

# Sustavi kvalitete za izradu lijekova u ljekarničkim zdravstvenim ustanovama

---

Knežević, Hrvoje

Professional thesis / Završni specijalistički

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:937042>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-17**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

**Hrvoje Knežević**

**SUSTAVI KVALITETE ZA IZRADU LIJEKOVA U  
LJEKARNIČKIM ZDRAVSTVENIM USTANOVAMA**

**Specijalistički rad**

Zagreb, 2020.

Rad je predan na ocjenu Vijeću za specijalističke studije Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta, radi stjecanja akademskog naziva sveučilišnog magistra razvoja lijekova.

PSS studij: **Razvoj lijekova**

Mentor rada: prof. dr. sc. Renata Jurišić-Grubešić

Specijalistički rad obranjen je dana 9. ožujka 2021. godine u 17.00 sati preko on-line platforme MS Teams, pred povjerenstvom u sastavu:

1. izv. prof. dr. sc. Ivan Pepić,

Zavod za farmaceutsku tehnologiju

Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet

2. prof. dr. sc. Renata Jurišić-Grubešić,

Zavod za analitiku i kontrolu lijekova,

Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet

3. dr. sc. Maja Lusina Kregar,

HALMED

Rad ima 107 listova.

Rad je izrađen u okviru poslijediplomskog specijalističkog studija Razvoj lijekova na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.

Ovim sam radom proširio saznanja o razvoju propisa i smjernica za izradu ljekarničkih pripravaka te stekao nova znanja o planiranju i uvođenju sustava kvalitete za izradu lijekova u ljekarničkim zdravstvenim ustanovama.

## **SAŽETAK**

Velikim proizvođačima lijekova financijski je teško zadovoljiti specifične potrebe manjeg broja pacijenata za koje bi trebalo osigurati individualnu proizvodnju tek nekoliko pakiranja lijeka u skupom i sofisticiranom sustavu dobre proizvođačke prakse (GMP). Stoga za manje laboratorije privatnih i javnih zdravstvenih ljekarničkih ustanova postoji specifična niša pacijenata čije potrebe mogu zadovoljiti s relativno malim financijskim ulaganjima izvan samog troška otvaranja prakse. No, problem pritom predstavlja nepotpuna definiranost i pravna neobveznost uvjeta za izradu lijekova u zdravstvenim ustanovama, što je već dugo tema rasprave brojnih stručnih i regulatornih tijela. Kroz detaljan pregled relevantne literature, ovaj specijalistički rad problematizira temu razvoja i uvođenja sustava kvalitete u manje laboratorije zdravstvenih ljekarničkih ustanova. Uvođenjem sustava kvalitete točno bi se definirale vezane obveze spomenutih zdravstvenih ustanova, potom uloga ljekarnika kao ključnog zdravstvenog djelatnika u procesu izrade lijekova, kao i odgovarajuća primjena i dokumentiranje svih postupaka tijekom izrade pripravaka u ljekarničkim zdravstvenim ustanovama. Na taj bi se način osigurala izrada visokokvalitetnih i učinkovitih lijekova za specifične individualne potrebe pojedinačnih pacijenata.

## **CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj specijalističkog rada je detaljan pregled relevantne stručne i pravne literature te sažimanje odgovarajuće regulative i smjernica koje se odnose na izradu lijekova u ljekarničkim zdravstvenim ustanovama (galenskih i magistralnih pripravaka), kao i obrazloženje potrebe uspostave sustava kvalitete u njihovoj izradi, s konačnim ciljem minimizacije rizika i povećanja dobrobiti za pacijente zdravstvene ustanove.

## **MATERIJALI I METODE**

Istraživanja u okviru ovog specijalističkog rada teorijskog su karaktera. Rad je prvenstveno usmjeren na pregled, razvoj i međuovisnosti propisa pravne i stručne tematike trenutno važećih u Republici Hrvatskoj, zapadnim zemljama Europske unije i Sjedinjenim Američkim Državama. Kroz pregled relevantne literature problematizira se tema sustava kvalitete manjih laboratorija, počevši od koncepta upravljanja rizicima u životnom ciklusu ljekarničkog pripravka, preko pregleda stanja njihove regulative u pojedinim državama, do nastanka smjernica iz Rezolucije vijeća ministara Vijeća Europe CM/Res iz 2016. te Vodiča dobre preparativne prakse PIC/S-a. Navedene međunarodne smjernice uspoređuju se sa stručnim smjernicama za izradu ljekarničkih pripravaka u laboratorijima ljekarničkih zdravstvenih ustanova RH.

