

Real Decreto por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales tipificadas de preparados estandarizados de cannabis.

I

El cannabis es considerado un estupefaciente en virtud de los tratados de control internacionales, suscritos por España y por el resto de los Estados Miembros de la Unión Europea, estando incluido en la lista I del anexo de la Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes. Ello implica que su fabricación, exportación, importación, distribución, comercio, uso y posesión debe limitarse a fines médicos y científicos.

El cannabis contiene una gran variedad de componentes, entre los que destacan, por su conocida actividad farmacológica, el tetrahidrocannabinol (THC), que es el principal componente psicoactivo, y el cannabidiol (CBD), que se considera desprovisto de efecto psicotrópico.

La evidencia científica ha mostrado un grado de beneficio variable del cannabis y de sus extractos en algunas indicaciones terapéuticas. En el momento actual, las indicaciones para las que se dispone de mayor evidencia y consenso en la comunidad científica son espasticidad por esclerosis múltiple, formas graves de epilepsia refractaria, náuseas y vómitos por quimioterapia y dolor crónico refractario. Para las tres primeras indicaciones se han autorizado medicamentos de fabricación industrial que contienen o bien extractos de cannabis con los principios activos THC y/o CBD o bien cannabinoides sintéticos. Estos medicamentos han sido autorizados por los procedimientos habituales aplicables a los medicamentos de fabricación industrial, previa evaluación completa de los estudios que acreditan su calidad, seguridad y eficacia en determinadas indicaciones terapéuticas, incluyendo los preceptivos ensayos clínicos. La autorización de estos medicamentos por parte de las autoridades nacionales europeas, la Comisión Europea o autoridades reguladoras con requisitos equivalentes garantiza un balance beneficio-riesgo favorable para las indicaciones y en las condiciones de uso incluidas en su ficha técnica. Para la indicación de dolor crónico refractario no existen medicamentos autorizados en España basados en cannabis. Aunque se dispone de una amplia gama de medicamentos y estrategias terapéuticas destinadas a tratar todo tipo de dolor, en ocasiones no se consigue un control satisfactorio para los pacientes. En los casos en que los tratamientos autorizados no tengan una eficacia suficiente, usar fórmulas magistrales tipificadas de extractos estandarizados de cannabis puede ser una opción a valorar.

A petición de la Comisión de Sanidad y Consumo del Congreso de los Diputados, en su sesión de 13 de mayo de 2021, y al objeto de analizar experiencias de regulación del cannabis para uso medicinal, se creó la Subcomisión cuyas conclusiones indican que los preparados derivados del cannabis podrían tener utilidad como opción terapéutica para algunos pacientes. En consecuencia, en sus recomendaciones se incluyó instar a adoptar las medidas necesarias para permitir la disponibilidad de preparados estandarizados de cannabis para poder dar respuesta a ciertos pacientes, a los que estos medicamentos puedan suponer una mejora cuando los tratamientos autorizados no hayan sido eficaces. Asimismo, reconocían que la existencia de preparados estandarizados, con una composición definida, supone una ventaja en términos de dosificación, estabilidad y manejo, frente a otros posibles modos de uso de cannabis.

La utilización de fórmulas magistrales tipificadas de preparados estandarizados de cannabis, registrados en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, permite asegurar

la calidad de estas fórmulas, su reproducibilidad y una homogeneidad que permitan una dosificación y uso más predecibles. Estas fórmulas se elaboran en respuesta a una prescripción médica y, bajo la dirección de un profesional farmacéutico, por los servicios de farmacia hospitalaria, cumpliendo las Normas de Correcta Elaboración aplicables.

El Formulario Nacional contiene las fórmulas magistrales tipificadas; la inclusión de una monografía en el Formulario Nacional da respuesta a la necesidad de estandarizar la elaboración de estos medicamentos y establecer una serie de usos e indicaciones en los que las fórmulas magistrales tipificadas de preparados estandarizados de cannabis podrían ser una alternativa ante el fracaso de otras opciones terapéuticas.

