

СТАНДАРДИ И СМЕРНИЦЕ ДОБРЕ АПОТЕКАРСКЕ ПРАКСЕ ЗА ЈАВНЕ И БОЛНИЧКЕ АПОТЕКЕ

ПРИЛОГ 4

СТАНДАРДИ ДОБРЕ АПОТЕКАРСКЕ ПРАКСЕ ЗА ИЗРАДУ У АПОТЕЦИ

4.1 СТАНДАРДИ ЗА ИЗРАДУ И ИЗДАВАЊЕ МАГИСТРАЛНИХ ЛЕКОВА

ОБЕЗБЕЂЕЊЕ КВАЛИТЕТА У ИЗРАДИ МАГИСТРАЛНИХ ЛЕКОВА

За израду магистралних лекова употребљавају се одговарајући полазни материјали: активне супстанце, помоћне супстанце и материјал за паковање.

Сви полазни материјали који се користе у изради магистралних лекова (активне супстанце, помоћне супстанце и материјал за паковање), морају одговарати захтевима наведеним у релевантним поглављима и монографијама Европске фармакопеје, односно националне фармакопеје чланице Конвенције Европске фармакопеје. У случају када не постоји индивидуална фармакопејска монографија или монографија општег поглавља, хемијски, фармацеутски и микробиолошки квалитет полазног материјала мора бити одговарајући за фармацеутску употребу, испитан валидираним методама које потврђују његов квалитет.

Доказ да квалитет полазних материјала одговара захтевима фармакопеје, односно захтевима спецификације произвођача када нема релевантне индивидуалне фармакопејске монографије, јесте сертификат анализе.

За израду магистралних лекова употребљавају се оне активне супстанце, као и одређене помоћне супстанце, које су произведене у складу са Смерницама Добре произвођачке праксе за активне супстанце и дистрибуиране у складу са Смерницама добре праксе у дистрибуцији активних супстанци за хумане лекове.

Доказ да је активна супстанца (API) произведена у складу са Смерницама Добре произвођачке праксе за активне супстанце јесте *сертификат Добре произвођачке праксе (GMP сертификат)* за место производње активне супстанце, који је издат од надлежног органа из земље Европске уније или друге земље која има еквивалентне захтеве у погледу добре произвођачке праксе који су прописани у Европској унији, односно *извештај о усаглашености производње са Смерницама Добре произвођачке праксе-други део*, који је издат од надлежне инспекције Министарства здравља Републике Србије (у даљем тексту: Извештај инспекције).

Сертификат Добре произвођачке праксе (*GMP* сертификат) за место производње активне супстанце није неопходан ако произвођач поседује важећи сертификат о усклађености активне супстанце са монографијом Европске фармакопеје (*CEP*).

За сваку помоћну супстанцу која се употребљава за израду магистралних лекова у апотеци мора да се изврши процена ризика у складу са одговарајућим Смерницама за формализовану процену ризика за одређивање одговарајуће добре произвођачке праксе за помоћне супстанце које се употребљавају у производњи лекова.

Приликом процене ризика за употребу помоћне супстанце, магистар фармације у апотеци треба да узме у обзир следеће: фармацеутски облик и начин примене магистралног лека који садржи ту помоћну супстанцу; функцију помоћне супстанце у саставу одређеног магистралног лека; удео помоћне супстанце у саставу магистралног лека; дневни унос помоћне супстанце од стране пацијента; све познате дефекте квалитета/фалсификовања те помоћне супстанце, како на глобалном нивоу, тако и на локалном нивоу; сложеност састава помоћне супстанце; познати или могући утицај на критична својства квалитета лека; друге факторе за које је утврђено или је познато да су битни за обезбеђивање безбедности пацијената.

Када је на основу процене ризика у апотеци тако одређено, за израду одређених врста магистралних лекова употребљавају се само оне помоћне супстанце које су произведене у складу са Смерницама Добре произвођачке праксе за активне супстанце и дистрибуиране у складу са Смерницама добре праксе у дистрибуцији активних супстанци за хумане лекове (као што је случај код помоћних супстанци које се користе за израду стерилних магистралних лекова).

