

ZAPISNIK**13. sjednice Povjerenstva za farmakopeju
Agencije za lijekove i medicinske proizvode održane 07.12.2017.**

Neki od podataka sadržani u Zapisniku predmetne sjednice Povjerenstva za farmakopeju smatraju se poslovnom tajnom te iz navedenih razloga ne mogu biti priopćeni.

Prisutni članovi:

1. Planinka Jakšić (PJ) – predsjednica Povjerenstva
2. Neven Milčić (NM)
3. Biljana Nigović (BN)
4. Marija Luise Stričak (MLS)
5. Igor Kalčić (IK)
6. Davorka Jakšić (DJ)
7. Svjetlana Terzić (ST)
8. Željka Jug (ŽJ)
9. Marina Kukulj Banović (MKB)

Ostali prisutni:

1. Josipa Cvek (JC) – zapisničar

Odsutni članovi:

1. Goran Benković (GB)
2. Tina Šoštarić (TŠ)

1. Utvrđivanje dnevnog reda sjednice Povjerenstva za farmakopeju**2. Utvrđivanje eventualnog postojanja sukoba interesa članova Povjerenstva za farmakopeju****3. Usvajanje zapisnika prethodne sjednice Povjerenstva za farmakopeju****4. Novosti:****4.1. HALMED**

- HALMED u suradnji s HFD-om provodi kampanju o važnosti prijavljivanja sumnji na nuspojave lijekova

- Konferencija "Cjeloviti regulatorni pristup – od odobrenja do primjene lijeka"

- Hrvatska među prvih osam zemalja članica EU-a čije inspeksijske nadzore nad dobrom proizvođačkom praksom priznaje FDA

4.2. EDQM

- Zaključci 159. sjednice Komisije Ph. Eur.
- Histamin (2.6.10)
- SIT (engl. Second Identification Test)
- Novi postupak za odabir monografija gotovih oblika

4.3. Ostalo

- Svečano obilježena 700. obljetnica osnivanja i djelovanja Ljekarne Male braće

5. Nazivi biljnih droga: nova suradnja s FBF-om

6. Novi dodatak HRF 4.4 objavljen 27.11.2017.

7. Normirani izrazi, rasprave o izrazima.

- mišljenje RGNI o izrazu **capsule shell**;
- izrazi vezani uz opću monografiju *0671 Pripravci za inhaliranje*:
 - Pressurised metered-dose preparations = Stlačeni dozirani pripravci za inhaliranje,
 - Metered dose and pre-metered dose = odmjerena doza i unaprijed odmjerena doza,
 - Pre-metered inhalers are loaded with powders pre-despensed in capsules or other suitable forms = Inhalatori s unaprijed odmjerenim dozama napunjeni su prašcima prethodno podijeljenim u kapsule ili druge prikladne farmaceutske oblike,
 - Device-metered inhalers may use a powder reservoir, where the dose is created by a metering mechanism within the inhaler = Kod inhalatora sa spremnikom za prašak, dozu odmjerava odmjerne jedinica (dozator) unutar inhalatora.

8. Farmakopejski rječnik – ispravci, neriješeni izrazi, novi izrazi – tablica u prilogu

9. Prijedlozi za objavljivanje novih tekstova u Hrvatskoj farmakopeji

10. Plan rada u 2018. godini

11. Prijedlozi datuma održavanja sjednica u 2018. godini:

četvrtak 08.03.2018.

četvrtak 07.06.2018.

četvrtak 13.09.2018.

četvrtak 13.12.2018.

Ad 1.

Dnevni red jednoglasno je usvojen.

Ad 2.

Nitko od prisutnih nije iskazao postojanje sukoba interesa po nijednoj točki dnevnog reda niti je prijavio bilo kakvu promjenu u osobnim podacima.

Ad 3.

Zapisnik 12. sjednice jednoglasno je usvojen.

