

Kraljevska uredba o utvrđivanju uvjeta za pripremu i izdavanje određenih magistralnih formula za standardizirane pripravke od kanabisa.

I.

Kanabis se smatra opojnom drogom u skladu s međunarodnim ugovorima o kontroli koje su potpisale Španjolska i ostale države članice Europske unije jer je uvršten na Popis I. Priloga Jedinstvenoj konvenciji o opojnim drogama iz 1961. To podrazumijeva da bi njegova proizvodnja, izvoz, uvoz, distribucija, trgovina, uporaba i posjedovanje trebali biti ograničeni na medicinske i znanstvene svrhe.

Kanabis sadržava širok raspon komponenti, uključujući, zbog svojeg dobro poznatog farmakološkog djelovanja, tetrahidrokanabinol (THC), koji je glavna psihoaktivna komponenta, i kanabidiol (CBD), za koji se smatra da nema psihotropni učinak.

Znanstveni dokazi pokazali su različite stupnjeve koristi od kanabisa i njegovih ekstrakata u nekim terapijskim indikacijama. Trenutno, indikacije za koje postoji više dokaza i konsenzusa u znanstvenoj zajednici su spastičnost zbog multiple skleroze, teški oblici refraktorne epilepsije, mučnina i povraćanje uzrokovani kemoterapijom i refraktorna kronična bol. Za prve tri indikacije odobreni su industrijski proizvedeni lijekovi koji sadržavaju ekstrakte kanabisa s aktivnim sastojcima THC-om i/ili CBD-om ili sintetičke kanabinoide. Ti su lijekovi odobreni u skladu s uobičajenim postupcima koji se primjenjuju na industrijski proizvedene lijekove, nakon potpune ocjene ispitivanja kojima se dokazuju njihova kvaliteta, sigurnost i djelotvornost u određenim terapijskim indikacijama, uključujući obvezna klinička ispitivanja. Ako te lijekove odobre europska nacionalna tijela, Europska komisija ili regulatorna tijela s jednakovrijednim zahtjevima, osigurava se povoljan omjer koristi i rizika za indikacije i uvjete uporabe uključene u njihovu uputu o lijeku. Za indikaciju refraktorne kronične boli u Španjolskoj ne postoje odobreni lijekovi koji se temelje na kanabisu. Iako je dostupan širok raspon lijekova i terapijskih strategija za liječenje svih vrsta boli, ponekad nije postignuta dovoljna kontrola boli za pacijente. U slučajevima kada odobreni tretmani nisu dovoljno učinkoviti, može se razmotriti mogućnost primjene standardnih magistralnih formula za standardizirane ekstrakte kanabisa.

Na zahtjev Odbora za zdravlje i potrošačka pitanja Kongresa zastupnika na njegovoj sjednici 13. svibnja 2021. te kako bi se analizirala iskustva u reguliranju kanabisa za medicinsku uporabu, osnovana je potkomisija, čiji zaključci upućuju na to da bi pripravci dobiveni od kanabisa mogli biti korisni kao terapijska opcija za neke pacijente. Stoga su preporuke potkomisije uključivale poziv na donošenje potrebnih mjera kako bi se omogućila dostupnost standardiziranih pripravaka od kanabisa za određene pacijente, za koje bi ti lijekovi mogli dovesti do poboljšanja nakon što odobrene terapije nisu bile učinkovite. Prepoznali su i da je postojanje standardiziranih pripravaka s definiranim sastavom prednost u pogledu doziranja, stabilnosti i rukovanja u usporedbi s drugim mogućim vrstama upotrebe kanabisa.

Uporabom određenih magistralnih formula za standardizirane pripravke od kanabisa, registriranih pri španjolskoj Agenciji za lijekove i medicinske proizvode, osigurava se kvaliteta tih formula, njihova ponovljivost i homogenost, čime se omogućuje predvidljivije doziranje i upotreba. Te formule pripremaju se nakon izdavanja liječničkog recepta i, pod vodstvom farmaceutskog stručnjaka, u bolničkim ljekarnama, u skladu s važećim Pravilnikom za ispravnu pripremu.

Nacionalni popis lijekova sadržava standardne magistralne formule. Uvrštavanje monografije u Nacionalni popis lijekova odnosi se na potrebu za standardizacijom razvoja tih lijekova i

uspostavom niza uporaba i indikacija u kojima bi navedene magistralne formule za standardizirane pripravke kanabisa mogle biti alternativa u slučaju neuspjeha terapijskih opcija.

