

Decreto real que estabelece as condições para a preparação e dispensa de fórmulas magistrais especificadas para preparações normalizadas de canábis.

I

A canábis é considerada um estupefaciente ao abrigo dos tratados internacionais de controlo assinados pela Espanha e pelos restantes Estados-Membros da União Europeia, uma vez que está incluída na lista I do anexo da Convenção Única sobre os Estupefacientes de 1961. Tal implica que o seu fabrico, exportação, importação, distribuição, comércio, utilização e posse devem limitar-se a fins médicos e científicos.

A canábis contém uma grande variedade de componentes, incluindo, pela sua conhecida atividade farmacológica, o tetrahidrocanabinol (THC), que é o principal componente psicoativo, e o canabidiol (CBD), que se considera não ter efeito psicotrópico.

Evidências científicas têm mostrado diferentes graus de benefício da canábis, e seus extratos, em algumas indicações terapêuticas. Atualmente, as indicações para as quais há mais evidências e consenso na comunidade científica são espasticidade devido à esclerose múltipla, formas graves de epilepsia refratária, náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia e dor crónica refratária. Para as três primeiras indicações, foram autorizados medicamentos fabricados industrialmente que contêm extratos de canábis com os ingredientes ativos THC e/ou CBD ou canabinoides sintéticos. Estes medicamentos foram autorizados de acordo com os procedimentos habituais aplicáveis aos medicamentos fabricados industrialmente, após uma avaliação completa dos estudos que comprovam a sua qualidade, segurança e eficácia em determinadas indicações terapêuticas, incluindo os ensaios clínicos obrigatórios. A autorização destes medicamentos pelas autoridades nacionais europeias, pela Comissão Europeia ou por entidades reguladoras com requisitos equivalentes assegura uma relação benefício-risco favorável para as indicações e condições de utilização incluídas no folheto informativo do medicamento. Para a indicação de dor crónica refratária, não existem medicamentos autorizados em Espanha à base de canábis. Embora esteja disponível uma vasta gama de medicamentos e estratégias terapêuticas para tratar todos os tipos de dor, por vezes não se consegue um controlo suficiente da dor para os doentes. Nos casos em que os tratamentos autorizados não são suficientemente eficazes, a utilização de fórmulas magistrais normalizadas para extratos normalizados de canábis pode ser uma opção a considerar.

A pedido da Comissão da Saúde e dos Consumidores do Congresso dos Deputados, na sua sessão de 13 de maio de 2021, e a fim de analisar as experiências de regulamentação da canábis para uso medicinal, foi criada uma subcomissão, cujas conclusões indicam que as preparações derivadas da canábis podem ser úteis como opção terapêutica para alguns doentes. Por conseguinte, as recomendações da subcomissão incluíam o apelo à adoção das medidas necessárias para permitir a disponibilidade de preparações normalizadas de canábis para dar resposta a determinados doentes, para os quais estes medicamentos podem implicar uma melhoria após os tratamentos autorizados não terem sido eficazes. Reconheceram igualmente que a existência de preparações normalizadas com uma composição definida constitui uma vantagem em termos de dosagem, estabilidade e manuseamento, em comparação com outros tipos possíveis de consumo de canábis.

A utilização de fórmulas magistrais especificadas para preparações normalizadas de canábis, registadas na Agência Espanhola de Medicamentos e Dispositivos Médicos, garante a qualidade destas fórmulas, a sua reprodutibilidade e homogeneidade, permitindo uma

dosagem e utilização mais previsíveis. Estas fórmulas são preparadas após a emissão de uma receita médica e, sob a direção de um profissional farmacêutico, por dispensários hospitalares, em conformidade com as Regras de Preparação Correta aplicáveis.

O Formulário Nacional contém as fórmulas magistrais normalizadas. A inclusão de uma monografia no Formulário Nacional aborda a necessidade de normalizar o desenvolvimento destes medicamentos e estabelecer uma série de utilizações e indicações em que as fórmulas magistrais especificadas para as preparações normalizadas de canábis possam ser uma alternativa no caso de as opções terapêuticas falharem.

A fim de garantir a sua qualidade, o presente decreto real estabelece as condições de prescrição, preparação, dispensa e utilização de fórmulas magistrais especificadas para preparações normalizadas de canábis, bem como um registo das preparações normalizadas de canábis utilizadas na preparação dessas fórmulas magistrais.

