

## 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 надлежног за послове здравља (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 да ли је потребно да буде произведена у складу са одговарајућим Смерницама добре произвођачке праксе.

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; 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 безбедност пацијента.

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 (нпр. помоћне супстанце 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 квалификације односно реквалификације добављача активних и помоћних супстанци за израду магистралних лекова проверава се поседовање следећих важећих докумената: сертификат Добре произвођачке праксе (*GMP* сертификат), односно извештаја о усаглашености производње са Смерницама Добре произвођачке праксе – други део, сертификат о усклађености те супстанце са монографијом Европске фармакопеје (*CEP* сертификат). Квалификација и реквалификација добављача се врши у складу са стандардима и смерницама добре апотекарске праксе за планирање, набавку, пријем, складиштење и чување, утврђеним Прилогу 3, који је одштампан уз овај водич и чини његов саставни део.

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

- 1) 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 испоручену серију активне супстанце;
- 2) 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 испоручену серију активне супстанце;

- 3) за помоћну супстанцу за коју је на основу процене ризика магистар фармације утврдио да мора да буде произведена у складу са Смерницама Добре произвођачке праксе за активне супстанце, и произвођач има важећи *СЕР* или *GMP сертификат* или *Извештај инспекције за место производње те помоћне супстанце* – доставља се *Сертификат анализе произвођача* за испоручену серију помоћне супстанце;
- 4) за помоћну супстанцу за коју је на основу процене ризика магистар фармације утврдио да не мора да буде произведена у складу са Смерницама Добре произвођачке праксе за активне супстанце - доставља се *Сертификат анализе произвођача* односно *Сертификат анализе овлашћене, односно акредитоване лабораторије* за испоручену серију помоћне супстанце.

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:

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

Након пријема у апотеку, обавезна је квалитативна анализа сваке серије у циљу идентификације супстанци помоћу стандардних реагенса, одређивањем тачке топљења или другом методом идентификације у складу са упутством које даје фармакопеја.

У случају да Апотекарска установа поседује сопствену лабораторију за контролу квалитета квалитативна анализа улазних супстанци и материјала се може обавити у њој. Обавеза апотеке је да се узроковану супстанцу издвоји у карантин и прописно обележи док не стигну резултати анализе.

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

За израду магистралних лекова одговоран је магистар фармације специјалиста фармацеутске технологије, односно магистар фармације.

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.

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.

Посебна пажња се посвећује изради магистралних лекова у асептичним условима, уз примену свих услова и поступака које захтева асептични поступак израде. Израду магистралних лекова у асептичним условима обавља магистар фармације специјалиста фармацеутске технологије, односно магистар фармације са одговарајућом обуком.

У случају постојања дилеме везане за поступак израде магистралног лека, потребно је потражити савет и мишљење магистра фармације специјалисте фармацеутске технологије.

Паковање се врши у одговарајућу амбалажу која је прилагођена фармацеутском облику лека, односно има одговарајући квалитет прописан фармакопејом за одређени фармацеутски облик, место и начин припреме и која обезбеђује квалитет лека током његове примене.

Обележавање магистралног лека је на српском језику у складу са важећим законским и подзаконским прописима из ове области:

- 1) према начину употребе - код лекова намењених за спољашњу употребу сигнатуром црвене боје, са назнаком „за спољашњу употребу”, а код лекова за унутрашњу (пероралну) употребу сигнатуром беле боје, са назнаком „за унутрашњу употребу”;
- 2) сигнатура обавезно мора садржати следеће, читко написане податке:
  - (1) назив и адресу апотеке у којој је израђен лек,
  - (2) начин употребе,
  - (3) количину магистралног лека,
  - (4) датум израде,
  - (5) потпис магистра фармације који је израдио лек,
  - (6) рок употребе,
  - (7) број под којим је рецепт заведен у евиденцији израде магистралних лекова,
  - (8) број потврде о преузимању лека (обезбеђивање следљивости магистралног лека),
  - (9) начин чувања лека (у случају када постоје посебни захтеви за чување лека),
  - (10) назив и концентрацију конзерванса уколико га лек садржи.

За официнални магистрални лек, на сигнатури се наводи име лека из важеће фармакопеје или стручно прихваћено име у методологији израде лекова (*Formulae magistrales*) и другим стручним приручницима, фармацеутски облик, доза односно концентрација.

Уколико прописани магистрални лек није официналан, на сигнатури се наводи назив активне супстанце, односно супстанци, као и њена концентрација, односно доза.

- 3) уколико је потребно, треба обезбедити помоћну сигнатуру која даје додатна упутства или упозорења;
- 4) код лекова типа суспензија/емулзија обележавање се врши додатном сигнатуром „пре употребе промућкати“;
- 5) ако лек за спољашњу употребу садржи супстанце које спадају у групу отровних супстанци, обележавање се врши и додатном сигнатуром „отров“;
- 6) ако се магистрални лек чува на хладном, паковање магистралног лека обележава се сигнатуром „чувати на хладном месту“;
- 7) режим чувања лека мора бити видно обележен уколико се лек чува на температури од 2 до 8°C;
- 8) 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 знаком „ad manum medicī“ или „у руке лекару“.