Kako bi se zajamčila njihova kvaliteta, ovom se Kraljevskom uredbom utvrđuju uvjeti za propisivanje, pripremu, izdavanje i uporabu određenih magistralnih formula za standardizirane pripravke od kanabisa, kao i Registar standardiziranih pripravaka od kanabisa koji se upotrebljavaju u pripremi tih magistralnih formula.

II.

Ova Kraljevska uredba strukturirana je u deset članaka, dvije dodatne odredbe, tri završne odredbe i prilog.

Člancima 1. i 2. utvrđuju se svrha uredbe, uvjeti propisivanja, pripreme i izdavanja standardiziranih pripravaka od kanabisa te uspostava registra za te pripravke. Sastavlja se i popis definicija korištenih u ovoj Uredbi.

Člankom 3. uređuju se uvjeti inspekcije koji se primjenjuju na pripravke obuhvaćene ovom Uredbom.

Članak 4. odnosi se na potrebu za objavom i propise koji se primjenjuju na objavu odgovarajuće monografije određenih magistralnih formula za standardizirane pripravke od kanabisa u Nacionalnom popisu lijekova.

Člancima 5. i 6. utvrđuju se obveze farmaceutskih laboratorija koji proizvode standardizirane pripravke od kanabisa u pogledu usklađenosti s pravilima dobre proizvođačke prakse i dobre distribucijske prakse, kao i obveza farmaceutskih laboratorija da španjolskoj Agenciji za lijekove i medicinske proizvode podnesu zahtjev za upis u Registar standardiziranih pripravaka od kanabisa.

Člancima 7., 8. i 9. utvrđuju se uvjeti za propisivanje od strane liječnika specijalista i njihovu obvezu da opravdaju liječenje posebnim magistralnim formulama za standardizirane pripravke od kanabisa putem potrebne dokumentacije, kao i uvjeti za pripremu od strane zakonski osnovanih bolničkih ljekarni, u skladu sa zahtjevima Nacionalnog popisa lijekova. Uredbom su obuhvaćeni i uvjeti za izdavanje lijekova i farmakoterapijsko praćenje koje provode bolničke ljekarne i medicinski tim.

Naposljetku, člankom 10. utvrđuje se potreba da zdravstveni djelatnici prijave sumnje na nuspojave standardnih magistralnih formula odgovarajućem Autonomnom centru za praćenje sigurnosti lijekova.

Ova Kraljevska uredba u skladu je s načelima dobrog upravljanja iz članka 129. Zakona 39/2015 od 1. listopada o zajedničkom upravnom postupku za javnu upravu, osobito s načelima nužnosti, djelotvornosti, proporcionalnosti, pravne sigurnosti, transparentnosti i učinkovitosti.

U skladu je s načelima nužnosti i učinkovitosti jer je opravdana razlozima od općeg interesa opisanim u prethodnim stavcima te je najprikladniji instrument za osiguravanje postizanja predloženih ciljeva.

Kad je riječ o poštovanju načela proporcionalnosti, to pravilo sadržava propise potrebne za zadovoljavanje utvrđenih potreba, tako da za postizanje utvrđenih ciljeva ne postoje druge mjere kojima se manje ograničavaju prava ili nameću manje obveze adresatima. Isto tako, moguća ograničenja prava u skladu su s odredbama Zakona 14/1986 od 25. travnja i pročišćenim tekstom Zakona o jamstvima i racionalnoj uporabi lijekova i medicinskih proizvoda.

Ovom Kraljevskom uredbom ne uvode se niti uspostavljaju dodatni postupci ili drugi postupci osim onih predviđenih Zakonom 39/2015 od 1. listopada. Međutim, posebnosti specifičnog postupka zadržavaju se zbog pitanja koja se odnose na rokove i izvješća koja treba pribaviti, a koja su već prisutna u postupcima uređenima prethodnim propisima.

Isto tako, tijekom postupka izrade standarda promiče se aktivno sudjelovanje potencijalnih adresata standarda putem postupaka prethodnog javnog savjetovanja te javnog saslušanja i informiranja, uzimajući u obzir njihova očitovanja.

Ova Kraljevska uredba bila je predmet prethodnog izvješća Savjetodavnog odbora i cijelog Međuteritorijalnog vijeća nacionalnog zdravstvenog sustava. U postupku izrade tog standarda provedeno je, među ostalim, savjetovanje s autonomnim zajednicama, gradovima Ceutom i Melillom te pogođenim sektorima.

Na ovu se Kraljevsku uredbu primjenjivao i postupak pružanja informacija o tehničkim normama i propisima te propisima koji se odnose na informacijsko društvo, uređen Kraljevskom uredbom 1337/1999 od 31. srpnja kojim se uređuje prijenos informacija u području tehničkih normi i propisa te pravila o uslugama informacijskog društva, radi usklađivanja s Direktivom (EU) 2015/1535 Europskog parlamenta i Vijeća od 9. rujna 2015. o utvrđivanju postupka pružanja informacija u području tehničkih propisa i pravila o uslugama informacijskog društva.