II

Este decreto real está estruturado em dez artigos, duas disposições adicionais, três disposições finais e um anexo.

Os artigos 1.º e 2.º estabelecem o objetivo do decreto, as condições para a prescrição, preparação e dispensa de preparações normalizadas de canábis e a criação de um registo para essas preparações. É igualmente elaborada uma lista das definições utilizadas no presente decreto.

O artigo 3.º regula as condições de inspeção aplicáveis às preparações abrangidas pelo presente decreto.

O artigo 4.º diz respeito à necessidade e à regulamentação aplicável à publicação no Formulário Nacional da monografia correspondente das fórmulas magistrais especificadas para as preparações normalizadas de canábis.

Os artigos 5.º e 6.º estabelecem as obrigações dos laboratórios farmacêuticos que fabricam preparações normalizadas de canábis, no que diz respeito ao cumprimento das regras em matéria de boas práticas de fabrico e de boas práticas de distribuição, bem como a obrigação de os laboratórios farmacêuticos solicitarem à Agência Espanhola de Medicamentos e Dispositivos Médicos a inscrição no registo de preparações normalizadas de canábis.

Os artigos 7.º, 8.º e 9.º estabelecem as condições para a prescrição por médicos especialistas e a sua obrigação de justificar o tratamento com fórmulas magistrais especificadas para preparações normalizadas de canábis através da documentação exigida, bem como as condições para a preparação por dispensários hospitalares legalmente estabelecidos, de acordo com os requisitos do Formulário Nacional. O decreto abrange igualmente as condições de dispensa e de acompanhamento farmacoterapêutico pelos dispensários hospitalares e pela equipa médica.

Por último, o artigo 10.º estabelece a necessidade de os profissionais de saúde notificarem as suspeitas de reações adversas às fórmulas magistrais padrão ao Centro Autónomo de Monitorização da Segurança dos Medicamentos correspondente.

O presente decreto real está em conformidade com os princípios da boa regulamentação a que se refere o artigo 129.º da Lei n.º 39/2015, de 1 de outubro, relativa ao procedimento administrativo comum para a administração pública, nomeadamente os princípios da necessidade, da eficácia, da proporcionalidade, da segurança jurídica, da transparência e da eficiência.

Cumpra os princípios da necessidade e da eficácia, uma vez que se justifica pelas razões de interesse geral descritas nos pontos anteriores, e é o instrumento mais adequado para assegurar a consecução dos objetivos propostos.

No que diz respeito ao respeito do princípio da proporcionalidade, esta regra contém a regulamentação necessária para satisfazer as necessidades identificadas, de modo que, para alcançar os objetivos fixados, não existam outras medidas menos restritivas de direitos ou que imponham menos obrigações aos destinatários. Da mesma forma, as possíveis limitações de direitos cumprem as disposições da Lei 14/1986, de 25 de abril, e o texto consolidado da Lei de Garantias e Uso Racional de Medicamentos e Dispositivos Médicos.

O presente decreto real não introduz nem estabelece procedimentos adicionais ou diferentes dos previstos na Lei n.º 39/2015, de 1 de outubro. No entanto, as especialidades do procedimento específico mantêm-se devido à matéria, relativa aos prazos e relatórios a obter, já presente nos procedimentos regidos pela legislação anterior.

Do mesmo modo, durante o processo de elaboração, foi promovida a participação ativa dos potenciais destinatários da norma através dos procedimentos de consulta pública prévia e de audição e informação públicas, tendo em conta as suas observações.

Este decreto real foi objeto de um relatório prévio do Comité Consultivo e de todo o Conselho Interterritorial do Sistema Nacional de Saúde. No processo de elaboração desta norma, foram consultadas as Comunidades Autónomas, as cidades de Ceuta e Melilha e os setores afetados, entre outros.

O presente decreto real foi também sujeito ao procedimento de informação no domínio das normas e regulamentações técnicas e sobre regulamentos relativos à sociedade da informação, regulado pelo Decreto Real 1337/1999, de 31 de julho, que regula a transmissão de informações no domínio das normas e regulamentações técnicas e das regras relativas aos serviços da sociedade da informação, a fim de cumprir a Diretiva (UE) 2015/1535 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 9 de setembro de 2015, relativa a um procedimento de informação no domínio das regulamentações técnicas e das regras relativas aos serviços da sociedade da informação.