Ad 4.*4.1. Novosti iz HALMED-a**4.1.1. HALMED u suradnji s HFD-om provodi kampanju o važnosti prijavljivanja sumnji na nuspojave lijekova*

HALMED je u suradnji s HFD-om bio nositelj kampanje o važnosti prijavljivanja sumnji na nuspojave lijekova. Kampanja se provodila putem društvenih mreža u sklopu Europskog tjedna svjesnosti o važnosti prijave sumnji na nuspojave, od 20. do 24. studenog 2017. godine, te je bila usmjerena na poticanje prijavljivanja sumnji na nuspojave bezreceptnih lijekova. Ovo je samo jedna u nizu akcija podizanja svijesti kod pacijenata i zdravstvenih djelatnika o važnosti prijavljivanja svake sumnje na nuspojavu lijeka jer se time prikupljaju podaci koji omogućuju bolje razumijevanje sigurnosnog profila lijeka. Svaku sumnju na nuspojavu moguće je prijaviti izravno HALMED-u: putem [mobilne](#) ili [on-line](#) aplikacije ili slanjem ispunjenog [obrasca](#) putem e-pošte, pošte ili telefaksa.

4.1.2. Konferencija "Cjeloviti regulatorni pristup – od odobrenja do primjene lijeka"

11. prosinca 2017. godine u hotelu Panorama u Zagrebu održat će se regulatorna i farmakovigilancijska konferencija "Cjeloviti regulatorni pristup - od odobrenja do primjene lijeka". Prijave su bile otvorene do 07. prosinca 2017. Na konferenciji će se razmatrati sljedeće teme:

- Arbitražni postupci
- Ishod ocjene PSUSA-e i sigurnosnog signala
- Nacrt (mock-up) pakiranja lijeka
- Novi načini prikupljanja informacija o sigurnosti primjene lijekova
- Farmakovigilancijski EU projekti
- Opskrba tržišta lijekovima
- Krivotvoreni lijekovi
- Sigurnosne oznake na lijekovima
- IT novosti na području lijekova

4.1.3. Hrvatska među prvih osam zemalja članica EU-a čije inspekcijske nadzore nad dobrom proizvođačkom praksom priznaje FDA

Američka uprava za hranu i lijekove (FDA) potvrdila je Republiku Hrvatsku kao jednu od prvih osam zemalja članica Europske unije čije će inspekcijske nadzore nad dobrom proizvođačkom praksom u

proizvodnji lijekova FDA ubuduće priznavati. Temeljem provedene ocjene, FDA je utvrdila da inspekcijski sustav HALMED-a u potpunosti udovoljava zahtjevima FDA-a. Navedena odluka FDA-a o priznavanju predmetnih inspekcijskih nadzora stupila je na snagu 1. studenog 2017. godine te obuhvaća nacionalna regulatorna tijela za lijekove Austrije, Francuske, Hrvatske, Italije, Malte, Španjolske, Švedske i Ujedinjenog Kraljevstva. Inspektorati ostalih zemalja EU biti će ocijenjeni do 15.07.2019.

4.2. Novosti iz EDQM-a

4.2.1. Zaključci 159. sjednice Komisije Ph. Eur.

Prisutni su upoznati s novostima iz EDQM-a i najvažnijim odlukama Komisije Ph. Eur. donesenima tijekom 159. sjednice održane u studenom o.g.:

- odobrena je monografija *Rotigotine (3014)* u okviru postupka P4 za tvari koje su pod patentnom zaštitom te prva monografija za monoklonsko protutijelo *Infliximab concentrated solution (2928)* koja je ujedno podloga za izradu monografija ove grupe lijekova,
- novoodobrene su i sljedeće monografije: *Phenoxyethylpenicillin*, *benzathine (2636)*, *Zoledronic acid monohydrate (2743)*, *Imidacloprid for veterinary use (2924)*, *Podophyllotoxin (2750)*, *Sulfobutylbetadex sodium (2804)*, *Concentrated solutions for haemofiltration and haemodiafiltration (2770)*, *Digitalis purpurea for homoeopathic preparations (2705)*, *Lightyellow sophora root (2440)*, *Gastrodia rhizome (2721)* i *Phytomenadione, racemic (3011)*,
- ukinuto je opće poglavlje *Abnormal toxicity (2.6.9)* i posljedično revidirano 49 monografija u kojima se ovo ispitivanje izostavlja (razlog: navedenim ispitivanjem na životinjama nije moguće odgovarajuće dokazati toksičnost),
- ukidaju se monografije *Desoxycortone acetate (0322)* i *Emetine hydrochloride pentahydrate (0081)* iz razloga što se navedene tvari ne koriste ili ih proizvođači ne proizvode,
- predviđeno ukidanje monografije *Codeine phosphate sesquihydrate (0075)* zaustavljeno je nakon HALMED-ove obavijesti o lijeku na hrvatskom tržištu koji ga sadrži (Caffetin). U suradnji s Alkaloidom kao jedinim proizvođačem ove djelatne tvari (bez reakcije hrvatskih delegata monografija bi se ukinula) EDQM će raditi na reviziji monografije,
- ukupno je revidirano 108 monografija i 18 poglavlja, uključujući opće poglavlje o staklenim spremnicima za farmaceutsku upotrebu, a objavit će se u dodatku Ph. Eur. 9.6 te stupaju na snagu 01.01.2019.,
- Uzbekistan je predao zahtjev za dobivanje statusa promatrača u Ph. Eur., a o zahtjevu će se glasovati na sljedećoj sjednici u ožujku 2018. g.,
- najavljene su izmjene u radu PDG grupe, koje bi trebale povećati efikasnost rada grupe, uz samo jedan zajednički sastanak godišnje.