U skladu s odredbama članka 149.1.16. španjolskog Ustava, ova Kraljevska uredba donosi se u skladu s isključivom nadležnošću države u području zakonodavstva o farmaceutskim proizvodima i na temelju odredbi pročišćenog teksta Zakona o jamstvima i racionalnoj uporabi lijekova i medicinskih proizvoda, odobrenog Kraljevskom zakonodavnom uredbom 1/2015 od 24. srpnja, osobito njegova poglavlja IV., o zdravstvenim jamstvima za standardne magistralne formule, i njegove druge završne odredbe, kojom se vlada ovlašćuje da u okviru svojih ovlasti odobrava propise i pravila za primjenu i razvoj navedenog zakona.

U skladu s tim, na prijedlog ministra zdravstva, uz prethodno odobrenje ministra digitalne transformacije i javne službe, u dogovoru s Državnim vijećem i nakon vijećanja Vijeća ministara, na sastanku dana XX XXXXXX 202X.

UTVRĐUJE SE SLJEDEĆE:

Članak 1. *Cilj i područje primjene.*

1. Ovom se Kraljevskom uredbom utvrđuju uvjeti za propisivanje, pripremu, izdavanje i uporabu određenih magistralnih formula za standardizirane pripravke od kanabisa. Isto tako, njome se uspostavlja Registar standardiziranih pripravaka od kanabisa koji se upotrebljavaju u izradi tih standardnih magistralnih formula kako bi se zajamčila njihova kvaliteta.

2. Odobreni industrijski proizvedeni lijekovi i lijekovi na bazi kanabisa koji se ispituju, koji su uređeni odgovarajućim posebnim propisima, nisu obuhvaćeni područjem primjene ove Kraljevske uredbe. Kanabinoidi dobiveni sintetičkim postupcima ili iz drugih izvora osim kanabisa također nisu obuhvaćeni područjem primjene ove Kraljevske uredbe.

Članak 2. Definicije.

Za potrebe ove Kraljevske uredbe primjenjuju se sljedeće definicije:

- a) Standardizirani pripravak od kanabisa: proizvod s definiranom količinom THC-a i/ili CBD-a, koji sadržava jedan ili više standardiziranih ekstrakata kanabisa, registriran od strane Španjolske agencije za lijekove i medicinske proizvode, za uporabu u pripremi standardne magistralne formule.
- b) Kanabinoidi: organski spojevi, koji pripadaju skupini terpenofenola, prisutni u kanabisu i odgovorni za njegove glavne farmakološke učinke.
- c) Delta-9-tetrahidrokanabinol (THC): kanabinoidni sastojak kanabisa, prisutan u promjenjivim količinama, glavna kemijska tvar odgovorna za njegove psihoaktivne učinke i koja ima pravni status psihotropne tvari, uvrštena u Popis II. Priloga 1. Kraljevske uredbe 2829/1977 od 6. listopada kojom se uređuju psihotropne lijekovite tvari i pripravci, kao i kontrola i inspekcija njegove proizvodnje, distribucije, propisivanja i izdavanja.
- d) Kanabidiol (CBD): kanabinoidna komponenta kanabisa, prisutna u različitim količinama, kemikalija odgovorna za različite farmakološke učinke.
- e) Standardna magistralna formula: standardna magistralna formula uključena u Nacionalni popis lijekova zbog njezine česte uporabe i korisnosti.

Članak 3. Uvjeti za kontrolu standardiziranih pripravaka od kanabisa.

Standardizirani pripravci od kanabisa sa sadržajem THC-a jednakim ili većim od 0,2 % masenog udjela smatrat će se psihotropnima i podlijezat će kontrolnim mjerama i ograničenjima koja proizlaze iz Konvencije o psihotropnim tvarima iz 1971., kako je predviđeno Kraljevskom uredbom 2829/1977 od 6. listopada o psihotropnim medicinskim tvarima i pripravcima, kao i kontroli i inspekciji njihove proizvodnje, distribucije, propisivanja i izdavanja.

Članak 4. Monografija Nacionalnog popisa lijekova standardnih magistralnih formula za pripravke od kanabisa.