Em conformidade com o disposto no artigo 149.1.16 da Constituição espanhola, o presente decreto real é emitido em conformidade com a competência exclusiva do Estado em matéria de legislação sobre produtos farmacêuticos, e por força das disposições do texto consolidado da Lei relativa às garantias e à utilização racional dos medicamentos e dispositivos médicos, aprovada pelo Decreto Real Legislativo 1/2015, de 24 de julho, nomeadamente o seu capítulo IV, relativo às garantias sanitárias para fórmulas magistrais normalizadas, e a sua segunda disposição final, que autoriza o Governo, no âmbito das suas competências, a aprovar regulamentos e regras para a aplicação e o desenvolvimento da referida lei.

Por conseguinte, sob proposta da ministra da Saúde, com a aprovação prévia do ministro da Transformação Digital e da Função Pública, em acordo com o Conselho de Estado, e após deliberação do Conselho de Ministros, na sua reunião de XX de XXXXXXX de 202X

É DECRETADO O SEGUINTE:

Artigo 1.º *Objetivo e âmbito de aplicação.*

1. Este decreto real estabelece as condições para a prescrição, preparação, dispensa e utilização de fórmulas magistrais especificadas para preparações normalizadas de canábis. De igual modo, estabelece um registo das preparações normalizadas de canábis utilizadas na elaboração destas fórmulas magistrais normalizadas, a fim de garantir a sua qualidade.
2. Os medicamentos autorizados fabricados industrialmente e os medicamentos à base de canábis sob investigação, que são regidos pelos respetivos regulamentos específicos, não são abrangidos pelo âmbito de aplicação do presente decreto real. Os canabinoides obtidos por processos sintéticos, ou provenientes de outras fontes que não a canábis, também não são abrangidos pelo âmbito de aplicação do presente decreto real.

Artigo 2.º *Definições.*

Para efeitos do presente decreto real, são aplicáveis as seguintes definições:

- a) Preparação normalizada de canábis: um produto com uma quantidade definida de THC e/ou CBD, contendo um ou mais extratos normalizados de canábis, registado pela Agência Espanhola de Medicamentos e Dispositivos Médicos, para utilização na preparação de uma fórmula magistral padrão;
- b) Canabinoides: compostos orgânicos, pertencentes ao grupo dos terpenofenóis, presentes na canábis e responsáveis pelos seus principais efeitos farmacológicos;
- c) Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC): componente canabinoide da canábis, presente em quantidades variáveis, principal substância química responsável pelos seus efeitos psicoativos e que tem o estatuto jurídico de substância psicotrópica, incluída no anexo 1, lista II, do Decreto Real 2829/1977, de 6 de outubro, que regula as substâncias e preparações psicotrópicas, bem como o controlo e inspeção do seu fabrico, distribuição, prescrição e dispensa;
- d) Canabidiol (CBD): componente canabinoide da canábis, presente em quantidades variáveis, um produto químico responsável por vários efeitos farmacológicos;
- e) Fórmula magistral normalizada: a fórmula magistral normalizada incluída no Formulário Nacional, devido à sua frequente utilização e utilidade.

Artigo 3.º *Condições para o controlo de preparações normalizadas de canábis.*

As preparações normalizadas de canábis com um teor ponderal de THC igual ou superior a 0,2 % serão consideradas psicotrópicas e estarão sujeitas às medidas de controlo e restrições decorrentes da Convenção sobre as Substâncias Psicotrópicas de 1971, previstas no Decreto Real 2829/1977, de 6 de outubro, que regula as substâncias e preparações psicotrópicas, bem como ao controlo e inspeção do seu fabrico, distribuição, prescrição e dispensa.

Artigo 4.º *Monografia do Formulário Nacional de fórmulas magistrais normalizadas para preparações de canábis.*

1. A Agência Espanhola de Medicamentos e Dispositivos Médicos publicará no Formulário Nacional a monografia correspondente à qual devem obedecer as fórmulas magistrais especificadas das preparações normalizadas de canábis.
2. A monografia deve igualmente conter a ação legalmente reconhecida e as indicações relativas a estes medicamentos para os efeitos previstos no artigo 42.º do texto consolidado da Lei relativa às garantias e à utilização racional dos medicamentos e dos dispositivos médicos, aprovado pelo Decreto Real Legislativo 1/2015, de 24 de julho.