4.2.2. Histamin (2.6.10)

Zaustavljena je revizija monografije *Gentamicinsulfata (0331)* zbog pronađenog onečišćenja histaminom, koje nije obuhvaćeno monografijom. Izvor histamina je riblji bujon koji se koristi kao hranjivi supstrat u postupku proizvodnje antibiotika. Predloženo je da se tijekom revizije monografije u poglavlje o proizvodnji doda tekst: „it is produced by methods of manufacturing designed to

minimise or eliminate substances lowering blood pressure". Također je zatražena revizija opće metode za ispitivanje histamina (2.6.10.), kao npr. ELISA, kako bi se obuhvatile i druge tvari kod kojih postoji rizik od povećane količine histidina, prekursora histamina. Nakon revizije ovog poglavlja, odlučit će se hoće li i pojedinačne monografije, osim upućivanja na ovo opće poglavlje, sadržavati dodatna upozorenja o sadržaju histamina.

4.2.3. SIT (engl. Second Identification Test)

Drugoredna identifikacija ili SIT uglavnom obuhvaća jednostavne kemijske reakcije potvrde identiteta tvari koje se koriste u ljekarni za pripremu magistralnih i galenskih pripravaka. Kako je većina reagensa koja se u tu svrhu koristi štetna za ljudsko zdravlje ili okoliš, nisu zadovoljeni zahtjevi REACH regulative ([Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals Regulation](#)). Stoga je pri Europskoj farmakopeji osnovana Grupa za SIT s ciljem revizije monografija koje propisuju SIT. Završetak revizije monografija planira se do 11. izdanja Ph. Eur. Glavni je prijedlog za reviziju da se drugoredna identifikacija provodi tankoslojnom kromatografijom (TLC) i određivanjem tališta koristeći jednostavnu aparaturu i radne standarde što je uobičajena praksa u nekim zemljama zapadne Europe (primjerice, u Njemačkoj, Austriji i Švicarskoj). No, u većini se zemalja zbog specifičnosti nacionalnog zakonodavstva SIT ne provodi u ljekarni. Stoga je odlučeno da se u općem poglavlju 2034 *Substances for pharmaceutical use* i u *General Notices* naznači kako se odluka o obvezi provođenja potvrde identiteta donosi na nacionalnoj razini, odnosno svaka se zemlja mora izjasniti hoće li obvezati ljekarnike na provođenje identifikacije prema monografiji Ph. Eur. ili će na snazi biti drugi mehanizmi kao što je priznavanje certifikata analize proizvođača za pojedino pakiranje sirovine. Ovo potonje može poskupiti cijenu sirovine što je moguća prepreka za bolničke ljekarne koje supstance naručuju putem javne nabave pri čemu je nerijetko glavni kriterij upravo cijena. Mišljenje je većine prisutnih članova Povjerenstva da je unutar trenutne organizacije rada u hrvatskim ljekarnama nerealno očekivati provođenje potvrde identiteta, a poglavito temeljem TLC-a i određivanja tališta. Osim toga, samom potvrdom identiteta ne dobiva se cjelovita informacija o kakvoći (npr. čistoći) sirovine te je u tom smislu bolja opcija raspolagati certifikatom analize provjerenih (ovlaštenih) proizvođača. Predsjednica Povjerenstva uputit će interesnim stranama putem Hrvatske ljekarničke komore poziv na raspravu kako bi se donijela službena odluka koja najbolje odgovara ljekarničkoj praksi u RH. Bez donošenja nacionalne odluke ljekarnici su obvezni slijediti monografiju Ph. Eur.