## **REZULTATI**

Trenutačni propisi RH relativno slabo definiraju uvjete u kojima bi se odvijala izrada malih serija galenskih i pojedinačnih magistralnih pripravaka. Detaljan pregled razvoja zakona i smjernica za izradu ljekarničkih pripravaka u ustanovama zdravstvene skrbi omogućit će zdravstvenim djelatnicima u tom području pregledniji uvid u strukturu sustava kvalitete i slične prakse drugih zemalja te im ukazati na potrebe i načine uvođenja sustava kvalitete s ciljem ispoštivanja suvremenih tendencija u proizvodnji takvih pripravaka. Na taj će način zdravstveni djelatnici moći bolje shvatiti ključne koncepte, poput kontrole rizika i životnog ciklusa pripravka, kao i uvjete koje moraju ispuniti kako bi izrađivali ljekarničke pripravke zadovoljavajuće kakvoće i očekivanog terapijskog ishoda za specifične pojedinačne potrebe pacijenata.

## **ZAKLJUČAK**

S ciljem uspostavljanja sustava kvalitete u ljekarničkim zdravstvenim ustanovama u svrhu izrade lijekova, svi djelatnici zdravstvenih ustanova moraju pridonijeti nastanku i razvitku potrebnih elemenata takvog sveobuhvatnog sustava kvalitete. Radom su predstavljeni i obrazloženi primjeri struktura sustava osiguranja kvalitete koje zdravstvene ustanove mogu uvesti ovisno o svojim ciljevima, kao i konkretan plan uvođenja sustava kvalitete u ljekarničke zdravstvene ustanove kroz faze pripreme, planiranja i implementacije.



## **SUMMARY**

Big medicine manufacturers find meeting the specific needs of a small number of patients unprofitable because they imply the production of only a few packages of medicines in an expensive and sophisticated system of Good manufacturing practice (GMP). Therefore, there is a specific niche for such patients in smaller laboratories of both private and public healthcare pharmacy establishments, and their needs can be met with relatively small financial investments beyond the cost of starting a business. However, there are problems with this because of the incomplete and legally non-binding nature of conditions for the preparation of medicines in healthcare establishments. This topic has been the subject of discussion by numerous professional and regulatory authorities. Following a detailed review of the relevant literature, this paper introduces the topic of development and introduction of quality systems in smaller laboratories of pharmacy healthcare establishments. The introduction of a quality system would precisely define the obligations of the establishments, the role of pharmacists as key health professionals in pharmaceutical preparation, as well as the appropriate implementation and documentation of all procedures included. It would ensure the preparation of effective and high-quality preparations for the specific needs of individual patients.

## **OBJECTIVES**

The objective of the thesis is to explain the need of establishing a quality system for pharmaceutical preparations. It will be achieved by studying relevant literature and guidelines and summarizing regulations related to the pharmaceutical preparations (galenic and magistral/stock and extemporaneous preparations) prepared in pharmacy healthcare establishments.

## **MATERIAL AND METHODS**

Research within this paper is of theoretical nature. The paper is primarily focused on the review, development and interdependence of relevant legal and professional regulations in the Republic of Croatia, other countries of the European Union and the United States. The paper handles the topic of the quality system of smaller laboratories from the concept of risk management in the life cycle of a pharmaceutical preparation through the review of their regulations in individual countries. The thesis comprises what has been discussed at events relative to the adoption of guidelines of the Council of Europe's Resolution CM / Res from 2016 and PIC/C's Guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments. These international guidelines are compared with professional guidelines in the laboratories of pharmaceutical healthcare establishments in the Republic of Croatia.

## **RESULTS**

The current regulations of the Republic of Croatia poorly define the conditions in which the preparation of a small series of galenic and individual magistral preparations should take place. Elaboration and development of laws and guidelines will provide health professionals in this area a clearer insight into the structure of quality systems and practices of pharmaceutical preparation in other countries. In this way, healthcare professionals will be able to better understand key concepts, such as risk control and product life cycle, as well as the requirements they must fulfill in order to produce pharmaceutical preparations of satisfactory quality and expected therapeutic outcome for specific individual patient needs.