Este real decreto establece las condiciones de prescripción, elaboración, dispensación y uso de las fórmulas magistrales tipificadas de preparados estandarizados de cannabis, así como un registro para los preparados estandarizados de cannabis que se empleen en la elaboración de dichas fórmulas magistrales, al objeto de garantizar la calidad de los mismos.

II

Este real decreto se estructura en diez artículos, tres disposiciones adicionales, tres disposiciones finales y un anexo.

Los artículos 1 y 2 establecen el objeto de la norma, las condiciones de prescripción, elaboración, dispensación de uso de los preparados estandarizados de cannabis, y el establecimiento de un registro de los mismos. Asimismo, se elabora un catálogo de definiciones objeto de esta norma.

El artículo 3 regula las condiciones de fiscalización aplicables a los preparados objeto de esta norma.

El artículo 4 se refiere a la necesidad y normativa aplicable a la publicación en el Formulario Nacional de la monografía correspondiente las fórmulas magistrales tipificadas de los preparados estandarizados de cannabis.

Los artículos 5 y 6 establecen las obligaciones de los laboratorios farmacéuticos fabricantes de los preparados estandarizados de cannabis en lo relativo al cumplimiento de las normas de correcta fabricación y buenas prácticas de distribución, así como la obligación de los laboratorios farmacéuticos responsables de solicitar a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios la inscripción en el Registro de preparados estandarizados de cannabis.

Los artículos 7, 8 y 9 establecen las condiciones de prescripción por parte de médicos especialistas y su obligación de justificar el tratamiento con fórmulas magistrales tipificadas los preparados estandarizados de cannabis mediante la documentación exigida, así como de las condiciones de elaboración por los servicios de farmacia hospitalaria legalmente establecidos, de acuerdo con las exigencias del Formulario Nacional. La regulación también alcanza a las condiciones de dispensación y seguimiento farmacoterapéutico por parte de los servicios de farmacia hospitalaria y el equipo médico.

Por último, el artículo 10, incorpora la obligación de los profesionales sanitarios de notificar las sospechas de reacciones adversas a las fórmulas magistrales tipificadas de estos preparados al correspondiente Centro Autonómico de Farmacovigilancia.

El presente real decreto se ajusta a los principios de buena regulación a los que se refiere el artículo 129 de la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas, en particular a los principios de necesidad, eficacia, proporcionalidad, seguridad jurídica, transparencia y eficiencia.

Cumple con los principios de necesidad y eficacia, puesto que está justificado en las razones de interés general descritas en los párrafos precedentes, y constituye el instrumento más adecuado para garantizar la consecución de las metas propuestas.

En cuanto al cumplimiento del principio de proporcionalidad, esta norma contiene la regulación imprescindible para atender las necesidades identificadas, de modo que para lograr los objetivos fijados no existen otras medidas menos restrictivas de derechos o que impongan menos obligaciones a los destinatarios. Asimismo, las posibles limitaciones de derechos dan cumplimiento a lo establecido en la Ley 14/1986, de 25 de abril, y por el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.

Este real decreto no introduce ni establece trámites adicionales o distintos a los contemplados en la Ley 39/2015, de 1 de octubre. No obstante, se mantienen especialidades del procedimiento propias por razón de la materia, referidas a plazos e informes a recabar, ya presentes en los procedimientos regulados por la normativa anterior.

Asimismo, durante el procedimiento de elaboración del texto, se ha favorecido la participación activa de los potenciales destinatarios de la norma a través de los trámites de consulta pública previa y audiencia e información pública, teniéndose en cuenta sus observaciones.

El presente real decreto ha sido objeto de informe previo por parte del Comité Consultivo y del Pleno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. En el proceso de elaboración de esta norma se ha consultado, entre otros, a las comunidades autónomas, a las ciudades de Ceuta y Melilla, y a los sectores afectados.

De conformidad con lo dispuesto en el artículo 149.1.16.^a de la Constitución, este real decreto se dicta de acuerdo con la competencia exclusiva que ostenta el Estado en materia de legislación sobre productos farmacéuticos, y al amparo de lo dispuesto en el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, aprobado por el Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, en particular en su Capítulo IV del Título II, de las garantías sanitarias de las fórmulas magistrales y su disposición final segunda, que autoriza al Gobierno, en el ámbito de sus competencias, para que apruebe los reglamentos y normas para la aplicación y desarrollo de dicha ley.