Artigo 5.º *Obrigações dos laboratórios farmacêuticos que fabricam preparações normalizadas de canábis.*

1. Os laboratórios farmacêuticos que fabricam preparações normalizadas de canábis devem efetuar todas as operações de fabrico e/ou controlo em conformidade com as regras da União Europeia em matéria de boas práticas de fabrico de medicamentos.
2. Os laboratórios farmacêuticos são obrigados a assegurar o cumprimento das boas práticas de fabrico e das boas práticas de distribuição pelos fornecedores ou fabricantes de matérias-primas utilizadas no fabrico de preparações normalizadas. Para o efeito, os fornecedores ou fabricantes devem ser objeto de auditorias periódicas. Devem também documentar a cadeia de abastecimento de cada matéria-prima, que deve ser de origem lícita e cumprir a legislação aplicável aos estupefacientes e/ou substâncias psicotrópicas, consoante o caso.
3. Os laboratórios farmacêuticos que produzem preparações normalizadas de canábis só podem fornecer essas preparações a dispensários hospitalares legalmente estabelecidos ou para exportação.
4. Se estas preparações forem consideradas psicotrópicas devido ao seu teor de THC, de acordo com o artigo 3.º, os laboratórios farmacêuticos fabricantes devem ter a autorização correspondente, de acordo com as disposições do Decreto Real 2829/1977, de 6 de outubro.
5. Da mesma forma, quando estes fabricantes tiverem obtido preparações psicotrópicas a partir de substâncias estupefacientes (canábis), devem ter a autorização correspondente, de acordo com as disposições da Lei 17/1967, de 8 de abril.

Artigo 6.º *Registo de preparações normalizadas de canábis.*

1. As preparações normalizadas de canábis utilizadas na preparação de fórmulas magistrais normalizadas devem ser inscritas no Registo de preparações normalizadas de canábis, sob a responsabilidade e a gestão da Agência Espanhola de Medicamentos e Dispositivos Médicos, que será público.
2. Para serem inscritos no registo, os laboratórios farmacêuticos responsáveis pelo fabrico e colocação no mercado das referidas preparações devem apresentar o pedido correspondente à Agência Espanhola dos Medicamentos e Dispositivos Médicos, acompanhado das informações sobre as preparações incluídas no anexo. Estes laboratórios devem estar estabelecidos na União Europeia.

3. O prazo máximo para a notificação da decisão do procedimento é de seis meses a contar do dia seguinte à data de apresentação de um pedido válido. Caso contrário, considera-se que o pedido foi indeferido, podendo ser interpostos os recursos adequados.
4. Se o pedido não satisfizer os requisitos, o requerente em causa deve, no prazo de dez dias, corrigir os erros ou apresentar os documentos exigidos, sendo informado de que, se não o fizer, se considera que retirou o seu pedido uma vez tomada a decisão.

O pedido de registo será rejeitado se os dados e informações contidos na documentação do pedido de autorização forem inexatos ou não estiverem em conformidade com a legislação de execução pertinente.

5. Qualquer alteração das condições de registo deve ser notificada à Agência Espanhola dos Medicamentos e Dispositivos Médicos, aplicando-se os princípios gerais estabelecidos no Regulamento (CE) n.º 1234/2008 da Comissão, de 24 de novembro de 2008, relativo à análise das alterações dos termos das autorizações de introdução no mercado de medicamentos para uso humano e medicamentos veterinários. Com base no seu âmbito de aplicação e no impacto na qualidade da preparação, pode exigir um novo registo, tal como referido no n.º 2 do presente artigo.
6. O pedido de registo de preparações normalizadas de canábis está sujeito à taxa estabelecida no ponto 1.2 do grupo I: medicamentos para uso humano, do artigo 123.º do texto consolidado da Lei relativa às garantias e à utilização racional dos medicamentos e dos dispositivos médicos.