## **CONCLUSION**

In order for pharmacy healthcare establishments to introduce a quality system for the purpose of medicine preparation, all healthcare establishment's management and staff must contribute to the development of the necessary quality system elements. The paper presents and explains examples of quality assurance system structures that healthcare establishments can use depending on their strategic planning, as well as a specific plan for introducing a quality system in pharmacy healthcare institutions through phases of preparation, planning, and implementation.

# SADRŽAJ

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA.....	1
1.1. Individualizacija ljekarničke skrbi.....	1
1.1.1. Farmaceutska industrija i izrada ljekarničkih pripravaka.....	2
1.1.2. Koristi za pacijente od ljekarničkih pripravaka izrađenih za individualne potrebe.....	7
1.1.3. Glavne razlike životnog ciklusa <i>gotovog</i> lijeka i ljekarničkog pripravka.....	10
1.2. ŽIVOTNI CIKLUS LJEKARNIČKOG PRIPRAVKA.....	15
1.2.1. Farmakoterapijska procjena.....	15
1.2.2. Definiranje recepture i načina izrade ljekarničkog pripravka.....	20
1.2.3. Skladištenje i distribucija.....	30
1.3. KONCEPT UPRAVLJANJA RIZICIMA KVALITETE.....	32
1.3.1. Procjena rizika u životnom ciklusu ljekarničkog pripravka.....	40
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	45
3. MATERIJALI I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI.....	47
3.1. REGULATIVA LJEKARNIČKIH PRIPRAVAKA U EU.....	47
3.1.1. Regulativa Velike Britanije.....	51
3.1.2. Regulativa Sjedinjenih Američkih Država.....	52
3.1.3. Doprinos WHO-a i FIP-a.....	53

3.2. DOPRINOS VIJEĆA EUROPE – ZAKLJUČCI ISTRAŽIVANJA O NESUKLADNOSTI U PRAKSAMA LJEKARNIČKIH PRIPRAVAKA MEĐU EUROPSKIM ZEMLJAMA.....	53
3.2.1. Donošenje Rezolucije CM/Res 2011.....	58
3.2.2. Ključne točke Rezolucije CM/Res 2011(1) i donošenje Rezolucije CM/Res 2016(2)...	60
3.3. DOPRINOS PIC/S-a: DONOŠENJE VODIČA DOBRE PREPARATIVNE PRAKSE.....	67
4. RASPRAVA.....	70
4.1. KONCEPT FARMACEUTSKOG SUSTAVA KVALITETE.....	70
4.1.1. Veza regulative i smjernica s upravljanjem rizicima životnog ciklusa pripravka i potrebom za postojanjem sustava kvalitete.....	70
4.1.2. Odlučivanje o prikladnosti strukture sustava kvalitete i referentnih smjernica za izradu ljekarničkih pripravaka.....	72
4.1.3. Upravljanje sustavom kvalitete.....	76
4.2. UVOĐENJE SUSTAVA KVALITETE U IZRADU LJEKARNIČKIH PRIPRAVAKA.....	77
5. ZAKLJUČAK.....	83
6. LITERATURA.....	85
7. POPIS SKRAĆENICA.....	94
8. ŽIVOTOPIS.....	95