4.2.4. Novi postupak za odabir monografija gotovih oblika

Na 159. sjednici Komisije Ph. Eur. predloženo je da se pokrene postupak kreiranja monografija za postojeće lijekove (engl. multi-source products). Postupak bi uključivao prikupljanje podataka o određenom lijeku (npr. proizvođači i njihova mogućnost sudjelovanja u izradi monografije) putem Pharmeurope kako bi u konačnici lijek svakog uključenog proizvođača odgovarao dogovorenoj monografiji. Prisutni članovi Povjerenstva upoznati su s argumentima UK protiv ovog prijedloga. Važni razlozi protivljenja su iziskivanje previše resursa i od Ph. Eur. i od proizvođača te bojazan da će neki proizvođači morati odustati od proizvodnje starih lijekova. IK je naglasio da proizvođači žele da lijekovi s istom djelatnom tvari odgovaraju jednakim kriterijima kakvoće, ali s druge strane za postojeće lijekove navedeno izjednačavanje može zahtijevati reformulaciju i posljedično novu studiju bioekvivalencije. Prijedlog je idejno dobar, ali u praksi ima dosta realnih prepreka. Stav je prisutnih članova Povjerenstva da je opravdano kreirati monografije jedino za nove lijekove (engl. single-

source products). Predsjednica Povjerenstva nastojat će upoznati šire interesne skupine s ovim prijedlogom kako bi se na osnovu povratnog odgovora formirao službeni stav Hrvatske.

4.3. Ostale novosti

4.3.1. 135 godina studija farmacije na Sveučilištu u Zagrebu

Preglednim izlaganjem profesorice Nigović prisutni su upoznati s kronologijom razvoja studija farmacije u okviru Zagrebačkog sveučilišta od uvođenja Farmaceutskog učevnog tečaja 1842. g. pri tadašnjem Mudroslovnom fakultetu do danas. Učevni je tečaj činio dvogodišnji studij te dvije godine ljekarničke prakse, a 1928. g. prerasta u četverogodišnji studij. Istaknuta imena tog razdoblja su dekani Gustav Janeček, profesor kemijskih predmeta i Antun Vrgoč, profesor farmakognozijske. Godine 1962. mijenja se naziv fakulteta u Farmaceutsko-biokemijski fakultet koji je organiziran kroz tri smjera: farmaceutsko-tehnološki, medicinsko-biokemijski i prehrambeno-sanitarni. Ovaj potonji ukida se 1975. g. zbog nedostatnog interesa. Reorganizacijom 1986. g. fakultet je podijeljen na dva studija: studij farmacije i studij medicinske biokemije. Devetosemestralni studij uveden je 2002. g. koji 2005. g. postaje petogodišnji integrirani studij. Od 2012. g. stručna praksa integrirana je u 10. semestar studija (ukupno 900 sati). Zbog smjene generacija na tržištu rada povećana je upisna kvota na 140 studenata farmacije i 35 studenata medicinske biokemije. Fakultet svakih pet godina prolazi postupak akreditacije od strane domaćih i stranih stručnjaka te studenata drugih sveučilišta što je ujedno i prilika za reviziju i unaprjeđenje nastavnog programa. Tako je doktorski studij FBF-a uz još dva fakulteta Sveučilišta u Zagrebu ocijenjen s visokom razinom kvalitete. Obilježavanje 135. obljetnice Fakulteta završeno je svečanom akademijom u Hotelu Westin 26. rujna 2017. g., a od prigodnih publikacija objavljena je Spomenica FBF-a.

4.3.2. Svečano obilježena 700. obljetnica osnivanja i djelovanja Ljekarne Male braće

U Dubrovniku je svečano obilježeno 700 godina neprekinutog djelovanja Ljekarne Male braće. Ustanovili su je franjevci izgradnjom samostana još 1317. g. Sa sigurnošću se može zaključiti da Ljekarna djeluje od spomenute godine jer je briga za bolesnu braću bila uobičajena sastavnica franjevačkog života. Nakon 2. sv. rata Ljekarna djeluje u sklopu Ljekarni Dubrovnik. U dijelu samostana gdje je prije bila Ljekarna sada je muzej u kojem se može vidjeti kako je Ljekarna nekad izgledala i upoznati se sa starim recepturama prema kojima Ljekarna i danas pripravlja tradicionalne kreme.