En su virtud, a propuesta de la Ministra de Sanidad, con la aprobación previa del Ministro para la Transformación Digital y de la Función Pública, de acuerdo con el Consejo de Estado y previa deliberación del Consejo de Ministros, en su reunión del día XX de XXXXXXXX de 202X

DISPONGO

Artículo 1. Objeto y ámbito de aplicación.

1. Este real decreto establece las condiciones de prescripción, elaboración, dispensación y uso de las fórmulas magistrales tipificadas de preparados estandarizados de cannabis. Así mismo, establece un registro para los preparados estandarizados de cannabis que se

- empleen en la elaboración de dichas fórmulas magistrales, al objeto de garantizar la calidad de los mismos.
2. Quedan fuera del ámbito de aplicación de este real decreto los medicamentos autorizados de fabricación industrial y los medicamentos en investigación a base de cannabis, que se regirán por las normativas específicas respectivas. Quedan igualmente fuera del ámbito de aplicación de este real decreto los cannabinoides obtenidos por procedimientos sintéticos o de fuentes distintas al cannabis.

Artículo 2. Definiciones.

A los efectos de este real decreto, se entenderá por:

- a) Preparado estandarizado de cannabis: producto con una cantidad definida de THC y/o CBD, que contiene uno o más extractos estandarizados de cannabis, y que ha sido registrado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, con el objeto de ser empleado en la elaboración de una fórmula magistral tipificada.
- b) Cannabinoides: compuestos orgánicos, pertenecientes al grupo de los terpenofenoles, presentes en el cannabis y responsables de sus principales efectos farmacológicos.
- c) Delta-9-tetrahidrocannabinol (THC): cannabinoide componente del cannabis, presente en cantidad variable, principal sustancia química responsable de sus efectos psicoactivos y que tiene la consideración legal de psicótropo, incluido en la lista II del anexo 1 del Real Decreto 2829/1977, de 6 de octubre, por el que se regulan las sustancias y preparados medicinales psicotrópicos, así como la fiscalización e inspección de su fabricación, distribución, prescripción y dispensación.
- d) Cannabidiol (CBD): cannabinoide componente del cannabis, presente en cantidad variable, sustancia química responsable de distintos efectos farmacológicos.
- e) Fórmula magistral tipificada: es la fórmula magistral recogida en el Formulario Nacional, por razón de su frecuente uso y utilidad

Artículo 3. Condiciones de fiscalización de los preparados estandarizados de cannabis.

Los preparados estandarizados de cannabis con un contenido de THC igual o superior a 0,2% en peso, serán considerados psicótropos y estarán sometidos a las medidas de control y restricciones derivadas del Convenio de 1971 sobre Sustancias Psicotrópicas, previstas en el Real Decreto 2829/1977, de 6 de octubre.

Artículo 4. Monografía del Formulario Nacional de fórmulas magistrales tipificadas de preparados estandarizados de cannabis.

1. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicará en el Formulario Nacional la monografía correspondiente a la que deberán ajustarse las fórmulas magistrales tipificadas de preparados estandarizados de cannabis.
2. La monografía contendrá, además, la acción e indicaciones legalmente reconocidos para estos medicamentos a los efectos previstos en el artículo 42 del texto refundido de la

Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, aprobado por el Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio.

Artículo 5. Obligaciones de los laboratorios farmacéuticos fabricantes de los preparados estandarizados de cannabis.

