

**UCHWAŁA KOMISJI DS. PRODUKTÓW LECZNICZYCH
NR 1/2022/05 Z DNIA 18 LUTEGO 2022 ROKU**

Na podstawie § 8 rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2011 r. w sprawie Komisji działających przy Prezesie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (Dz. U. Nr 159, poz. 953), Komisja ds. Produktów Leczniczych postanawia, co następuje.

§ 1.

Dokumentacja uzasadnia przyjęcie dolnego limitu zawartości [REDAKTOWANE] w zakresie [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] deklarowanej zawartości [REDAKTOWANE] dla procedowanego wniosku [REDAKTOWANE], [REDAKTOWANE], podmiotu odpowiedzialnego: [REDAKTOWANE]

§ 2.

W głosowaniu brało udział 7 członków Komisji.
Uchwała została podjęta jednogłośnie.

§ 3.

Uchwała wchodzi w życie z dniem podjęcia.

UZASADNIENIE

Zgodnie z obowiązującymi przepisami w krajach członkowskich UE jeśli dana substancja nie posiada monografii w Farmakopei Europejskiej należy przywołać monografię z Farmakopei innego kraju członkowskiego. Kwiat konopi nie posiada aktualnie monografii w Farmakopei Europejskiej, ale istnieje monografia w Farmakopei Niemieckiej i w Farmakopei Duńskiej. Zgodnie z monografią surowiec farmaceutyczny *Cannabis flos* zawiera co najmniej 90% i maksymalnie 110% podanych na etykiecie kanabinoidów, takich jak Δ^9 -tetrahydrokanabinol i kannabidiol, oraz kannabinoidowych kwasów karboksylowych, takich jak kwas Δ^9 -tetrahydrokanabinolowy i kwas kannabidiolowy, określanych jako Δ^9 -tetrahydrokanabinol bądź kannabidiol w odniesieniu do suszonego surowca. Zawarte bowiem w surowcu różne kanabinoidy występują zarówno w postaci wolnej, jak i kwasowej, a stosunek ilościowy zawartych form zależy od czynników takich jak m.in.: temperatura i wilgotność powietrza w jakich jest przechowywany surowiec czy nasłonecznienia.

W ramach procedowanego wniosku podmiot odpowiedzialny wystąpił o rozszerzenie zakresu dolnego limitu zawartości [REDAKTOWANE]

Mamy do czynienia z bardzo podobną postacią czyli kwiatem konopi innych niż włókniste. Na pierwszym etapie nazywamy go substancją roślinną. Substancja roślinna jest otrzymywana w wyniku uprawy i zbioru. Następnie w wyniku suszenia, przycinania i pakowania otrzymujemy surowiec roślinny (substancję czynną) – wysuszone kwiaty pozbawione łodyg i liści. Wytwarzanie surowca farmaceutycznego obejmuje etapy konfekcjonowania a więc automatycznego pakowania i radiacji czyli naświetlania promieniowaniem jonizacyjnym w celu zmniejszenia zanieczyszczenia biologicznego.

Ze względu na bardzo znikome rozbudowanie procesu wytwarzania surowca farmaceutycznego pojawiła się ze strony podmiotu odpowiedzialnego koncepcja, aby utożsamić surowiec farmaceutyczny z surowcem roślinnym, a więc z substancją czynną.

Ponadto podmiot odpowiedzialny zawniioskował [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] powołując się, jako uzasadnienie, na przykłady wytycznych z UE oraz z innych krajów. W przypadku samej substancji roślinnej, aby uzasadnić rozszerzenie limitu dolnego, przytoczone zostały 2 wytyczne Europejskiej Agencji Leków, natomiast w trakcie tej korespondencji eksperci przedstawili argumenty, które takie podejście jednoznacznie znoszą. W przypadku produktu, jakim jest surowiec farmaceutyczny, podmiot odpowiedzialny odwoływał się do kryteriów zarówno spoza UE (Kanada, Nowa Zelandia), co zostało odrzucone ze względu na istnienie monografii w Farmakopei Niemieckiej i Farmakopei Duńskiej. Następnie podmiot odpowiedzialny przedstawiał przykłady z Portugalii i Holandii, ale dla gotowego produktu leczniczego, co jest istotne, gdyż ekspert zwrócił uwagę, że w przedmiotowej sprawie mamy do czynienia z surowcem farmaceutycznym. Surowiec farmaceutyczny, zgodnie z ustawową definicją, jest substancją lub mieszaniną substancji wykorzystywaną do sporządzania lub wytwarzania produktów leczniczych. Powoływanie się na kryteria akceptacji przyjęte w innych krajach dla produktów leczniczych jest więc niewłaściwe, surowiec farmaceutyczny podlega bowiem dalszemu przetwarzaniu do produktu leczniczego w aptece np. dalszemu rozsypaniu, jeżeli na receptce pojawi się większa ilość, co najczęściej ma miejsce. Z tego względu surowiec farmaceutyczny powinien być traktowany jak substancja czynna i spełniać kryteria określone przez monografię farmakopealną.