# **1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA**

## **1.1. INDIVIDUALIZACIJA LJEKARNIČKE SKRBI**

Ljekarnici su jedini obrazovani i kvalificirani zdravstveni radnici odgovorni za organiziranje i provođenje ljekarničke djelatnosti u ljekarničkim zdravstvenim ustanovama. Ljekarnička djelatnost je dio zdravstvene djelatnosti koji obuhvaća opskrbu stanovništva lijekovima, medicinskim proizvodima, magistralnim i galenskim pripravcima te uključuje ljekarničku skrb. Ljekarnička djelatnost pod odgovornosti ljekarnika obavlja se u različitim organizacijskim oblicima, od kojih su za ovaj specijalistički rad najznačajnije javne i bolničke ljekarne te galenski laboratoriji (4). Osim izdavanja lijekova i vođenja navedenih organizacijskih oblika zdravstvenih ustanova, ljekarnik je također obvezan provoditi ljekarničku skrb, što podrazumijeva koncept osiguravanja kvalitetne usluge svakom pojedinom pacijentu, korisniku usluga ljekarničke djelatnosti ili kupcu proizvoda za očuvanje i/ili poboljšanje zdravlja (5). Koncept ljekarničke skrbi nije nov, on se razvija s obzirom na potrebe ljekarnika za istovremenim poznavanjem brojnih područja farmaceutske prakse (regulative, kliničkog iskustva, vođenja ljekarničke prakse i dr.) čime se ljekarnik etablira kao važan čimbenik u racionalizaciji troškova liječenja te time i doprinosi uštedama u okviru zdravstvenih sustava (10). Ljekarničku skrb karakterizira potpuna promjena ljekarničke paradigme: napušta se stajalište o ljekarniku kao stručnjaku isključivo za izdavanje lijekova i prelazi se na orijentiranost prema pacijentu, uz cjelovito razumijevanje njegovih individualnih potreba i odgovarajuće savjetovanje u provođenju terapije ili održavanju zdravlja (11, 12). Svaka uloga ljekarnika je značajna, od one vezane za administrativni rad i vođenje ljekarne, preko procjene zdravstvenog stanja pacijenta do savjetovanja u terapiji, a zanemarivanje bilo koje od navedenih funkcija rezultiralo bi stavljanjem ljekarne u ranjivi položaj. Dakle, ljekarna predstavlja zdravstvenu ustanovu u kojoj se provode interdisciplinarne teorijske i praktične djelatnosti koje pridonose liječenju i održavanju javnog zdravlja (1).

Kao najvažniji alat individualizacije ljekarničke skrbi ističe se farmakoterapijska konzultacija koju se može definirati kao savjetovanje pacijenata o ispravnoj primjeni propisanih lijekova ili proizvoda u samoliječenju, uz praćenje terapijskih ishoda i upozoravanje na moguće interakcije i nuspojave. (4)

Izrada sigurnih i učinkovitih lijekova propisanih na liječnički recept u laboratorijima ljekarničkih zdravstvenih ustanova s ciljem pružanja takve cjelovite ljekarničke skrbi predstavlja također jednu od temeljnih vještina ljekarničkog zvanja i farmaceutske struke te se smatra široko prihvaćenom među ljekarnicima kao njezina važna komponenta (1).

Stoga se u tom smislu zaključno može reći da u kontekst individualizacije terapije i ljekarničke skrbi svakako spada i ljekarnička izrada različitih (od liječnika propisanih) pripravaka u galenskom laboratoriju te laboratoriju javne ili bolničke ljekarne. Razlikuju se dvije vrste lijekova koji se prema liječničkom receptu, stručnim propisima i recepturama izrađuju u laboratoriju zdravstvene ustanove, tj. u prethodno spomenutim organizacijskim oblicima zdravstvenih ustanova: oni proizvedeni u manjim količinama zovu se galenski, a u jediničnim količinama, bez analize kakvoće, su magistralni pripravci (u daljnjem tekstu, ljekarnički pripravci) (7). S druge strane, tzv. *gotovi* lijekovi podrazumijevaju lijekove proizvedene u tvornicama lijekova velikih proizvođača lijekova (tzv. „big pharmer“), a proizvode se u velikim serijama, sukladno smjernicama dobre proizvođačke prakse (GMP), uz prethodno dobivenu proizvodnu dozvolu te u konačnici dobivenog odobrenja za stavljanje u promet od strane nadležnog regulatornog tijela (npr. Agencija za lijekove i medicinske proizvode RH, HALMED).

### **1.1.1. Farmaceutska industrija i izrada ljekarničkih pripravaka**

Izrađivanje lijekova u ljekarnama oduvijek je bio osnovni dio farmaceutske prakse u kojoj su djelatne tvari, farmaceutski oblici, upotrijebljena oprema i tehnike izrade temeljne

varijable (1). Tradicionalno, izrada lijekova u ljekarnama predstavljala je glavni dio ljekarničke djelatnosti u prošlosti i takvi su lijekovi do prve polovice 20. stoljeća uključivali oko 80 % svih propisanih lijekova. U drugoj polovici 20. stoljeća, masovna proizvodnja lijekova počinje dominirati u opskrbi tržišta, premještajući sve više ljekarnički izrađivane pripravke iz okvira laboratorija ljekarni prema, u tom trenutku, prikladnijim proizvodnim uvjetima. Danas je više od 90 % lijekova industrijskog podrijetla, a usporedno s industrijskim i tehnološkim razvojem, razvijeni su noviji i primjenjiviji stručni i tehničko-proizvodni standardi objedinjeni kao obvezne smjernice Dobre proizvođačke prakse (GMP), kako bi se zajamčila razina kvalitete, djelotvornosti i sigurnosti lijekova proizvedenih na takvoj skali u odnosu na onu tradicionalnu, ljekarničku (2, 26).