Artigo 7.º *Prescrição de fórmulas magistrais especificadas para preparações normalizadas de canábis.*

1. As fórmulas magistrais especificadas para preparações normalizadas de canábis devem ser utilizadas para as indicações estabelecidas na monografia correspondente do Formulário Nacional, nos casos em que não existam medicamentos fabricados industrialmente autorizados e comercializados ou em que estes não permitam o tratamento satisfatório de um doente específico.
2. A prescrição está limitada a médicos especialistas, no âmbito dos cuidados hospitalares, que tratem doentes com as indicações detalhadas na monografia correspondente do Formulário Nacional, quando os medicamentos autorizados e comercializados não consigam um controlo satisfatório dos sintomas, nos casos descritos no n.º 1 do presente artigo.
3. A justificação do tratamento com fórmulas magistrais padrão de preparações de canábis, em relação a outros tratamentos recebidos pelo doente, deve ser documentada no registo médico. O doente deve também ser informado das provas clínicas disponíveis, dos benefícios esperados e dos possíveis riscos. Tudo isto de acordo com a Lei Básica 41/2002, de 14 de novembro, que regula a autonomia do paciente e os direitos e obrigações em matéria de informação e documentação clínica.
4. O médico prescriptor deve avaliar periodicamente a utilidade terapêutica e a segurança da fórmula magistral padrão prescrita e considerar a interrupção do tratamento se não for obtido um benefício clínico suficiente ou se a relação benefício-risco for desfavorável.

Artigo 8.º *Produção de fórmulas magistrais especificadas para preparações normalizadas de canábis por dispensários hospitalares.*

1. A produção das fórmulas magistrais padrão será limitada aos dispensários hospitalares legalmente estabelecidos, que disponham dos meios necessários para a sua preparação de acordo com os requisitos estabelecidos no Formulário Nacional e nas normas regulamentares estabelecidas para a correta preparação e controlo de qualidade.
2. As preparações normalizadas que são consideradas psicotrópicas, devido ao seu teor de THC, bem como as fórmulas magistrais normalizadas que são produzidas com elas, serão regidas pelos seus regulamentos específicos.

Artigo 9.º *Condições de dispensa e monitorização farmacoterapêuticas.*

1. A dispensa será realizada pelos dispensários hospitalares, que prestarão cuidados farmacêuticos e, em colaboração com a equipa médica, realizarão um acompanhamento abrangente do paciente.
2. A necessidade de continuação do tratamento deve ser avaliada periodicamente, com base no benefício clínico obtido e na ocorrência de reações adversas, em conformidade com o artigo 7.º, n.º 4.
3. Quando se verificar a situação clínica de dependência, vulnerabilidade, risco ou distância física do doente aos centros referidos no n.º 1 do presente artigo, os organismos ou autoridades competentes das Comunidades Autónomas podem estabelecer as medidas de dispensa à distância previstas no artigo 3.º, n.º 8, do texto consolidado da Lei relativa às garantias e à utilização racional dos medicamentos e dispositivos médicos, aprovada pelo Decreto Real Legislativo 1/2015, de 24 de julho.

Artigo 10.º *Farmacovigilância.*

Os profissionais de saúde são obrigados a notificar as suspeitas de reações adversas a fórmulas magistrais especificadas para preparações normalizadas de canábis ao Centro Autónomo de Farmacovigilância correspondente ao seu domínio de cuidados, sendo esta notificação facultativa para os utilizadores.

Primeira disposição adicional. *Criação do Registo de preparações normalizadas de canábis.*

Em conformidade com o disposto no artigo 6.º, é criado o registo de preparações normalizadas de canábis para a preparação de fórmulas magistrais especificadas pela Agência Espanhola de Medicamentos e Dispositivos Médicos.

Segunda disposição adicional. *Efeitos da publicação das monografias de fórmulas magistrais especificadas de canábis.*

O mais tardar três meses após a entrada em vigor do presente decreto real, serão publicadas as monografias das fórmulas magistrais especificadas a que as fórmulas devem obedecer.

Terceira disposição adicional. *Produção e distribuição de fórmulas magistrais especificadas para preparações de canábis por farmácias distribuidoras.*

A preparação e a distribuição de fórmulas magistrais especificadas para preparações normalizadas de canábis através de farmácias podem ser objeto de regulamentação específica, sem prejuízo da sua participação excecional como terceiros transformadores de dispensários hospitalares, nos termos do disposto no artigo 66.º do texto consolidado da Lei relativa às garantias e à utilização racional dos medicamentos e dispositivos médicos, aprovada pelo Decreto Real Legislativo 1/2015, de 24 de julho.

Primeira disposição final. *Atribuição de competências.*

Este decreto real é emitido nos termos do artigo 149.1.16 da Constituição espanhola, que confere ao Estado competência exclusiva em matéria de legislação sobre produtos farmacêuticos.