1. Španjolska agencija za lijekove i medicinske proizvode objaviti će u Nacionalnom popisu lijekova odgovarajuću monografiju s kojom moraju biti usklađene određene magistralne formule za standardizirane pripravke od kanabisa.
2. Monografija sadržava i pravno priznate radnje i indikacije za te lijekove za potrebe utvrđene u članku 42. pročišćenog teksta Zakona o jamstvima i racionalnoj uporabi lijekova i medicinskih proizvoda, odobrenog Kraljevskom zakonodavnom uredbom 1/2015 od 24. srpnja.

Članak 5. *Obveze farmaceutskih laboratorija koji proizvode standardizirane pripravke od kanabisa.*

1. Farmaceutski laboratoriji koji proizvode standardizirane pripravke od kanabisa moraju provoditi sve postupke proizvodnje i/ili kontrole u skladu s pravilima Europske unije o dobroj proizvođačkoj praksi za lijekove.
2. Farmaceutski laboratoriji obvezni su osigurati da dobavljači ili proizvođači ishodišnih materijala koji se upotrebljavaju u proizvodnji standardiziranih pripravaka poštuju dobru proizvođačku praksu i dobru distribucijsku praksu. U tu svrhu provodi se redovita revizija dobavljača ili proizvođača. Dokumentiraju i lanac opskrbe za svaki ishodišni materijal koji je zakonitog podrijetla i koji je u skladu sa zakonodavstvom koje se primjenjuje na opojne i/ili psihotropne tvari, prema potrebi.
3. Farmaceutski laboratoriji koji proizvode standardizirane pripravke od kanabisa smiju takve pripravke isporučivati samo zakonski osnovanim bolničkim ljekarnama ili za izvoz.
4. Ako se ti pripravci smatraju psihotropnima zbog sadržaja THC-a, u skladu s člankom 3., proizvodni farmaceutski laboratoriji moraju imati odgovarajuće odobrenje, u skladu s odredbama Kraljevske uredbe 2829/1977 od 6. listopada.
5. Isto tako, ako su ti proizvođači nabavili psihotropne pripravke od opojnih tvari (kanabis), moraju imati odgovarajuće odobrenje u skladu s odredbama Zakona 17/1967 od 8. travnja.

Članak 6. *Registar standardiziranih pripravaka od kanabisa.*

1. Standardizirani pripravci od kanabisa koji se upotrebljavaju u pripremi standardnih magistralnih formula moraju biti upisani u Registar standardiziranih pripravaka od kanabisa, pod odgovornošću i upravom Španjolske agencije za lijekove i medicinske proizvode, koji će biti javno dostupan.
2. Da bi bili upisani u registar, farmaceutski laboratoriji odgovorni za proizvodnju i stavljanje u promet navedenih pripravaka moraju podnijeti odgovarajući zahtjev španjolskoj Agenciji za lijekove i medicinske proizvode, zajedno s informacijama o pripravcima uključenima u Prilog. Ti laboratoriji moraju biti osnovani u Europskoj uniji.
3. Najdulje razdoblje za obavješćivanje o odluci o postupku je šest mjeseci od dana nakon datuma podnošenja valjanog zahtjeva. U protivnom se smatra da je zahtjev odbijen i mogu se podnijeti sve odgovarajuće žalbe.
4. Ako zahtjev ne ispunjava uvjete, predmetni podnositelj zahtjeva dužan je u roku od deset dana ispraviti pogreške ili dostaviti potrebne dokumente, pri čemu ga se obavješćuje da se, ako to ne učini, smatra da je povukao svoj zahtjev nakon donošenja odluke.

Zahtjev za registraciju odbija se ako su podaci i informacije sadržani u dokumentaciji zahtjeva za odobrenje netočni ili nisu u skladu s relevantnim provedbenim zakonodavstvom.

5. Španjolska agencija za lijekove i medicinske proizvode obavješćuje se o svakoj izmjeni uvjeta za registraciju te se primjenjuju opća načela utvrđena u Uredbi Komisije (EZ)

br. 1234/2008 od 24. studenoga 2008. o razmatranju izmjena uvjeta odobrenja za stavljanje u promet lijekova za humanu primjenu i veterinarsko-medicinskih proizvoda. Na temelju njezina opsega i učinka na kvalitetu pripravka može biti potrebna ponovna registracija kako je navedeno u stavku 2. ovog članka.

6. Zahtjev za registraciju standardiziranih pripravaka od kanabisa podliježe naknadi utvrđenoj u rubrici 1.2. skupine I.: lijekovi za humanu primjenu, članka 123. pročišćenog teksta Zakona o jamstvima i racionalnoj uporabi lijekova i medicinskih proizvoda.