Dakle, recepture te propisivanje galenskih i magistralnih pripravaka danas imaju komplementarnu ulogu modernijim tendencijama individualizacije ljekarničke skrbi kroz pružanje pristupa lijekovima za osobe s jedinstvenim medicinskim potrebama, budući da sve veću raznovrsnost potreba nije moguće zadovoljiti komercijalno dostupnim lijekom koji je proizveden uz odgovarajuću proizvodnu dozvolu velikog proizvođača (8). Za razliku od ljekarničkih pripravaka izrađenih u malim serijama, veliki proizvođači *gotovih* lijekova proizvode odobrene lijekove u velikim serijama i tako slijede ekonomski model kojim nastoje povećati profit smanjivanjem troškova proizvodnje po jedinici proizvoda povećanjem *outputa* proizvodnje (npr. povećanjem broja proizvedenih kutijica nekog lijeka). Ukratko rečeno, prilagodbe strojeva, angažiranje radnika, odnosno ulaganje rada i kapitala u proizvodnju malih serija gotovog proizvoda predstavljaju prevelike troškove velikim proizvođačima lijekova. S druge strane, proizvodnja bilo kojeg proizvoda (pa i *gotovog* lijeka) koji u računici financijskog i marketinškog menadžmenta velike farmaceutske tvrtke ima nizak relativni tržišni udio ili je karakteriziran niskom stopom



industrijskog rasta, u analizi portfolia tvrtke predstavlja tipičnog kandidata za dezinvestiranje i odustanak od njegove daljnje proizvodnje (15).

Zaključno, zbog financijski sasvim opravdanih razloga, veliki proizvođači lijekova imaju ograničenu mogućnost prilagodbe snage, doziranja i farmaceutskog oblika za potrošačke segmente čija specifičnost zdravstvenog problema nije dovoljno velika i to zbog organizacije proizvodnje velikih proizvođača lijekova kroz tzv. ekonomiju obujma u kojoj su troškovi proizvodnje manji što su proizvodne serije veće (1, 14, 15).

U odnosu na individualizirane potrebe pacijenata, može se reći kako velikim farmaceutskim tvrtkama uopće nije ekonomično plasiranje istog lijeka u 10 različitih doza ili u 5 različitih farmaceutskih oblika kako bi on zadovoljio potrebe cijelog niza potrošača, odnosno pacijenata kojima je potrebna individualizirana terapija s djelatnom tvari istog lijeka. Iako je tehnološki razvoj proizvodnje neprekidan proces, tvrtke ga nastoje prilagoditi kako bi udovoljile rastućim potrebama pacijenata, ali na kraju sama kompleksna priroda proizvodnog procesa, kao i skup sustav kvalitete unutar GMP-a te troškovi dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet i podrška kroz upravljanje farmakovigilancijskim sustavima za svaki pojedinačni oblik i dozu gotovog lijeka, ipak ne mogu zadovoljiti sve individualne potrebe. Omjer rizika i koristi od uporabe izrađenih ljekarničkih pripravaka je zato povoljan za pacijente koji zahtijevaju takve neodobrene, individualizirane lijekove koji nisu komercijalno dostupni jer u protivnom ne bi imali pristup odgovarajućem liječenju (1). Općenito se smatra da je izuzeće ljekarničkih pripravaka iz postupka ishoda odobrenja opravdano samo zahtjevom da se zadovolje posebne potrebe pojedinih pacijenata kojima ne može udovoljiti farmaceutska industrija (2).

Različiti su razlozi (osim galenskih i magistralnih pripravaka) za postojanje određenih izuzeća od davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet u Republici Hrvatskoj, odnosno propisivanja uporabe lijekova bez odobrenja za stavljanje u promet u RH, kao što su npr.:

- Uvozni lijekovi: lijekovi s odobrenjem za stavljanje u promet u jednoj od država članica EU ili trećoj državi ako na tržištu EU ili RH taj lijek nije dostupan (16);
- Lijekovi siročad (eng. *orphan drugs*): lijekovi za liječenje vrlo rijetkih zdravstvenih stanja, razvijeni obično uz dodatne državne subvencije kada *off-label* primjena drugog lijeka nije moguća ili zadovoljavajuća s obzirom na terapijski ishod (17, 20);
- Milosrdno davanje lijeka: lijekovi u fazi kliničkih ispitivanja ili u postupku odobrenja, predviđeni za korištenje u za život opasnim, dugotrajnim, ozbiljno onesposobljujućim zdravstvenim stanjima koja se ne mogu liječiti odobrenim lijekovima (7, 18, 19).