Segunda disposição final. *Desenvolvimento legislativo.*

O chefe do Ministério da Saúde está autorizado a tomar todas as disposições necessárias para a aplicação e o desenvolvimento do presente decreto real, nomeadamente as disposições relativas ao desenvolvimento do registo das preparações normalizadas de canábis referido no artigo 6.º bem como a atualizar o seu anexo em função da evolução dos conhecimentos científicos e técnicos, em conformidade com as orientações e diretrizes da União Europeia.

Terceira disposição final. *Entrada em vigor.*

O presente decreto real entra em vigor no dia seguinte ao da sua publicação no Jornal Oficial do Estado.

ANEXO

Informações a enviar à Agência Espanhola de Medicamentos e Dispositivos Médicos para o registo de preparações normalizadas de canábis

Os dados e documentos que devem acompanhar um pedido de registo nos termos do artigo 6.º devem ser apresentados em conformidade com os requisitos estabelecidos no presente anexo.

Ao compilar o dossiê do pedido de registo, os requerentes devem também ter em conta os capítulos gerais e as monografias da Farmacopeia Europeia que lhes são aplicáveis, bem como as orientações específicas para substâncias e preparações à base de plantas publicadas pela Agência Europeia de Medicamentos.

Para efeitos do presente anexo, o termo espanhol «extracto» é considerado equivalente ao termo inglês «herbal drug extracts», tal como definido na Farmacopeia Europeia.

Módulo 1: Informações administrativas

1.1. O formulário de registo deve incluir:

- Identificação da preparação normalizada de canábis pelo seu nome, nome da substância vegetal (de acordo com a Farmacopeia Europeia) e definição do(s) extrato(s) [incluindo o estado físico e o(s) solvente(s) de extração; no caso dos extratos normalizados, deve ser indicado o teor de THC e/ou CBD e de excipientes, se for caso disso; a quantidade equivalente de preparação genuína à base de plantas deve também ser indicada, sob a forma de intervalo, se aplicável].
- O nome e o endereço do requerente, o nome e o endereço dos fornecedores da substância vegetal, bem como o nome e o endereço dos fabricantes e dos locais onde são realizadas as várias fases de fabrico do(s) extrato(s) normalizado(s) e da preparação normalizada de canábis e o respetivo controlo.

1.2. O pedido deve ser acompanhado da autorização de fabrico e importação do(s) fabricante(s) da preparação normalizada de canábis. Deve também ser anexado o último certificado de boas práticas de fabrico (BPF) ou outra prova de conformidade com as BPF (número de referência na base de dados EudraGDMP).

1.3. Deve ser fornecido o texto proposto para o rótulo do acondicionamento primário a fornecer às farmácias hospitalares. A rotulagem dessas embalagens deve conter, pelo menos, as seguintes informações:

- Nome da preparação normalizada de canábis, bem como o nome da substância vegetal (de acordo com a Farmacopeia Europeia) e a definição do(s) extrato(s) [incluindo o estado físico e o(s) solvente(s) de extração; no caso dos extratos normalizados, devem ser indicados o teor de THC e/ou CBD e os excipientes, se os houver; a quantidade equivalente de preparação genuína à base de plantas deve também ser indicada, sob a forma de intervalo, se aplicável].
- Para os excipientes que tenham ação ou efeito reconhecido e que estejam sujeitos a comunicação obrigatória, em conformidade com as diretrizes aplicáveis da Comissão Europeia, deve ser indicada a quantidade presente na preparação normalizada de canábis.
- Prazo de validade.

- Condições de armazenamento.

Módulo 2: Informações químicas e farmacêuticas

2.1. Extrato normalizado de cânabís

2.1.1. Informações gerais:

- *Substância vegetal*: deve cumprir as disposições da monografia da Farmacopeia Europeia de *Cannabis flos* (3028). O quimiotipo deve ser indicado.
- *Excerto*: para a nomenclatura do extrato, deve ser incluído o nome científico binomial da planta (*Cannabis sativa* L.), bem como o seu quimiotipo, as partes da planta utilizadas, a definição do extrato, a relação entre a substância vegetal e o extrato, o(s) solvente(s) de extração.
Deve ser indicada a forma física.
Deve ser indicado o teor de componentes com atividade terapêutica conhecida (THC e CBD) e de outros componentes. Se for caso disso, devem ser indicados os excipientes utilizados.