Članak 7. *Propisivanje određenih magistralnih formula za standardizirane pripravke od kanabisa.*

1. Određene magistralne formule za standardizirane pripravke od kanabisa upotrebljavaju se za indikacije navedene u odgovarajućoj monografiji Nacionalnog popisa lijekova u slučajevima kada industrijski proizvedeni lijekovi nisu odobreni i stavljeni na tržište ili kada oni ne omogućuju zadovoljavajuće liječenje određenog pacijenta.
2. Recept je ograničen na liječnike specijaliste, u okviru bolničke skrbi, koji liječe pacijente s indikacijama detaljno opisanima u odgovarajućoj monografiji Nacionalnog popisa lijekova, kada lijekovi koji su odobreni i stavljeni u promet ne postižu zadovoljavajuću kontrolu simptoma, u slučajevima opisanima u stavku 1. ovog članka.
3. Opravdanje za liječenje standardnim magistralnim formulama pripravaka od kanabisa u odnosu na druga liječenja koja je pacijent primio dokumentira se u medicinskoj dokumentaciji. Pacijenta treba obavijestiti i o dostupnim kliničkim dokazima, očekivanim koristima i mogućim rizicima. Sve to u skladu s Temeljnim zakonom 41/2002 od 14. studenoga kojim se regulira autonomija pacijenta te prava i obveze u pogledu informacija i kliničke dokumentacije.
4. Liječnik koji propisuje lijek mora periodično procjenjivati terapijsku korisnost i sigurnost propisane standardne magistralne formule te razmotriti prekid liječenja ako se ne postigne dovoljna klinička korist ili ako je omjer koristi i rizika nepovoljan.

Članak 8. *Proizvodnja određenih magistralnih formula za standardizirane pripravke od kanabisa u bolničkim ljekarnama.*

1. Proizvodnja standardnih magistralnih formula bit će ograničena na zakonski uspostavljene bolničke ljekarne, koje imaju potrebna sredstva za njihovu pripremu u skladu sa zahtjevima utvrđenima u Nacionalnom popisu lijekova i u regulatorno utvrđenim standardima za pravilnu pripremu i kontrolu kvalitete.
2. Standardizirani pripravci koji se smatraju psihotropnima, zbog sadržaja THC-a, kao i standardne magistralne formule koje se proizvode s njima, bit će uređeni njihovim posebnim propisima.

Članak 9. *Uvjeti za farmakoterapijsko izdavanje i praćenje.*

1. Doziranje će provoditi bolničke ljekarne, koje će pružiti farmaceutsku skrb i, u suradnji s medicinskim timom, provesti sveobuhvatno praćenje pacijenta.
2. Potreba za nastavkom liječenja periodično se procjenjuje na temelju postignute kliničke koristi i pojave nuspojava, u skladu s člankom 7. stavkom 4.
3. Kada dođe do kliničke situacije ovisnosti, ranjivosti, rizika ili fizičke udaljenosti pacijenta od centara iz stavka 1. ovog članka, nadležna tijela autonomnih zajednica mogu utvrditi mjere za izdavanje na daljinu predviđene u članku 3. stavku 8. pročišćenog teksta Zakona o jamstvima i racionalnoj uporabi lijekova i medicinskih proizvoda, odobrenog Kraljevskom zakonodavnom uredbom 1/2015 od 24. srpnja.

Članak 10. Farmakovigilancija.

Zdravstveni djelatnici obvezni su prijaviti sumnje na nuspojave određenih magistralnih formula za standardizirane pripravke od kanabisa Autonomnom centru za farmakovigilanciju koji odgovara njihovom području skrbi, pri čemu je ta obavijest neobvezna za korisnike.

Prva dodatna odredba. Uspostava Registra standardiziranih pripravaka od kanabisa.

U skladu s odredbama članka 6. uspostavlja se Registar standardiziranih pripravaka od kanabisa za pripremu magistralnih formula koje je utvrdila Španjolska agencija za lijekove i medicinske proizvode.

Druga dodatna odredba. Učinci objave monografija određenih magistralnih formula kanabisa.

Najkasnije tri mjeseca nakon stupanja na snagu ove Kraljevske uredbe objavljuju se monografije određenih magistralnih formula s kojima formule moraju biti u skladu.

Treća dodatna odredba. Proizvodnja i izdavanje određenih magistralnih formula za pripravke od kanabisa u ljekarnama.

Priprema i izdavanje određenih magistralnih formula za standardizirane pripravke od kanabisa putem ljekarni mogu podlijegati posebnom propisu, ne dovodeći u pitanje njihovo iznimno sudjelovanje kao vanjskih izvršitelja obrade za bolničke ljekarne, u skladu s odredbama članka 66. pročišćenog teksta Zakona o jamstvima i racionalnoj uporabi lijekova i medicinskih proizvoda, odobrenog Kraljevskom zakonodavnom uredbom 1/2015 od 24. srpnja.