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:

- 1) датум израде,
- 2) број потврде о преузимању лека,
- 3) име и презиме пацијента,
- 4) састав израђеног магистралног лека (назив, количину, интерни контролни број или серијски број сваке употребљене активне и помоћне супстанце),
- 5) назив здравствене установе/приватне праксе у којој је лек прописан,
- 6) име и презиме лекара који је прописао лек,
- 7) име и презиме маистра фармације специјалисте/маистра фармације који је лек израдио и који је лек издао.

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 отварања лека (што је посебно важно код лекова израђених у асептичним условима).

Саветовање пацијената се обавља као и код осталих лекова, у складу са стандардима и смерницама добре апотекарске праксе за издавање лекова, медицинских средстава и других производа за унапређење и очување здравља, утврђеним у Прилогу број 6а и 6б који је одштампан уз овај водич и његов је саставни део.

У апотеци може да се врши израда магистралног лека у очекивању рецепта односно требовања уколико дати препарат није на листи галенских лекова. Магистрални лек у очекивању рецепта односно требовања може бити израђен у количини која одговара познатој, устаљеној, дневној потрошњи тог магистралног лека у тој организационој јединици, а која не може бити већа од количине довољне за издавање на десет рецепата. Израђене количине морају бити евидентиране кроз евиденцију израђених лекова, а на

сигнатури се у моменту израде, поред свих података горе наведених, обавезно мора уписати назив препарата са концентрацијом активне супстанце.

Уколико се у апотеци врши израда међупроизвода који се користи у даљој изради магистралног лека у тој апотеци, врши се евидентирање кроз евиденцију израђених лекова и обележавање.

Евиденција израђених међупроизвода 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 међупроизвода (назив, количину, интерни контролни број или серијски број сваке употребљене активне и помоћне супстанце), име и презиме маистра фармације специјалисте/маистра фармације који је међупроизвод израдио.

Обележавање међупроизвода је на латинском или српском језику у складу са важећом фармакопејом и садржи најмање следеће податке: назив међупроизвода, 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 односно количину конзерванса уколико га садржи.

У случају када се израда магистралног лека врши у једној апотеци, а издавање односно преузимање од стране пацијента, у другој организационој јединици исте установе, 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 ГАЛЕНСКОЈ ЛАБОРАТОРИЈИ АПОТЕКЕ ОДНОСНО БОЛНИЧКЕ 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 У ГАЛЕНСКОЈ ЛАБОРАТОРИЈИ АПОТЕКЕ ОДНОСНО БОЛНИЧКЕ АПОТЕКЕ**

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 прописом којим се уређује израда медицинског средства у здравственој установи.

#### **4.4 СТАНДАРДИ ЗА ИЗРАДУ ДРУГИХ ПРОИЗВОДА У ГАЛЕНСКОЈ ЛАБОРАТОРИЈИ АПОТЕКЕ**

Израда других производа за унапређење и очување здравља обавља се у складу са прописима којима се уређују други производи за унапређење и очување здравља и принципима добре праксе у изради ових производа.

Израда козметичких производа у галенској лабораторији се обавља у складу са прописима којима се уређују козметички производи и принципима 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 лекова 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 пропису којим се уређују козметички производи, као ни боје, конзервансе ни УВ филтере који нису наведени у Прилогу прописа којим се уређују козметички производи.

## 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 активне односно помоћне супстанце*

Сертификат анализе садржи назив и адресу произвођача 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.

*Смерница ICH Q9*, садржи начела примене алата за Управљање ризиком квалитета који се могу применити на различите аспекте фармацеутског квалитета, укључујући и помоћне супстанце.

У поступку процене ризика могу се користити Смернице за формализовану процену ризика за одређивање одговарајуће добре произвођачке праксе за помоћне супстанце које се употребљавају у производњи лекова.

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 треба утврдити профил ризика (низак, средњи 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, неопходно је спровођење сталне анализе ризика на основу параметара 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.

Напред наведена процена ризика није потребна за супстанце које се додају у магистрални лек као стабилизатори активних супстанци које саме по себи, без њиховог додатка, нису стабилне.

*Доказ да је помоћна супстанца произведена у складу са Смерницама Добре произвођачке праксе*

Осим важећег СЕР за одређену помоћну супстанцу или *GMP* сертификата за место производње те помоћне супстанце, издатог 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, као доказ да та помоћна супстанца (*ексципијенс*) произведена у складу са Смерницама Добре произвођачке праксе, може да буде важећи сертификат издат од независног сертификационог тела у оквиру ЕХСiРАСТ Сертификационе шеме (ЕХСiРАСТ сертификат) за место производње помоћне супстанце.

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

*Смањење ризика од грешке у изради магистралног лека 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 (у очекивању рецепта/требовања), евиденција израде целокупне количине се води под једним бројем, у циљу обезбеђења следљивости лека до пацијента.