2.1.2. Fabrico:

2.1.2.1. Fabricantes:

- *Substância vegetal*: devem ser indicados o nome, o endereço e a responsabilidade de cada fornecedor, incluindo os contratantes e cada local ou instalação propostos para a produção/recolha e o controlo da substância vegetal. Deve confirmar-se que a substância vegetal cumpre as boas práticas agrícolas e de recolha de matérias-primas de origem vegetal.
- *Excerto*: devem ser indicados o nome, o endereço e a responsabilidade de cada fabricante, incluindo os contratantes, e de cada local de fabrico ou instalação proposto para o fabrico e o ensaio do extrato.

2.1.2.2. Descrição do processo de fabrico e dos controlos do processo:

- *Substância vegetal*: para cada produtor, devem ser fornecidas informações que descrevam adequadamente a produção e a colheita dos vegetais, incluindo a sua origem geográfica e as condições de cultivo, os tratamentos pré e pós-colheita, as condições de secagem e armazenamento, bem como a dimensão do lote.
- *Excerto*: deve ser apresentada uma descrição pormenorizada de cada fase do processo de fabrico, incluindo um fluxograma. Deve indicar-se de que forma o extrato é normalizado em relação ao teor declarado de THC/CBD e, se forem utilizados excipientes para a normalização do extrato, a quantidade que pode ser adicionada. Deve ser indicado o tamanho do lote.

2.1.2.3. Controlo dos materiais de base:

- *Substância vegetal*: não aplicável.
- *Excerto*: deve ser fornecida uma lista de todas as matérias utilizadas no fabrico do extrato (substância vegetal, solventes e reagentes, bem como excipientes, se utilizados), identificando a fase do processo em que cada um deles é utilizado. Devem igualmente ser fornecidas informações sobre a qualidade e o controlo desses materiais, que devem cumprir os requisitos estabelecidos nas monografias da Farmacopeia Europeia que lhes são aplicáveis.

2.1.2.4. Controlo das etapas críticas e intermédias

- *Substância vegetal*: não aplicável.
- *Excerto*: serão apresentadas informações sobre as etapas críticas. Devem ser fornecidas informações sobre a qualidade e o controlo das fases intermédias do processo, se for caso disso.

2.1.2.5. Validação e/ou avaliação do processo de fabrico.

- *Substância vegetal*: não aplicável.
- *Excerto*: devem ser apresentados dados de validação do processo de fabrico.

2.1.2.6. Desenvolvimento do processo de fabrico. Será fornecido um breve resumo.

2.1.3. Caracterização:

2.1.3.1. Elucidação estrutural e outras características:

- *Substância vegetal*: devem ser fornecidas informações sobre a caracterização botânica, macroscópica, microscópica e fitoquímica.
- *Extrato*: devem ser fornecidas informações sobre a caracterização fitoquímica e físico-química.

2.1.3.2. Impurezas:

- *Substância vegetal*: devem ser indicados os potenciais contaminantes/impurezas resultantes do cultivo da substância vegetal e dos tratamentos pós-colheita (resíduos de pesticidas e fumigantes, metais tóxicos, aflatoxinas, etc.), bem como a sua origem.
- *Extrato*: os potenciais contaminantes/impurezas do extrato devem ser indicados e a sua origem descrita.

2.1.4. Controlo da substância ativa:

2.1.4.1. Especificações.

- *Substância vegetal*: devem ser fornecidas informações pormenorizadas sobre as especificações utilizadas para o controlo da substância vegetal e devem estar em conformidade com o disposto na monografia da Farmacopeia Europeia de *Cannabis flos* (3028), bem como com a monografia de aplicação geral (*Herbal drugs*, 1433).
- *Excerto*: devem ser fornecidas informações pormenorizadas sobre as especificações utilizadas para o controlo do extrato. Essas especificações devem ser estabelecidas em conformidade com as orientações europeias para a apresentação de pedidos ou com a monografia específica da Farmacopeia Europeia, se for caso disso.

2.1.4.2. Procedimentos analíticos. Os procedimentos analíticos utilizados para o controlo da substância derivada de plantas e do extrato devem ser descritos com pormenor suficiente para que possam ser reproduzidos em ensaios efetuados a pedido da autoridade competente. No caso dos procedimentos de ensaio incluídos na Farmacopeia Europeia, esta descrição pode ser substituída pela referência correspondente à(s) monografia(s) e ao(s) capítulo(s) geral(is).