Сертификат Добре произвођачке праксе (*GMP* сертификат) за место производње помоћне супстанце није неопходан ако произвођач поседује важећи сертификат о усклађености те супстанце са монографијом Европске фармакопеје (*CEP*).

Приликом испоруке за сваку серију фармацеутских супстанци достављају се следећи сертификати анализе:

- за активну супстанцу која је произведена у складу са Смерницама Добре произвођачке праксе за активне супстанце, односно када произвођач има важећи *GMP* сертификат или *Извештај инспекције*) - доставља се *Сертификат анализе произвођача*;
- за активну супстанцу произведену од произвођача који нема *GMP* сертификат или *Извештај инспекције*, а има важећи *CEP* - достављају се *Сертификат анализе произвођача* и *Сертификат анализе овлашћене, односно акредитоване лабораторије*;
- за помоћну супстанцу за коју је апотека на основу процене ризика утврдила да мора да буде произведена у складу са Смерницама Добре произвођачке праксе за активне супстанце, и произвођач има важећи *GMP* сертификат или *Извештај инспекције за место производње те помоћне супстанце* – доставља се *Сертификат анализе произвођача*;
- за помоћну супстанцу за коју је апотека на основу процене ризика утврдила да не мора да буде произведена у складу са Смерницама Добре произвођачке праксе за активне

супстанце - доставља се *Сертификат анализе произвођача* и *Сертификат анализе овлашћене, односно акредитоване лабораторије*.

Сертификат анализе мора бити у складу са Смерницама Добре произвођачке праксе које се односе на производњу активних супстанци које се употребљавају у изради лекова. Ако постоји било каква сумња у исправност добијеног сертификата или супстанце, мора се урадити поновна анализа и провера квалитета.

За сваку серију унутрашњег, односно контактеног паковања (примарна амбалажа, контејнер) приликом испоруке се достављају следећи сертификати анализе:

- *Сертификат анализе произвођача;*
- *Потврда о здравственој исправности;*
- *Потврда о извршеној стерилизацији* за стерилну амбалажу.

Након пријема у апотеку обавезна је квалитативна анализа сваке серије у циљу идентификације супстанци помоћу стандардних реагенаса, или одређивањем тачке топљења, у складу са упутством које даје фармакопеја. Уколико за одређену фармацеутску супстанцу у фармакопеји не постоји упутство за квалитативну идентификацију, односно није могуће извести реакције идентификације у апотеци, врши се органолептичка контрола.

Неопходно је вођење евиденције извршене контроле и додела интерног контролног броја (мора бити следљив од датума пријема у апотеку, серије и рока употребе супстанце, назива добављача и осталих релевантних података). Интерни контролни број се уписује на етикету паковања испитане серије супстанце. При отварању оригиналног паковања, обавезно назначити датум отварања и видно означити да је паковање отворено.

Након пријема, супстанце за које још увек није извршена квалитативна идентификација у апотеци, као и супстанце које немају одговарајуће потребне сертификате, чувају се у »карантину« (посебно издвојено и обележено место) све док се не обаве неопходне активности које омогућавају да се оне могу употребити за израду у апотеци.

ИЗРАДА И ИЗДАВАЊЕ

- а. За израду магистралних лекова одговоран је магистар фармације специјалиста фармацеутске технологије, односно магистар фармације.
- б. Обавезно се врши провера исправности дозирања (проверава се да ли су концентрације/дозе активних супстанци у складу са важећим прописима фармакопеје и друге стручне литературе) и по потреби врши интервенција магистра фармације односно корекција. Корекција се врши и ако се уочи постојање инкомпатибилности.
- в. Израда магистралних лекова се врши према прописима фармакопеја или других стручних прописа. Фармацеутски облици морају одговарати релевантним поглављима и монографијама Европске фармакопеје, односно захтевима наведеним у националној фармакопеји чланици Конвенције Европске фармакопеје.
- г. Посебна пажња се посвећује изради магистралних лекова у асептичним условима, уз примену свих услова и поступака које захтева асептични поступак израде.