1. Los laboratorios farmacéuticos fabricantes de los preparados estandarizados de cannabis deberán realizar todas las operaciones de fabricación y/o control de los mismos de conformidad con las normas de correcta fabricación de medicamentos de la Unión Europea. Estos laboratorios deberán estar establecidos en la Unión Europea.
2. Los laboratorios farmacéuticos fabricantes tienen la obligación de asegurar el cumplimiento de las normas de correcta fabricación y buenas prácticas de distribución por los proveedores o fabricantes de materiales de partida empleados en la fabricación de los preparados estandarizados. A tal fin, se deberán auditar a intervalos regulares a dichos proveedores o fabricantes. Deberán, asimismo, documentar la cadena de suministro de cada material de partida, que deberá tener un origen lícito y cumplir con la legislación aplicable a las sustancias estupefacientes y/o psicótropas, según proceda.
3. Los laboratorios farmacéuticos fabricantes de los preparados estandarizados de cannabis únicamente podrán suministrar dichos preparados a servicios de farmacia hospitalaria legalmente establecidos o bien para exportación.
4. Cuando estos preparados se consideren psicótropos en virtud de su contenido en THC, conforme al artículo 3, los laboratorios farmacéuticos fabricantes deberán contar con la correspondiente autorización, conforme a lo previsto en el Real Decreto 2829/1977, de 6 de octubre.
5. Así mismo, cuando estos fabricantes hayan obtenido preparados psicótropos a partir de sustancias estupefacientes (cannabis) deberán contar con la correspondiente autorización conforme a lo previsto en la Ley 17/1967, de 8 de abril.

Artículo 6. Registro de los preparados estandarizados de cannabis.

1. Los preparados estandarizados de cannabis que se empleen en la elaboración de las fórmulas magistrales tipificadas deberán estar inscritos en el Registro de preparados estandarizados de cannabis, bajo la responsabilidad y gestión de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, que será público.
2. Para obtener la inscripción en el registro, los laboratorios farmacéuticos responsables de la fabricación y puesta en el mercado de dichos preparados deberán remitir la solicitud correspondiente a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, acompañada de la información sobre los preparados incluida en el anexo.
3. El plazo máximo para la notificación de la resolución del procedimiento será de seis meses desde el día siguiente a la fecha de la presentación de una solicitud válida. En caso contrario, se entenderá desestimada la solicitud, pudiéndose interponer los recursos que resulten procedentes.

4. Si la solicitud no reúne los requisitos, se requerirá al interesado para que, en un plazo de diez días, subsane la falta o acompañe los documentos preceptivos, con indicación de que, si así no lo hiciera, se le tendrá por desistido de su petición previa resolución.

Se denegará la solicitud de registro cuando los datos e informaciones contenidos en la documentación de la solicitud de autorización sean erróneos o incumplan la normativa de aplicación en la materia.

5. Las modificaciones de las condiciones del registro serán en su caso notificadas a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, siendo de aplicación los principios generales establecidos en el Reglamento (CE) nº 1234/2008 de la Comisión, de 24 de noviembre de 2008, relativo al examen de las modificaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización de medicamentos para uso humano y medicamentos veterinarios. En virtud de su alcance y el impacto en la calidad del preparado, podrá requerir una nueva inscripción, según lo indicado en el apartado 2.
6. La solicitud de inscripción en el registro de los preparados estandarizados de cannabis devengará la tasa establecida en el epígrafe 1.2 del Grupo I: medicamentos de uso humano, del artículo 123 del texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.

Artículo 7. Prescripción de fórmulas magistrales tipificadas de preparados estandarizados de cannabis.

1. Las fórmulas magistrales tipificadas de preparados estandarizados de cannabis se utilizarán para las indicaciones establecidas en la monografía correspondiente del Formulario Nacional en aquellos casos en los que no existan medicamentos de fabricación industrial autorizados y comercializados o estos no permitan tratar satisfactoriamente a un paciente en concreto.
2. La prescripción se limita a médicos especialistas, dentro del ámbito de atención hospitalaria, que traten pacientes con las indicaciones que se detallan en la monografía correspondiente del Formulario Nacional, cuando los medicamentos autorizados y comercializados no consiguen un control satisfactorio de los síntomas, en los casos descritos en el párrafo 1 de este artículo.
3. Deberá documentarse en la historia clínica la justificación del tratamiento con fórmulas magistrales tipificadas de preparados estandarizados de cannabis, en relación con otros tratamientos que haya recibido el paciente. Deberá, igualmente, informarse al paciente sobre la evidencia clínica disponible, los beneficios esperables y los posibles riesgos. Todo ello de conformidad con la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.
4. El médico prescriptor deberá evaluar periódicamente la utilidad terapéutica y la seguridad de la fórmula magistral tipificada prescrita y considerar el cese del tratamiento si no se obtiene un beneficio clínico suficiente o si la relación beneficio-riesgo es desfavorable.

