmedel och gasningsmedel, giftiga metaller, aflatoxiner osv.) ska anges, och deras ursprung ska beskrivas.
- *Utdrag*: De potentiella främmande ämnena/föroreningarna i extraktet ska anges, och deras ursprung ska beskrivas.

2.1.4. Kontroll av den aktiva substansen:

2.1.4.1. Specifikationer

- *Växtsubstans*: Detaljerade uppgifter om de specifikationer som används för kontroll av växtsubstansen ska tillhandahållas och uppfylla bestämmelserna i monografin i Europeiska farmakopén av *Cannabis flos* (3028), samt med den allmänna monografin (*Växtbaserade läkemedel*, 1433).
- *Utdrag*: Närmare uppgifter om de specifikationer som används för kontroll av extraktet ska lämnas. Dessa specifikationer ska fastställas i enlighet med de europeiska riktlinjerna för tillämpning eller den specifika monografin i Europeiska farmakopén, i förekommande fall.

2.1.4.2. Analytiska förfaranden. De analysmetoder som används för kontroll av både växtsubstansen och extraktet ska beskrivas tillräckligt detaljerat så att de kan reproduceras i tester som utförs på begäran av den behöriga myndigheten. När det gäller testförfaranden som ingår i Europeiska farmakopén får denna beskrivning ersättas med motsvarande hänvisning till monografi(er) och allmänt kapitel/allmänna kapitel.

2.1.4.3. Validering av analytiska förfaranden. Valideringsresultat för de analytiska metoder som används för kontroll av växtsubstansen och extraktet ska tillhandahållas, i tillämpliga fall.

2.1.4.4. Partialanalys: För både växtsubstansen och extraktet ska resultaten av analyser av representativa satser lämnas in.

2.1.4.5. Motivering av specifikationerna. Specifikationerna för det växtbaserade materialet, i förekommande fall, och för extraktet ska motiveras.

2.1.5. Standarder eller referensmaterial: De standarder och referensmaterial som används vid kontrollen av både växtsubstansen och extraktet ska identifieras och beskrivas i detalj. I förekommande fall ska Europeiska farmakopéns referensstandarder användas.

2.1.6. Behållare och förslutningssystem: För både växtsubstansen och extraktet ska en beskrivning av behållaren och förslutningssystemet och dess specifikationer tillhandahållas. De måste följa EU-lagstiftningen om material och produkter av plast som är avsedda att komma i kontakt med livsmedel eller de allmänna kapitel i Europeiska farmakopén som är tillämpliga på dem.

2.1.7. Stabilitet: Information om de genomförda stabilitetsstudierna och deras slutsatser (omprovningsperiod eller hållbarhetstid och lagringsförhållanden) ska presenteras. I avsaknad av sådana studier och om ingen omtestperiod eller hållbarhetstid har fastställts för det växtbaserade materialet och/eller extraktet ska dessa överensstämma med specifikationerna omedelbart före användning.

2.2. Standardiserat cannabispreparat

Om det standardiserade cannabispreparatet innehåller mer än ett standardiserat extrakt ska ovannämnda information lämnas för var och en av dem.

Om tillverkningsprocessen för det standardiserade cannabispreparatet inbegriper blandning av olika standardiserade extrakt och/eller utspädningar av dessa, ska även följande information tillhandahållas:

2.2.1. Beskrivning och sammansättning av blandningen av standardiserade extrakt och/eller deras utspädningar.

2.2.2. Tillverkning av blandningen av standardiserade extrakt och/eller deras utspädningar:

- Tillverkare som är involverade i processen.
- Partiformel: Den detaljerade satsformeln för den föreslagna storleken ska tillhandahållas.
- Beskrivning av tillverkningsprocessen och processkontrollerna.

2.2.3. Hjälpmänsk kontroll: Information bör vid behov lämnas om kvaliteten och kontrollen av dessa.

2.2.4. Kontroll av blandningen av standardiserade extrakt och/eller deras utspädningar:

2.2.4.1. Specifikationer: Detaljerad information om de specifikationer som används för dess kontroll ska tillhandahållas.

2.2.4.2. Analytiska förfaranden: De analysmetoder som används för kontrollen ska beskrivas tillräckligt detaljerat så att de kan reproduceras i tester som utförs på begäran av den behöriga myndigheten. När det gäller testförfaranden som ingår i Europeiska farmakopén får denna beskrivning ersättas med motsvarande hänvisning till monografi(er) och allmänt kapitel/allmänna kapitel.

2.2.4.3. Validering av analytiska förfaranden: Valideringsresultaten av de analytiska metoder som används för deras kontroll ska tillhandahållas.

2.2.4.4. Partialanalys: Resultaten av analyserna av representativa partier ska lämnas in.

2.2.4.5. Motivering av specifikationerna: De föreslagna specifikationerna ska motiveras.

2.2.5. Standarder eller referensmaterial: De standarder och referensmaterial som används vid dess kontroll ska identifieras och beskrivas i detalj, om de inte överensstämmer med dem som används för kontroll av extraktet.

2.2.6. Förpackningsmaterial: Beskrivningen av behållaren och förslutningssystemet samt dess specifikationer ska tillhandahållas. De måste följa EU-lagstiftningen om material och produkter av plast som är avsedda att komma i kontakt med livsmedel eller de allmänna kapitel i Europeiska farmakopén som är tillämpliga på dem.

2.2.7. Stabilitet: Information om de studier som genomförts och deras slutsatser (giltighetstid och lagringsförhållanden) ska ingå.