- д. У случају постојања дилеме везане за поступак израде магистралног лека, потребно је потражити савет и мишљење маистра фармације специјалисте фармацеутске технологије.
- ђ. Паковање се врши у одговарајућу амбалажу која је прилагођена фармацеутском облику лека, односно има одговарајући квалитет прописан фармакопејом и која обезбеђује квалитет лека током његове примене.
- е. Обележавање магистралног лека је на српском језику у складу са важећим законским и подзаконским прописима из ове области:
- према начину употребе - код лекова намењених за спољашњу употребу сигнатуром црвене боје/беле боје са видљивим црвеним оквиром, са назнаком »за спољашњу употребу«, а код лекова за унутрашњу (пероралну) употребу сигнатуром беле боје/беле боје са видљивим плавим оквиром, са назнаком «за унутрашњу употребу»;
 - сигнатура обавезно мора садржавати следеће читко написане податке:
 - назив и адресу апотеке у којој је израђен лек,
 - начин употребе,
 - количину магистралног лека,
 - датум израде,
 - потпис маистра фармације који је израдио лек,
 - рок употребе,
 - број под којим је рецепт заведен у евиденцији израде магистралних лекова,
 - број потврде о преузимању лека (обезбеђивање следљивости магистралног лека),
 - начин чувања лека (у случају када постоје посебни захтеви за чување лека),
 - назив и концентрацију конзерванса уколико га лек садржи;
 - уколико је потребно, треба обезбедити помоћну сигнатуру која даје додатна упутства или упозорења;
 - код лекова типа суспензија/емулзија обележавање се врши додатном сигнатуром «пре употребе промућкати»;
 - ако лек за спољашњу употребу садржи супстанце које спадају у групу отровних супстанци, обележавање се врши и додатном сигнатуром «отров»;
 - ако се магистрални лек чува на хладном, паковање магистралног лека обележава се сигнатуром «чувати на хладном месту»;
 - режим чувања лека мора бити видно обележен уколико се лек чува на температури од 2 до 8°C;
 - уколико се врши издавање лекова који иду у руке лекару, односно другом здравственом раднику, сигнирање магистралних лекова је на латинском језику и без упутстава (са напред наведеним елементима), са назнаком «ad manum medici» или «у руке лекару».
- ж. Евиденција израђених и издатих магистралних лекова се води тако да обезбеђује следљивост израђеног односно издатог лека. Евиденција може бити у електронској или папирној форми и садржи најмање следеће податке:
- датум израде,
 - број потврде о преузимању лека,
 - име и презиме пацијента,