U okviru ovoga rada obrađuju se ljekarnički pripravci (galenski i magistralni) bez odobrenja za stavljanje u promet te osiguranje uvjeta za njihovu izradu, uz što znatniju minimizaciju rizika kao kod velikih proizvođača odobrenih lijekova.

S tim ciljem, u literaturi i budućim razmatranjima potrebno je prethodno definirati sličnu ili analognu terminologiju na hrvatskom i engleskom jeziku čija razlika potječe iz različitih nacionalnih i nadnacionalnih zakonskih akata i stručnih smjernica te koja se ponekad odnosi na komparaciju izrađenih ljekarničkih pripravaka i proizvedenih odobrenih lijekova.

Stoga razlikujemo:

1. Izradu, pripremu ili pripravljanje ljekarničkih pripravaka od proizvodnje lijekova (izrada: u američkoj legislativi to je izraz *extemporaneous compounding* ili samo

*compounding*, a u legislativi europske pravne stečevine radi se o eng. izrazu *preparation*). Proizvodnja lijekova u velikim serijama u okruženju dobre proizvođačke prakse prevodi se kao eng. *manufacturing*. *Izrada i pripravljanje* se, dakle, odnosi na male proizvodne serije neodobrenih pripravaka, a *proizvodnja* na velike serije odobrenih gotovih lijekova velikih proizvođača.

2. *Lijek s licencom* (eng. *licenced medicines*), odnosno *odobrenjem za stavljanjem u promet* ili *lijek s marketinškom autorizacijom* – (eng. *marketing authorization*) je *gotovi*, odobreni lijek velikog proizvođača u odnosu na zastarjeli pojam „registrirani lijek“.

3. Eng. *reconstitution* je *rekonstitucija* u uvjetima dobre rekonstitucijske prakse (eng. *good reconstitution practice*), DRP/GRP. Radi se o postupku „obnove“ *gotovog*, odobrenog lijeka za neposrednu primjenu. Ona se također odvija u laboratorijima ljekarni ili bolnica, ili neposredno prije primjene na pacijentu na bolničkom odjelu.

4. Eng. *compounding pharmacy/preparation pharmacy* – u američkoj ili europskoj stručnoj literaturi i zakonodavstvu – ljekarna specijalizirana isključivo za izradu, a ne izdavanje neodobrenih lijekova. Ovaj pojam u Hrvatskoj odgovara pojmu *galenskog laboratorija* ili se rjeđe odnosi na klasičnu javnu ljekarnu tradicionalno specijaliziranu za izradu određenog/ih pripravaka.

5. U odnosu na ljekarne specijalizirane za izradu ljekarničkih pripravaka, spominju se eng. *distribution pharmacies*, *ljekarne koje na liječnički recept izdaju pacijentu pripravak naručen od ljekarne specijalizirane za izradu propisanog pripravka*. U tom slučaju, prijenos izrađenog pripravka do ljekarne koja ga izdaje veže se s nužnošću provođenja dobre distribucijske prakse, eng. *good distribution practice* (DDP/GDP).

6. Eng. *magistral*, *official formula*, brit. *specials* su magistralne i oficinalne (galenske) formule, odnosno recepture. *Formula* ili *receptura* je popis sastojaka pripravka iz stručnih

propisa (zovu se i *standardizirane recepture*) ili bilo koja receptura koju s obzirom na individualnu potrebu pacijenta u praksi propiše liječnik (*nestandardizirana receptura*).

7. Eng. *public pharmacy* je *javna ljekarna*, odnosno ljekarna većinski okrenuta javnosti, tj. radu s pacijentima (uz mogućnost izrade ljekarničkih pripravaka). Ne odnosi se na javnu u odnosu na privatnu vlasničku strukturu dotične ljekarne, odnosno zdravstvene ustanove.

8. Eng. *extemporaneous preparations* i *stock preparations* odnose se na *magistralne i galenske pripravke iz Europske farmakopeje* (Ph. Eur).