Artículo 8. *Elaboración de fórmulas magistrales tipificadas de preparados estandarizados de cannabis por servicios de farmacia hospitalaria.*

1. La elaboración de las fórmulas magistrales tipificadas se limitará a los servicios de farmacia hospitalaria legalmente establecidos, que dispongan de los medios necesarios para su preparación de acuerdo con las exigencias establecidas en el Formulario Nacional y en las normas de correcta elaboración y control de calidad establecidas reglamentariamente.
2. Aquellos preparados estandarizados que se consideren psicótropos, por su contenido en THC, así como las fórmulas magistrales que se elaboren con ellos, se regirán por su normativa específica.

Artículo 9. *Condiciones de dispensación y seguimiento farmacoterapéutico.*

1. La dispensación se realizará por los servicios de farmacia hospitalaria, que prestarán atención farmacéutica y, en colaboración con el equipo médico, realizarán el seguimiento integral del paciente.
2. Periódicamente se evaluará la necesidad de continuar con el tratamiento, en función del beneficio clínico obtenido y de la aparición de reacciones adversas, conforme al párrafo 4 del artículo 7.
3. Cuando la situación clínica de dependencia, vulnerabilidad, riesgo o distancia física del paciente a los centros el párrafo 1 del presente artículo, los órganos o autoridades competentes de las comunidades autónomas podrán establecer las medidas de dispensación no presencial previstas en el párrafo 8 del artículo 3 del texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios aprobado por Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio.

Artículo 10. *Farmacovigilancia.*

Los profesionales sanitarios están obligados a notificar las sospechas de reacciones adversas a las fórmulas magistrales tipificadas de preparados estandarizados de cannabis al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente a su ámbito asistencial, siendo opcional esta notificación para los usuarios.

Disposición adicional primera. *Creación del registro de preparados estandarizados de cannabis.*

En aplicación de lo previsto en el artículo 6, se crea el registro de preparados estandarizados de cannabis para la elaboración de fórmulas magistrales tipificadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Disposición adicional segunda. *Efectos de la publicación de las monografías de fórmulas magistrales tipificadas de cannabis.*

En el plazo máximo de 3 meses tras la entrada en vigor del presente real decreto, se publicarán las monografías de fórmulas magistrales tipificadas a las que habrán de ajustarse dichas fórmulas.

Disposición adicional tercera. *Elaboración y dispensación de fórmulas magistrales tipificadas de preparados estandarizados de cannabis por oficinas de farmacia.*

La elaboración y dispensación de fórmulas magistrales tipificadas de preparados estandarizados de cannabis por oficinas de farmacia podrá ser objeto de regulación específica, sin perjuicio de su participación excepcional como elaboradores por terceros para servicios de farmacia hospitalaria, al amparo de lo dispuesto en el artículo 66 del texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios aprobado por Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio.

Disposición final primera. *Título competencial.*

Este real decreto se dicta al amparo del artículo 149.1.16^a de la Constitución Española, que atribuye al Estado competencia exclusiva en materia de legislación sobre productos farmacéuticos.

Disposición final segunda. *Desarrollo normativo.*

Se autoriza a la persona titular del Ministerio de Sanidad para dictar cuantas disposiciones sean necesarias para la aplicación y desarrollo de este real decreto, en particular, para dictar las disposiciones de desarrollo del Registro de preparados estandarizados de cannabis a que se refiere el artículo 6, así como para actualizar su anexo conforme al avance de los conocimientos científicos y técnicos, de acuerdo con las orientaciones y directrices de la Unión Europea.