- састав израђеног магистралног лека (назив, количину, интерни контролни број или серијски број сваке употребљене активне и помоћне супстанце),
 - назив здравствене установе/приватне праксе у којој је лек прописан,
 - име и презиме лекара који је прописао лек,
 - име и презиме маистра фармације специјалисте/маистра фармације који је лек израдио и који је лек издао.
- з. Ако је потребно дати детаљније упутство пацијенту о употреби лека, дужност маистра фармације је да то упутство напише на посебном папиру и овери штампилем и потписом. Током издавања магистралног лека, пацијенту се скреће пажња на начин и дужину коришћења лека, начин чувања, рок употребе неотвореног лека, рок употребе након отворања лека (што је посебно важно код лекова израђених у асептичним условима).
- и. Саветовање пацијената/корисника се обавља као и код осталих лекова, у складу са захтевима наведеним у стандарду у Прилогу број 6.
- ј. У апотеци може да се врши израда магистралног лека у очекивању рецепта/требовања уколико није на листи галенских лекова (унапред израђена количина магистралног лека на основу познате, устаљене, дневне потрошње тог магистралног лека у тој организационој јединици). Израђене количине морају бити евидентирани кроз евиденцију израђених лекова, а на сигнатури се у моменту израде, поред свих података горе наведених у тачки е, обавезно мора уписати назив препарата са концентрацијом активне супстанце.
- к. Уколико се у апотеци врши израда полупроизвода који се користи у даљој изради магистралног лека у тој апотеци, врши се евидентирање кроз евиденцију израђених лекова и обележавање.
Евиденција израђених полупроизвода се води тако да обезбеђује следљивост. Евиденција може бити у електронској или папирној форми и садржи најмање следеће податке: редни број, датум израде, састав израђеног полупроизвода (назив, количину, интерни контролни број или серијски број сваке употребљене активне и помоћне супстанце), име и презиме маистра фармације специјалисте/маистра фармације који је полупроизвод израдио.
Обележавање полупроизвода је на латинском или српском језику у складу са важећом фармакопејом и садржи најмање следеће податке: назив полупроизвода, концентрацију активне супстанце, количину, датум израде, потпис маистра фармације који је обавио израду, рок употребе, број под којим је заведен у евиденцији израде, назив и концентрацију конзерванса колико га садржи.
- л. У случају када се израда магистралног лека врши у једној апотеци, а издавање односно преузимање од стране пацијента, у другој апотеци, транспорт магистралног лека између две организационе јединице мора се обављати у складу са правилима добре праксе у дистрибуцији лекова.

4.2 СТАНДАРДИ ЗА ИЗРАДУ ЛЕКОВА У ГАЛЕНСКИМ ЛАБОРАТОРИЈАМА АПОТЕКЕ

Израда галенских лекова у галенској лабораторији се обавља у складу са принципима и захтевима законских и подзаконских аката и добре праксе у изради ових лекова.

4.3 СТАНДАРДИ ЗА ИЗРАДУ МЕДИЦИНСКИХ СРЕДСТАВА

Израда медицинских средстава се обавља у складу са принципима и захтевима законских и подзаконских аката и добре праксе у изради ових производа, односно у складу са правилником о изради медицинског средства у здравственој установи.

4.4 СТАНДАРДИ ЗА ИЗРАДУ ОСТАЛИХ ПРОИЗВОДА

Израда осталих производа за заштиту здравља се обавља у складу са принципима и захтевима законских и подзаконских аката и добре праксе у изради датих производа.

Израда козметичких производа у галенској лабораторији апотеке се обавља у складу са принципима и захтевима законских и подзаконских аката и добре праксе у изради козметичких производа.

Изузетно, одредбе важећих прописа у области козметичких производа које се односе на процену безбедности и досије са информацијама о производу, не односе се на козметичке производе који се у количинама до највише 10 појединачних паковања ручно израђују у лабораторији за магистралну израду апотеке у складу са стандардом за израду, обележавање и издавање магистралних лекова (4.1), и који у свом саставу не садрже: активне фармацеутске супстанце, супстанце класификоване као канцерогене, мутагене и токсичне по репродукцију, забрањене супстанце наведене у Прилогу 2 и 3, боје које нису наведене у Прилогу 4, конзервансе који нису наведени у Прилогу 5, као ни УВ филтере који нису наведени у Прилогу 6 важећег Правилника о козметичким производима.

СМЕРНИЦЕ ДОБРЕ АПОТЕКАРСКЕ ПРАКСЕ ЗА ИЗРАДА У АПОТЕЦИ

Смернице представљају додатни опис захтева наведених у стандарду, односно представљају пример добре праксе како се испуњавају захтеви наведени у датом стандарду.