Ad 5.

Ured za farmakopeju HALMED-a započeo je uspješnu suradnju s doc. dr. sc. Biljanom Blažeković sa Zavoda za farmakognoziju FBF-a povezano s prijevodom nazivlja monografija biljnih droga tradicionalne kineske medicine. Doprinos doc. Blažeković počeo je od izdanja HRF 4.4, a njena stručna potpora objavit će se u popisu suradnika Hrvatske farmakopeje.

Ad 6.

27.11.2017. objavljen je HRF 4.4 koji odgovara Dodatku Ph. Eur. 9.4, objavljenom u listopadu 2017. g. Novi i revidirani tekstovi stupaju na snagu 1. travnja 2018. g., a ispravljani tekstovi objavljeni u Ph. Eur. 9.4 stupaju na snagu do 30. studenog 2017. g. (ako nije drugačije navedeno).

HRF 4.4 uključuje nove prijevode sljedećih općih poglavlja i monografija:

2.4.20. Određivanje elementarnih onečišćenja,

5.1.8. Mikrobiološka kakvoća biljnih lijekova za primjenu kroz usta i ekstrakata korištenih za njihovu pripremu,

5.20. Elementarna onečišćenja,

Amonijev hidrogenkarbonat (1390),

Dekspantenol (0761) i

Natrijev jodid (0196).

Opća monografija Kapsule (0016) prevedena je u cijelosti.

Ad 7.

7.1. Opća monografija 0016 Kapsule:

Na sastanku Radne grupe za normirane izraze HALMED-a iz studenog 2017. g. dogovoreni su sljedeći prijevodi za capsule shell:

- "tijelo i kapica kapsule" kod tvrdih kapsula,
- "ovojnica kapsule" kod mekih kapsula i
- "kapsula se sastoji od dva tvrda dijela" kod škrobnih kapsula (posredni prijevod).

7.2. Opća monografija 0671 Pripravci za inhaliranje

Izrazi u općoj monografiji *0671 Pripravci za inhaliranje* razmatrat će se na sastanku Radne grupe za normirane izraze, koji će se održati 12. prosinca 2017. g. Članovi Povjerenstva biti će upoznati s dogovorenim prijevodima te Uredu za farmakopeju mogu uputiti svoje mišljenje i prijedloge.

Ad 8.

Razmatranje neriješenih i novih izraza u Farmakopejskom rječniku (prema tablici distribuiranoj članovima uz poziv za sjednicu) odgođeno je za sljedeću sjednicu Povjerenstva, a od članova se očekuje da svoje prijedloge prosljede Uredu za farmakopeju najkasnije dva tjedna prije sljedeće sjednice.

Ad 9.

Prijevodi novih tekstova u HRF nastavit će slijediti zahtjeve Ljekarne Splitsko-dalmatinske županije. Dodatnih prijedloga za objavljivanje prijevoda tekstova nije bilo.

Ad 10.

Plan rada u 2018. g. uključuje sljedeće aktivnosti:

- Daljnje usklađivanje i dopunjavanje Farmakopejskog rječnika,
- Prijevodi novih tekstova (dovršiti zahtjeve Ljekarne Splitsko-dalmatinske županije),
- Predstavljanje širim interesnim skupinama novi put odabira gotovih lijekova čije će se monografije izrađivati,
- Rješavanje nedoumica oko drugoredne identifikacije u suradnji s Hrvatskom ljekarničkom komorom; laboratorijska ispomoć SIT grupi; prijevod vodiča SIT grupe za neslužbeni dio HRF,
- Normirani izrazi,

- Popularizacija Hrvatske farmakopeje, osobito unutar ljekarni (mogućnost ispisa i niža cijena ovisno o odluci Upravnog vijeća HALMED-a),
- Pripremne radnje za 130. obljetnicu HRF (sastanak Nacionalnih farmakopejskih tijela predviđen je u svibnju 2018. g., a središnja proslava u rujnu iste godine).

Ad 11.

Članovi Povjerenstva složili su se s planiranim datumom sjednica u 2018. god. (eventualne promjene dogovarat će se prema potrebi).