Disposición final tercera. *Entrada en vigor.*

El presente real decreto entrará en vigor el día siguiente al de la publicación en el “Boletín Oficial del Estado”.

ANEXO

Información a remitir a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para el registro de los preparados estandarizados de cannabis

Los datos y la documentación que han de acompañar a toda solicitud de registro con arreglo al artículo 6 deberán presentarse según los requisitos que se exponen en el presente anexo.

Al constituir el expediente de solicitud de registro, los solicitantes deberán tener en cuenta, así mismo, los capítulos generales y monografías de la Farmacopea Europea que les sean de aplicación, así como las directrices específicas aplicables a sustancias y preparados vegetales publicadas por la Agencia Europea de Medicamentos.

A efectos del presente anexo, el término “extracto” se considerará equivalente al término “herbal drug extracts”, tal y como aparece definido en la Farmacopea Europea.

Módulo 1: Información administrativa

1.1 El Formulario de registro incluirá:

- Identificación del preparado estandarizado de cannabis mediante su nombre, el nombre de la sustancia vegetal (de acuerdo a Farmacopea Europea) y la definición del/los extracto(s) (incluido el estado físico y el/los disolvente(s) de extracción; al tratarse de extractos estandarizados, debe indicarse el contenido de THC y/o CBD y los excipientes, si los hubiera; así mismo, debe indicarse la cantidad equivalente de preparado vegetal genuino, como un rango, si corresponde).
- El nombre y la dirección del solicitante, el nombre y la dirección de los proveedores de la sustancia vegetal, así como el nombre y la dirección de los fabricantes y los lugares donde se realizan las distintas fases de fabricación del/los extracto(s) estandarizado(s) y del preparado estandarizado de cannabis y su control.

1.2 La solicitud irá acompañada de la Autorización de Fabricación e Importación del/los fabricante(s) del preparado estandarizado de cannabis. Se adjuntará, así mismo, el último certificado de Normas de Correcta Fabricación (NCF) u otra prueba de cumplimiento con las NCF (número de referencia en la base de datos EudraGDMP)

1.3 Deberá facilitarse el texto del etiquetado propuesto para el acondicionamiento primario del envase que se suministre a los servicios de farmacia hospitalaria. El etiquetado de dicho envase deberá contener, al menos, la siguiente información:

- Nombre del preparado estandarizado de cannabis, así como el nombre de la sustancia vegetal (de acuerdo a Farmacopea Europea) y la definición del/los extracto(s) (incluido el estado físico y el/los disolventes de extracción; al tratarse de extractos estandarizados, deberá indicarse el contenido de THC y/o CBD y los excipientes, si los hubiera; así mismo, deberá indicarse la cantidad equivalente del preparado vegetal genuino, como un rango, si corresponde).
- Para aquellos excipientes que tengan acción o efecto conocidos y que sean de declaración obligatoria, acorde a lo establecido en la directriz de la Comisión Europea de aplicación, se indicará la cantidad presente en el preparado estandarizado de cannabis.
- Fecha de caducidad
- Condiciones de conservación

Módulo 2: Información química y farmacéutica

2.1 Extracto estandarizado de cannabis

2.1.1. Información general:

- *Sustancia vegetal*: Deberá cumplir con lo establecido en la monografía de Farmacopea Europea de *Cannabis flos* (3028). Se deberá indicar el quimiotipo.
- *Extracto*: Respecto a la nomenclatura del extracto, se incluirá la denominación científica binomial de la planta (*Cannabis sativa L.*), así como su quimiotipo, las partes de la planta utilizadas, la definición del extracto, la proporción entre la sustancia vegetal y el extracto, el/los disolvente(s) para extracción.

Se indicará la forma física.

Se indicará el contenido en componentes con actividad terapéutica conocida (THC y CBD) y otro(s) componente(s). Cuando sea de aplicación, se indicarán los excipientes utilizados.