Обезбеђење квалитета у изради магистралних лекова

Садржај сертификата анализе

Сертификат анализе садржи назив и адресу проузвођача супстанце, назив супстанце, јачину ако је примењиво, број серије, датум издавања сертификата, као и рок употребе и датум ретеста уколико постоји. На сертификату морају бити наведени и подаци о извршеној контроли квалитета, и то: испитивани параметри, спецификацијске границе односно референтне вредности, резултати испитивања, као и закључак да ли испитивана супстанца одговара прописаном стандарду квалитета. Сертификат мора имати име и потпис одговорног лица за контролу квалитета.

Процена ризика за помоћне супстанце

Процедура управљања ризиком и процена ризика за помоћне супстанце које се користе за израду магистралних лекова треба да буде део система квалитета апотеке.

За сваку помоћну супстанцу сваког произвођача, треба утврдити ризике у погледу квалитета, безбедности и деловања помоћне супстанце, од њеног порекла (животињског, минералног, биљног, синтетског итд) до њеног уграђивања у магистрални лек. На основу утврђеног ризика врши се класификација сваке помоћне супстанце (на пример као нискоризичне, средњеризичне или високоризичне).

Након утврђивања и документовања профила ризика помоћне супстанце, потребно је да се утврде и документују елементи из важеће смернице добре произвођачке праксе који су потребни за контролу и одржавање квалитета помоћне супстанце у складу са нивоом ризика.

Осим профила ризика саме помоћне супстанце, треба утврдити и профил ризика произвођача помоћне супстанце. За сваког произвођача помоћне супстанце утврђује се профил ризика (низак ризик, средњи ризик или високи ризик). Подаци/докази за потребе такве анализе ризика добијају се на основу провере (*audit*) или на основу информација које је доставио произвођач помоћне супстанце (на пример сертификати система квалитета и/или *GMP* сертификати произвођача помоћне супстанце, као и стандарди у односу на које су ти сертификати издати).

Након утврђивања одговарајуће добре произвођачке праксе за помоћну супстанцу и профила ризика произвођача помоћне супстанце, треба да се спроводи стална анализа ризика на основу механизма као што су: број дефеката квалитета повезаних с примљеним серијама помоћне супстанце; врста/озбиљност тих дефеката квалитета; праћење и анализа

тренда квалитета помоћне супстанце; суспендовање, односно укидање сертификата релевантног система квалитета и/или *GMP* сертификата за место производње помоћне супстанце; праћење тренда карактеристика квалитета лека, у зависности од природе и намене помоћне супстанце; уочене организационе, процедуралне или техничке/процесне промене код произвођача помоћне супстанце; провере/поновљене провере (*audit/re-audit*) произвођача помоћне супстанце; упитници.

Напред наведене обавезе процене ризика се не односе на супстанце које се додају као стабилизатори активних супстанци које саме по себи, без њиховог додатка, нису стабилне.

Одговорни магистар фармације треба да обезбеди да документација о процени ризика/управљању ризиком за одговарајућу добру произвођачку праксу за помоћне супстанце буде доступна на увид надлежним инспекторима.

Као доказ да је помоћна супстанца (*ексципијенс*) произведена у складу са Смерницама Добре произвођачке праксе, може да се узме у обзир и важећи сертификат издат од независног сертификационог тела у оквиру EXCiPACT Сертификационе шеме (EXCiPACT сертификат) за место производње помоћне супстанце.

Списак произвођача помоћних супстанци који поседују валидан EXCiPACT сертификат је доступан на линку <https://www.excipact.org/certificate-holders.html>

Смањење ризика од грешке у изради и унакрсне контаминације

Да би се избегао ризик од грешке и контаминације препоручује се да целокупну израду магистралног лека обавља један магистар фармације кога не треба прекидати другим обавезама пре завршетка израде лека.

Све потребне податке у вези активности израде, контроле и издавања магистралног лека магистар фармације евидентира у тренутку извршења активности.

Уколико се у апотеци у једном моменту израђује више паковања магистралног лека (израда магистралног лека у очекивању рецепта/требовања), евиденција израде целокупне количине се води под једним бројем, у циљу обезбеђења следљивости лека до пацијента.