Prva završna odredba. Dodjela nadležnosti.

Ova Kraljevska uredba donesena je na temelju članka 149.1.16. španjolskog Ustava, kojim se državi dodjeljuje isključiva nadležnost u području zakonodavstva o farmaceutskim proizvodima.

Druga završna odredba. Zakonodavni razvoj.

Voditelj Ministarstva zdravstva ovlašten je donijeti sve potrebne odredbe za provedbu i razvoj ove Kraljevske uredbe, posebno odredbe za razvoj Registra standardiziranih pripravaka od kanabisa iz članka 6. te ažurirati njegov prilog u skladu s napretkom znanstvenih i tehničkih spoznaja, u skladu sa smjernicama i uputama Europske unije.

Treća završna odredba. Stupanje na snagu.

Ova Kraljevska uredba stupa na snagu sljedećeg dana od dana objave u Službenom listu.

PRILOG

Informacije koje treba poslati španjolskoj Agenciji za lijekove i medicinske proizvode za registraciju standardiziranih pripravaka od kanabisa

Podaci i dokumenti koji se prilažu zahtjevu za registraciju na temelju članka 6. podnose se u skladu sa zahtjevima utvrđenima u ovom Prilogu.

Pri sastavljanju dokumentacije zahtjeva za registraciju podnositelji također uzimaju u obzir opća poglavlja i monografije Europske farmakopeje koji se na njih primjenjuju, kao i posebne smjernice za biljne tvari i pripravke koje je objavila Europska agencija za lijekove.

Za potrebe ovog Priloga španjolski izraz „ekstrakt” smatra se istovrijednim engleskom izrazu „ekstrakti biljnih lijekova” kako je definirano u Europskoj farmakopeji.

Modul 1: Administrativne informacije

1.1. Obrazac za registraciju mora sadržavati:

- Identifikaciju standardiziranog pripravka od kanabisa prema njegovu nazivu, nazivu biljne tvari (prema Europskoj farmakopeji) i definiciji ekstrakta (uključujući fizičko stanje i ekstrakcijska otapala); za standardizirane ekstrakte navodi se sadržaj THC-a i/ili CBD-a i pomoćnih tvari, ako postoje; istovrijedna količina pravog biljnog pripravka također se navodi kao raspon, ako je primjenjivo).
- Naziv i adresu podnositelja zahtjeva, naziv i adresu dobavljača biljne tvari, kao i naziv i adresu proizvođača te mjesta na kojima se provode različite faze proizvodnje standardiziranih ekstrakata i standardiziranog pripravka od kanabisa te njihova kontrola.

1.2. Zahtjevu se prilaže odobrenje za proizvodnju i uvoz proizvođača standardiziranog pripravka od kanabisa. Prilaže se i najnoviji certifikat o dobroj proizvođačkoj praksi (DPP) ili drugi dokaz sukladnosti s DPP-om (referentni broj u EudraGDMP bazi podataka).

1.3. Navodi se predloženi tekst za naljepnicu za primarnu ambalažu koji se isporučuje bolničkim ljekarnama. Označivanje takve ambalaže mora sadržavati barem sljedeće informacije:

- Naziv standardiziranog pripravka od kanabisa te naziv biljne tvari (prema Europskoj farmakopeji) i definiciju ekstrakta (uključujući fizikalno stanje i ekstrakcijska otapala); za standardizirane ekstrakte navodi se sadržaj THC-a i/ili CBD-a i pomoćne tvari, ako postoje; istovrijedna količina pravog biljnog pripravka također se navodi kao raspon, ako je primjenjivo).
- Za pomoćne tvari koje imaju prepoznato djelovanje ili učinak i koje podliježu obveznom izvješćivanju, u skladu s primjenjivim smjernicama Europske komisije, navodi se količina prisutna u standardiziranom pripravku od kanabisa.
- Datum isteka valjanosti.
- Uvjeti pohranjivanja.

Modul 2: Kemijske i farmaceutske informacije

2.1. Standardizirani ekstrakt kanabisa

2.1.1. Općeniti podaci:

- *Biljna tvar*: mora biti u skladu s odredbama monografije Europske farmakopeje *Cannabis flos* (3028). Navodi se kemotip.
- *Ekstrakt*: Za nomenklaturu ekstrakta navodi se binomni znanstveni naziv biljke (*Cannabis sativa* L.), kao i njegov kemotip, upotrijebljeni dijelovi biljke, definicija ekstrakta, omjer biljne tvari i ekstrakta, ekstrakcijska otapala.
Navodi se fizički oblik.
Navodi se sadržaj sastojaka s poznatim terapijskim djelovanjem (THC i CBD) i drugih sastojaka. Ako je primjenjivo, navode se upotrijebljene pomoćne tvari.