2.1.2. Fabricación:

2.1.2.1 Fabricantes:

- *Sustancia vegetal*: Se indicará el nombre, la dirección y la responsabilidad de cada proveedor, incluidos contratistas y cada lugar o instalación propuestos para la producción/recogida y control de la sustancia vegetal. Debe confirmarse que la sustancia vegetal cumple con las buenas prácticas de agricultura y recolección para materiales de partida de origen vegetal.
- *Extracto*: Se indicará el nombre, la dirección y la responsabilidad de cada fabricante, incluidos contratistas, y cada lugar de fabricación o instalación propuestos para la fabricación y ensayo del extracto.

2.1.2.2 Descripción del proceso de fabricación y controles en proceso:

- *Sustancia vegetal*: Para cada uno de los productores se proporcionará información para describir adecuadamente la producción y recolección de las plantas, incluyendo su origen geográfico y sus condiciones de cultivo, tratamientos previos y posteriores a la cosecha, condiciones de secado y almacenamiento, así como el tamaño de lote.
- *Extracto*: Se presentará una descripción detallada de cada etapa del proceso de fabricación, incluyendo un diagrama de flujo. Se indicará cómo se realiza la estandarización del extracto al contenido en THC/CBD declarado y, si para la estandarización del mismo, se utilizan excipientes se indicará la cantidad que puede ser añadida. Se indicará el tamaño de lote.

2.1.2.3 Control de los materiales de partida:

- *Sustancia vegetal*: No aplica.
- *Extracto*: Se presentará una relación de todos los materiales utilizados en la fabricación del extracto (sustancia vegetal, disolventes y reactivos, así como excipientes, si se utilizan), identificando la etapa del proceso en que se utiliza cada uno de ellos. Se proporcionará, así mismo, información sobre la calidad y el control de dichos materiales, debiendo cumplir con los requisitos establecidos en las monografías de la Farmacopea Europea que les sean de aplicación.

2.1.2.4 Control de pasos críticos e intermedios

- *Sustancia vegetal:* No aplica.
- *Extracto:* Se presentará información de los pasos críticos. Se proporcionará información sobre la calidad y el control de los intermedios del proceso, si los hubiera.

2.1.2.5 Validación y/o evaluación del proceso de fabricación.

- *Sustancia vegetal:* No aplica.
- *Extracto:* Se presentarán datos de validación del procedimiento de fabricación.

2.1.2.6 Desarrollo del proceso de fabricación. Se presentará un breve resumen del mismo.

2.1.3. Caracterización:

2.1.3.1 Elucidación estructural y otras características:

- *Sustancia vegetal:* se presentará información sobre la caracterización botánica, macroscópica, microscópica y fitoquímica.
- *Extracto:* se presentará información sobre la caracterización fitoquímica y fisicoquímica.

2.1.3.2 Impurezas:

- *Sustancia vegetal:* los potenciales contaminantes/impurezas que se originen en el cultivo de la sustancia vegetal y en los tratamientos posteriores a la cosecha (los residuos de pesticidas y fumigantes, los metales tóxicos, aflatoxinas, etc) deberán ser indicados y su origen descrito.
- *Extracto:* los potenciales contaminantes/impurezas del extracto deberán ser indicados y su origen descrito.

2.1.4. Control de la sustancia activa:

2.1.4.1 Especificaciones.

- *Sustancia vegetal:* Se presentará información detallada de las especificaciones utilizadas para el control de la sustancia vegetal, debiendo cumplir con lo establecido en la monografía de Farmacopea Europea de *Cannabis flos* (3028), así como con la monografía general de aplicación (*Herbal drugs*, 1433).
- *Extracto:* Se presentará información detallada sobre las especificaciones utilizadas para el control del extracto. Dichas especificaciones se establecerán siguiendo lo establecido en las directrices europeas de aplicación o en la monografía específica de Farmacopea Europea, si la hubiera.

2.1.4.2 Procedimientos analíticos. Los procedimientos analíticos utilizados para el control, tanto de la sustancia vegetal como del extracto, deberán describirse de manera suficientemente detallada para que puedan reproducirse en los ensayos realizados a petición de la autoridad competente. En el caso de los procedimientos de ensayo incluidos en la Farmacopea Europea, esta descripción podrá sustituirse por la referencia correspondiente a la(s) monografía(s) y capítulo(s) general(es).