### **1.1.2. Koristi za pacijente od ljekarničkih pripravaka izrađenih za individualne potrebe**

Kao što je već ranije rečeno, mnogi odobreni lijekovi se, ovisno o stanju bolesnika, definiranoj indikaciji ili komorbiditetu ne proizvode u odgovarajućim jačinama ili obliku za specifične skupine bolesnika, što otvara mogućnosti za izradu i primjenu individualiziranih ljekarničkih pripravaka. Specifična stanja bolesnika zahtijevaju odgovor u obliku individualiziranog lijeka. No, iako je ljekarnik načelno najkvalificiraniji zdravstveni stručnjak po pitanju razumijevanja izrade ili prenamjene lijekova, nije i jedini čimbenik u prepoznavanju takvih specifičnih potreba pacijenata. Za neka specifična stanja i potrebe pacijenata od presudne važnosti može biti zajednički, timski pristup skrbi pacijenta od strane svih zdravstvenih stručnjaka koji dođu u kontakt s pacijentom ili njegovom medicinskom dokumentacijom. Zahtjev za alternativnim farmaceutskim oblikom (npr. tekućim u odnosu na čvrsti oralni oblik) ili smanjenjem doze za pacijenta, receptom mogu odrediti samo liječnik opće prakse, specijalist određene grane medicine ili doktor dentalne medicine (9), koji predstavljaju stručnjake za propisivanje recepta s recepturama galenskog ili magistralnog pripravka. Ukoliko se radi o preinaci doze postojećeg *gotovog* lijeka, primjerice izradi podijeljenih prašaka mljevenjem tableta ili trituracijom njihove doze

laktozom, govorimo najčešće o prilagodbi smanjenjem doze, npr. za djecu ili novorođenčad ili za lakšu primjenu kod starijih koji ne mogu progutati tablete. Prepakiravanje lijekova ili medicinskih proizvoda u stručnim propisima se ne smatra izradom galenskog ili magistralnog pripravka i kao ljekarnički postupak dozvoljen je samo u bolničkim ljekarnama (5).

Svi ljekarnički postupci koji se načelno povezuju s izradom pripravaka su:

1. Izrada pripravka od naručenih početnih sirovina i ambalaže;
2. Izrada pripravka prilagodbom doze i/ili farmaceutskog oblika za drugačiji put primjene;
3. Rekonstitucija neposredno prije primjene;
4. Prepakiravanje ili nadopune u bolničkim ljekarnama za raspodjelu jedinične terapije (38).

Slučajevi u kojima se smatra da je, neovisno o regulativi, u potpunosti dopušteno izdavanje galenskog ili magistralnog pripravka kao zamjene za neki odobreni lijek jesu:

1. Nestašice odobrenog lijeka različitih uzroka, npr. kod prethodno odobrenih lijekova koji čekaju obnovu odobrenja, moguće je izraditi i izdati ljekarnički pripravak (ukoliko razlog nestašice nije nestašica djelatne tvari na tržištu pa se ona ne može nabaviti). Ljekarnički pripravak načelno može zamijeniti lijek za koji još nije ishoda obnovu odobrenja za stavljanje u promet, samo ako je djelatna tvar kao dio gotovog lijeka već duže poznata (2);
2. Individualne potrebe pacijenta kod kojih se izradom individualiziranog ljekarničkog pripravka može povećati adherencija terapije, olakšati primjena lijeka, ostvariti dodatne poželjne interakcije ili, zaključno, povećati mogućnost ostvarenja željenog terapijskog ishoda;

3. Ukoliko si pacijent ne može priuštiti komercijalno dostupan lijek, također bi trebala biti razmotrena mogućnost izrade ljekarničkog pripravka (1) u odnosu na rizik neuzimanja terapije.

Navedene individualne potrebe vrlo su različite te zahtijevaju značajno iskustvo i dodatnu angažiranost svih članova tima koji dođu u kontakt s pacijentom. One ovise o dobi i spolu pacijenta, komorbiditetima, izraženosti pojedinih simptoma i dr. (2).