2.1.2. Proizvodnja:

2.1.2.1. Proizvođači:

- *Biljna tvar*: Navodi se ime, adresa i odgovornost svakog dobavljača, uključujući izvođače i svako predloženo mjesto ili pogon za proizvodnju/prikupljanje i kontrolu biljne tvari. Mora se potvrditi da je biljna tvar u skladu s dobrom poljoprivrednom i sakupljačkom praksom za ishodišne materijale biljnog podrijetla.
- *Ekstrakt*: Navodi se ime, adresa i odgovornost svakog proizvođača, uključujući izvođače, te svako predloženo mjesto proizvodnje ili ugradnje za proizvodnju i ispitivanje ekstrakta.

2.1.2.2. Opis proizvodnog postupka i kontrola postupka:

- *Biljna tvar*: Za svakog proizvođača dostavljaju se informacije kojima se na odgovarajući način opisuje proizvodnja i berba bilja, uključujući njihovo zemljopisno podrijetlo i uvjete uzgoja, postupke obrade prije i nakon berbe, uvjete sušenja i skladištenja te veličinu partije.
- *Ekstrakt*: Prikazuje se detaljan opis svake faze postupka proizvodnje, uključujući dijagram toka. Navodi se kako je ekstrakt standardiziran na deklarirani sadržaj THC-a/CBD-a i, ako se pomoćne tvari upotrebljavaju za standardizaciju ekstrakta, količina koja se može dodati. Navodi se veličina serije.

2.1.2.3. Kontrola ishodišnih materijala:

- *Biljna tvar*: Nije primjenjivo.
- *Ekstrakt*: Dostavlja se popis svih materijala upotrijebljenih u proizvodnji ekstrakta (biljne tvari, otapala i reagensi, kao i pomoćne tvari, ako se upotrebljavaju), u kojem se navodi faza postupka u kojoj se svaki od njih upotrebljava. Navode se i informacije o kvaliteti i kontroli tih materijala koje moraju biti u skladu sa zahtjevima utvrđenima u monografijama Europske farmakopeje koje se na njih primjenjuju.

2.1.2.4. Kontrola ključnih faza i međufaza

- *Biljna tvar*: Nije primjenjivo.
- *Ekstrakt*: Bit će predstavljene informacije o ključnim fazama. Navode se informacije o kvaliteti i kontroli međufaza postupka, ako postoje.

2.1.2.5. Validacija i/ili ocjenjivanje postupka proizvodnje.

- *Biljna tvar*: Nije primjenjivo.
- *Ekstrakt*: Moraju se dostaviti podaci o validaciji postupka proizvodnje.

2.1.2.6. Razvoj postupka proizvodnje. Dostavit će se kratak sažetak.

2.1.3. Opis:

2.1.3.1. Strukturna razjašnjenja i druge značajke:

- *Biljna tvar*: dostavljaju se informacije o botaničkoj, makroskopskoj, mikroskopskoj i fitokemijskoj karakterizaciji.
- *Ekstrakt*: dostavljaju se informacije o fitokemijskoj i fizikalno-kemijskoj karakterizaciji.

2.1.3.2. Nečistoće:

- *Biljna tvar*: navode se potencijalni kontaminanti/nečistoće koji proizlaze iz uzgoja biljne tvari i postupaka obrade nakon berbe (ostaci pesticida i fumiganata, toksični metali, aflatoksini itd.) te se opisuje njihovo podrijetlo.
- *Ekstrakt*: potrebno je navesti potencijalne kontaminante/nečistoće ekstrakta i opisati njihovo podrijetlo.

2.1.4. Kontrola djelatne tvari:

2.1.4.1. Specifikacije.

- *Biljna tvar*: Navode se detaljne informacije o specifikacijama korištenim za kontrolu biljne tvari koje moraju biti u skladu s odredbama monografije Europske farmakopeje *Cannabis flos* (3028), kao i s monografijom opće primjene (*Biljni lijekovi*, 1433).
- *Ekstrakt*: Navode se detaljne informacije o specifikacijama korištenima za kontrolu ekstrakta. Te se specifikacije utvrđuju u skladu s europskim smjernicama za primjenu ili posebnom monografijom Europske farmakopeje, ako postoji.