2.1.4.3. Validação de procedimentos analíticos. Se for caso disso, devem ser fornecidos os resultados da validação dos procedimentos analíticos utilizados para o controlo da substância derivada de plantas e do extrato.

2.1.4.4. Análise de lotes: tanto para a substância vegetal como para o extrato, devem ser apresentados os resultados das análises de lotes representativos.

2.1.4.5. Justificação das especificações. As especificações da substância vegetal, se for caso disso, e as do extrato devem ser justificadas.

2.1.5. Normas ou materiais de referência: as normas e os materiais de referência utilizados no controlo da substância derivada de plantas e do extrato devem ser identificados e descritos em pormenor. Quando disponíveis, devem ser utilizados os padrões de referência da Farmacopeia Europeia.

2.1.6. Embalagem e sistema de fecho: tanto para a substância vegetal como para o extrato, deve ser fornecida a descrição da embalagem e do sistema de fecho, bem como as suas especificações. Devem cumprir a legislação europeia relativa aos materiais e objetos de matéria plástica destinados a entrar em contacto com os alimentos ou os capítulos gerais da Farmacopeia Europeia que lhes são aplicáveis.

2.1.7. Estabilidade: devem ser apresentadas informações sobre os estudos de estabilidade realizados e respetivas conclusões (período de reensaio ou prazo de validade e condições de conservação). Na ausência de tais estudos e, por conseguinte, se não tiver sido estabelecido um período de reensaio ou um prazo de validade para a substância derivada de plantas e/ou o extrato, estes devem cumprir as especificações imediatamente antes da utilização.

2.2. Preparação normalizada de canábis

Se a preparação normalizada de canábis contiver mais do que um extrato padronizado, as informações acima referidas devem ser apresentadas para cada um deles.

Se o processo de fabrico da preparação normalizada de canábis incluir a mistura de diferentes extratos normalizados e/ou as suas diluições, devem também ser fornecidas as seguintes informações:

2.2.1. Descrição e composição da mistura de extratos normalizados e/ou das suas diluições.

2.2.2. Fabrico da mistura de extratos normalizados e/ou das suas diluições:

- Fabricantes envolvidos no processo.
- Fórmula do lote: deve ser fornecida a fórmula detalhada do lote do tamanho proposto.
- Descrição do processo de fabrico e dos controlos do processo.

2.2.3. Controlo dos excipientes: devem ser fornecidas informações sobre a qualidade e o controlo dos mesmos, se necessário.

2.2.4. Controlo da mistura de extratos normalizados e/ou das suas diluições:

2.2.4.1. Especificações: devem ser fornecidas informações pormenorizadas sobre as especificações utilizadas para o seu controlo.

2.2.4.2. Procedimentos analíticos: os procedimentos analíticos utilizados para o controlo devem ser descritos com pormenor suficiente para que possam ser reproduzidos em ensaios efetuados a pedido da autoridade competente. No caso dos procedimentos de ensaio incluídos na Farmacopeia Europeia, esta descrição pode ser substituída pela referência correspondente à(s) monografia(s) e ao(s) capítulo(s) geral(is).

2.2.4.3. Validação de procedimentos analíticos: devem ser fornecidos os resultados da validação dos procedimentos analíticos utilizados para o seu controlo.

2.2.4.4. Análise de lotes: devem ser apresentados os resultados das análises de lotes representativos.

2.2.4.5. Justificação das especificações: as especificações propostas devem ser justificadas.

2.2.5. Normas ou materiais de referência: as normas e os materiais de referência utilizados no seu controlo devem ser identificados e descritos em pormenor, caso não coincidam com os utilizados para o controlo do extrato.

2.2.6. Materiais de embalagem: deve ser fornecida a descrição da embalagem e do sistema de fecho, bem como as suas especificações. Devem cumprir a legislação europeia relativa aos materiais e objetos de matéria plástica destinados a entrar em contacto com os alimentos ou os capítulos gerais da Farmacopeia Europeia que lhes são aplicáveis.

2.2.7. Estabilidade: devem ser incluídas informações sobre os estudos realizados e as suas conclusões (período de validade e condições de conservação).