Wnioskodawca złożył dokumentację [REDAKTOWANE]

Rozpatrując powyższą sprawę brano pod uwagę dwa aspekty: jakość surowca oraz bezpieczeństwo i skuteczność stosowania.

Pomimo skierowania na Komisję pytania dotyczącego szerszej grupy surowców farmaceutycznych, nie można przyjąć wspólnych założeń na przykładzie *Cannabis flos*. Wystandaryzowanie w przypadku kwiatu – to bardzo trudny proces, ponieważ roślina, która nie jest uprawiana w zamkniętych hodowlach intensywnie reaguje na zmianę warunków środowiskowych np. suszę lub jakikolwiek inny czynnik stresu, który powoduje zwiększenie poziomu [REDAKTOWANE] także w zależności od miejsca na polu, na którym wzrasta roślina te zawartości też mogą się różnić. Aby właściwie ocenić poziom [REDAKTOWANE] w ramach uprawy należałoby całość zebrać, zmieścić i uśrednić. Element rozdrobnienia surowca jest również krytyczny i wpływa na poziomy zawartości [REDAKTOWANE] Rozsypanie i wszystko o czym mówiono wcześniej w przypadku *Cannabis flos* czyni go innym surowcem i dlatego należy go wyłączyć od

pozostałych surowców farmaceutycznych w przypadku których standaryzacja przebiega dużo łatwiej.

Najczęstszym sposobem przyjmowania surowca farmaceutycznego w postaci kwiatu (*Cannabis flos*) jest waporyzacja. Ta metoda nie zapewnia powtarzalnych dawek [REDACTED]. Brakuje również gotowych standardów sposobu stosowania. Przy rejestracji surowca farmaceutycznego nie jest sporządzana Charakterystyka Produktu Leczniczego, ulotka dla pacjenta, zatem nie ma też zarejestrowanego wskazania i zaleceń odnośnie dawkowania i drogi podania. Pacjent w ramach tzw. samomiareczkowania decyduje o ilości przyjętych dawek, które określa się, jeśli mówimy o waporyzacji, jako liczbę rozpyleń, oceniając swój stan, odpowiedź organizmu na przyjęcie pierwszej czy kolejnych dawek. W przypadku surowca nie można mówić o ścisłym rozpisaniu dawkowania dla pacjenta (ilość wdechów i po jakim czasie zwiększać dawkę). Pacjent bardzo indywidualnie decyduje o dawkowaniu, a dawkowanie jest wypadkową stanu pacjenta i ryzyka negatywnego wpływu na funkcje poznawcze. Waporyzacja może przebiegać w różnej temperaturze, a to z kolei wpływa na docelową zawartość [REDACTED] z różną intensywnością, która zależy od siły wdechu, ponieważ doza inhalacyjna może nawet stanowić jedynie 65% dawki.

Nie są znane zasady standaryzacji waporyzatorów, czy między waporyzatorami występują różnice, ponieważ na rynku jest wiele takich produktów, więc nakłada się kolejna różnica, która ma wpływ na dostępne dla pacjenta poziomy [REDACTED].

Ze względu na problem z dostępnością surowca (tylko 6 surowców ma wydane pozwolenie na dopuszczenie do obrotu) oraz trudności w standaryzacji suszu co znalazło swoje odzwierciedlenie w różnicach poziomów [REDACTED] między seriami, wynoszącymi 19-15%, można uznać, że różnice te są stosunkowo niewielkie w samym suszu, jeśli nałożyć na to problem nierównych dawek [REDACTED] jakie przyjmuje pacjent w czasie podawania. Powyższe argumenty pozwalają na zaakceptowanie zmiany limitu [REDACTED] deklarowanej zawartości [REDACTED] ale jedynie w przypadku surowca [REDACTED]. Dla pozostałych surowców farmaceutycznych rozszerzenie dolnego limitu z [REDACTED] nie powinno mieć miejsca, ponieważ surowce te muszą być standaryzowane. Również na etapie wytwarzania leku recepturowego czy dozowania przez pacjenta mamy do czynienia z dużo większą dokładnością.

W związku z powyższym Komisja ds. Produktów Leczniczych uchwaliła, że przedstawiona dokumentacja uzasadnia przyjęcie dolnego limitu zawartości [REDACTED] w zakresie [REDACTED] deklarowanej zawartości [REDACTED] dla procedowanego wniosku [REDACTED], [REDACTED], podmiotu odpowiedzialnego: [REDACTED].

*Przewodnicząca Komisji ds. Produktów Leczniczych
Dr hab. n. med. Ewa Bałkowiec-Iskra*