2.1.4.2. Analitički postupci. Analitički postupci koji se koriste za kontrolu biljne tvari i ekstrakta moraju biti opisani u dovoljnoj mjeri da se mogu reproducirati u ispitivanjima koja se provode na zahtjev nadležnog tijela. U slučaju postupaka ispitivanja uključenih u Europsku farmakopeju, taj se opis može zamijeniti odgovarajućim upućivanjem na monografije i opća poglavlja.

2.1.4.3. Validacija analitičkih postupaka. Prema potrebi dostavljaju se rezultati validacije analitičkih postupaka koji se primjenjuju za kontrolu biljne tvari i ekstrakta.

2.1.4.4. Analiza serije: Za biljnu tvar i ekstrakt dostavljaju se rezultati analiza reprezentativnih serija.

2.1.4.5. Obrazloženje specifikacija. Specifikacije biljne tvari, gdje je primjenjivo, i specifikacije ekstrakta moraju biti opravdane.

2.1.5. Norme ili referentni materijali: Norme i referentni materijali koji se upotrebljavaju za kontrolu biljne tvari i ekstrakta detaljno se identificiraju i opisuju. Ako su dostupne, primjenjuju se referentne norme Europske farmakopeje.

2.1.6. Spremnik i sustav zatvaranja: Za biljnu tvar i ekstrakt potrebno je dostaviti opis spremnika i sustava zatvaranja te njihove specifikacije. Moraju biti u skladu s europskim zakonodavstvom o plastičnim materijalima i predmetima koji dolaze u dodir s hranom ili s općim poglavljima Europske farmakopeje koja se na njih primjenjuju.

2.1.7. Stabilnost: Navode se informacije o provedenim studijama stabilnosti i njihovi zaključci (razdoblje ponovnog ispitivanja ili rok valjanosti i uvjeti čuvanja). U nedostatku takvih studija i, prema tome, ako za biljnu tvar i/ili ekstrakt nije utvrđeno razdoblje ponovnog ispitivanja ili rok valjanosti, oni moraju biti u skladu sa specifikacijama neposredno prije uporabe.

2.2. Standardizirani pripravak od kanabisa

Ako standardizirani pripravak od kanabisa sadržava više od jednog standardiziranog ekstrakta, prethodno navedene informacije navode se za svaki od njih.

Ako postupak proizvodnje standardiziranog pripravka od kanabisa uključuje miješanje različitih standardiziranih ekstrakata i/ili njihovih razrjeđenja, navode se i sljedeće informacije:

2.2.1. Opis i sastav smjese standardiziranih ekstrakata i/ili njihovih razrjeđenja.

2.2.2. Proizvodnja mješavine standardiziranih ekstrakata i/ili njihovih razrjeđenja:

- Proizvođači uključeni u postupak.
- Formula serije: Navodi se detaljna formula serije predložene veličine.
- Opis postupka proizvodnje i kontrole postupka.

2.2.3. Kontrola pomoćnih tvari: Prema potrebi treba dostaviti informacije o kvaliteti i kontroli.

2.2.4. Kontrola smjese standardiziranih ekstrakata i/ili njihovih razrjeđenja:

2.2.4.1. Specifikacije: Navode se detaljne informacije o specifikacijama korištenima za njihovu kontrolu.

2.2.4.2. Analitički postupci: Analitički postupci koji se koriste za kontrolu moraju biti dovoljno detaljno opisani kako bi se mogli reproducirati u ispitivanjima koja se provode na zahtjev nadležnog tijela. U slučaju postupaka ispitivanja uključenih u Europsku farmakopeju, taj se opis može zamijeniti odgovarajućim upućivanjem na monografije i opća poglavlja.

2.2.4.3. Validacija analitičkih postupaka: Moraju se dostaviti rezultati validacije analitičkih postupaka korištenih za njihovu kontrolu.

2.2.4.4. Analiza serije: Dostavljaju se rezultati analiza reprezentativnih serija.

2.2.4.5. Obrazloženje specifikacija: Predložene specifikacije moraju biti opravdane.

2.2.5. Norme ili referentni materijali: Norme i referentni materijali upotrijebljeni u njihovoj kontroli moraju se detaljno utvrditi i opisati ako se ne podudaraju s onima upotrijebljenima za kontrolu ekstrakta.

2.2.6. Ambalažni materijali: Navode se opis spremnika i sustava zatvaranja te njegove specifikacije. Moraju biti u skladu s europskim zakonodavstvom o plastičnim materijalima i predmetima koji dolaze u dodir s hranom ili s općim poglavljima Europske farmakopeje koja se na njih primjenjuju.

2.2.7. Stabilnost: Navode se informacije o provedenim studijama i njihovim zaključcima (razdoblje valjanosti i uvjeti čuvanja).