2.1.4.3 Validación de los procedimientos analíticos. Se proporcionarán los resultados de validación de los procedimientos analíticos utilizados para el control de la sustancia vegetal y del extracto, cuando proceda.

2.1.4.4 Análisis de lotes: Tanto de la sustancia vegetal como del extracto se presentarán resultados de análisis de lotes representativos.

2.1.4.5 Justificación de las especificaciones. Se justificarán las especificaciones de la sustancia vegetal, cuando sea pertinente y las del extracto.

2.1.5 Estándares o materiales de referencia: Se identificarán y describirán detalladamente los estándares y materiales de referencia utilizados en el control tanto de la sustancia vegetal como del extracto. Cuando estén disponibles, se utilizarán los estándares de referencia de la Farmacopea Europea.

2.1.6 Envase y sistema de cierre: Tanto para la sustancia vegetal, como para el extracto se presentará la descripción del envase y el sistema de cierre y sus especificaciones. Deben cumplir con la legislación europea sobre materiales y objetos plásticos destinados a entrar en contacto con alimentos o con los capítulos generales de la Farmacopea Europea que les sean de aplicación.

2.1.7 Estabilidad: Se presentará información de los estudios de estabilidad realizados y las conclusiones de los mismos (periodo de reensayo o plazo de validez y condiciones de conservación). En ausencia de dichos estudios y, por tanto, cuando no se hubiera establecido periodo de reensayo o plazo de validez para la sustancia vegetal y/o el extracto estos deberán cumplir con las especificaciones inmediatamente antes de su uso.

2.2 Preparado estandarizado de cannabis

Si el preparado estandarizado de cannabis contiene más de un extracto estandarizado, se presentará la información anterior para cada uno de ellos.

Cuando el proceso de fabricación del preparado estandarizado de cannabis incluya la mezcla de distintos extractos estandarizados y/o sus diluciones, deberá presentarse, así mismo, la siguiente información:

2.2.1 Descripción y composición de la mezcla de extractos estandarizados y/o sus diluciones.

2.2.2 Fabricación de la mezcla de extractos estandarizados y/o sus diluciones:

- Fabricantes que intervienen en el proceso.
- Fórmula del lote: Se proporcionará la fórmula detallada del lote del tamaño propuesto.
- Descripción del proceso de fabricación y de los controles en proceso.

2.2.3 Control de los excipientes: Se debe proporcionar información sobre la calidad y el control de los mismos, en caso necesario.

2.2.4 Control de la mezcla de extractos estandarizados y/o sus diluciones:

2.2.4.1 Especificaciones: Se presentará información detallada de las especificaciones utilizadas para su control.

2.2.4.2 Procedimientos analíticos: Los procedimientos analíticos utilizados para el control deberán describirse de manera suficientemente detallada para que puedan reproducirse en los ensayos realizados a petición de la autoridad competente. En el caso de los procedimientos de ensayo incluidos en la Farmacopea Europea, esta descripción podrá sustituirse por la referencia correspondiente a la(s) monografía(s) y capítulo(s) general(es).

2.2.4.3 Validación de los procedimientos analíticos: Se proporcionarán los resultados de validación de los procedimientos analíticos utilizados para su control.

2.2.4.4 Análisis de lotes: Se presentarán resultados de análisis de lotes representativos.

2.2.4.5. Justificación de las especificaciones: Se justificarán las especificaciones propuestas.

2.2.5 Estándares o materiales de referencia: Se identificarán y describirán detalladamente los estándares y materiales de referencia utilizados en su control, en caso de no ser coincidentes con los utilizados para el control del extracto.

2.2.6 Material de acondicionamiento: Se presentará la descripción del envase y el sistema de cierre y sus especificaciones. Deberán cumplir con la legislación europea sobre materiales y objetos plásticos destinados a entrar en contacto con alimentos o con los capítulos generales de la Farmacopea Europea que les sean de aplicación.

2.2.7 Estabilidad: Se debe incluir información sobre los estudios realizados y las conclusiones de los mismos (plazo de validez y condiciones de conservación).