Neki od primjera individualnih potreba i mogućnosti izrade individualiziranih pripravaka za ispravan odgovor na njih su:

1. Poteškoće ili nemogućnosti gutanja krutih farmaceutskih oblika: specifično kod starijih pacijenata zbog visoke incidencije disfagije (7-13 %) (1); ili kod disfagije pacijenata druge dobi sa ili bez prisutnosti karcinoma usne šupljine, vrata, želuca; ili primjena relativno velikih tableta ili kapsula kod djece koja ih ne mogu progutati. Moguće je drobljenje običnih komprimiranih tableta (nikako tableta modificiranog oslobađanja ili onih sa želučanootpornom ovojnicom) te njihovo prevođenje u topljive ili disperzibilne tablete ili tekući oralni ili topikalni farmaceutski oblik;

2. Problem prevelike doze odobrenog lijeka za djecu: smanjenjem doze već gotovog lijeka izradom podijeljenog praška ili izradom drugog farmaceutskog oblika korištenjem čiste djelatne tvari (smatra se da je čak oko 40 % pedijatrijskih lijekova u SAD-u izrađeno kroz smanjenje doze preinakom odobrenog lijeka u laboratoriju ljekarne) (1);

3. Kod alergije na neku od pomoćnih tvari odobrenog lijeka (npr. na boje ili gluten) – izrada pripravka drugačije recepture od čistih sirovina djelatne i pomoćnih tvari;

4. Kod manjka adherencije posredovane lošim okusom lijeka – izradom oblika s korigensima okusa i/ili teksture;

5. Za klinička stanja koja su uzrokom povećane eliminacije lijeka: promjenom puta primjene i/ili režima doziranja;
6. Ako pacijent ima slabe ili drhtave ruke, sa ili bez Parkinsonove bolesti: promjenom ambalaže, odnosno jednostavnim prepakiravanjem gotovog lijeka ili izrađivanjem novog pripravka;
7. Za potrebe precizne individualizacije doziranja, npr. u slučaju terapije kronične boli;
8. Veterinarska uporaba lijeka propisanog na veterinarski recept od strane ovlaštenog doktora veterinarske medicine, smanjenjem doze ili promjenom puta primjene, ovisno o težini i životinjskoj vrsti.
9. Ostalo.

U prepoznavanju spomenutih raznovrsnih, individualiziranih potreba pacijenta ljekarne, potrebna je visoka angažiranost i edukacija svih ostalih članova zdravstvenog tima (liječnika, specijalista, medicinskih biokemičara, fizioterapeuta...), a primjeri farmaceutskih oblika izrađenih ili izmijenjenih ljekarničkih pripravaka za individualne potrebe uključuju topikalne masti, kapi za oko, krute ili tekuće oralne oblike i intravenske infuzije. S obzirom na ovlaštenja u propisivanju recepta kao prvog formalnog zahtjeva za izradu ljekarničkog pripravka, važno je povećavati svjesnost propisivača (liječnika i stomatologa) o postojanju i mogućnostima izrade takvih pripravaka, odnosno koristi od farmaceutsko-tehnoloških ljekarničkih intervencija u okvirima ljekarničkih, bolničkih i galenskih laboratorija (2).

### **1.1.3. Glavne razlike životnog ciklusa *gotovog* lijeka i ljekarničkog pripravka**

Standardi Dobre proizvođačke prakse eng. *good manufacturing practice* (DPP/GMP) primjenjuju se na proizvodnju *gotovih* lijekova farmaceutske industrije. Ti standardi uključuju

implementaciju i razvijanje sustava kvalitete koji osiguravaju da su odobreni lijekovi konzistentno proizvedeni i kasnije strogo kontrolirani po pitanju njihove kakvoće. Ove smjernice osiguravaju ukupnu minimizaciju rizika uključenih u sve aspekte farmaceutske proizvodnje i distribucije farmaceutskih proizvoda (22). Europska agencija za lijekove (EMA) odredila je da veliki proizvođači lijekova moraju slijediti GMP smjernice u svim zemljama EU kako bi od nacionalnih regulatornih tijela (npr. HALMED u RH) uspješno mogli ishoditi proizvodnu dozvolu i kako bi prihvatili kao glavnu misiju svog rada očuvanje zdravlja pacijenata i proizvodnju visokokvalitetnih lijekova (2, 25).

Nakon dobivanja proizvodne dozvole, proizvođači prije puštanja lijeka u promet moraju ishoditi spomenuto odobrenje za stavljanje lijeka u promet za svaku jačinu, farmaceutski oblik, put primjene, vrstu i veličinu pakiranja lijeka (7, 8). Za razliku od lijekova odobrenih za puštanje u promet od strane nacionalnih regulatornih tijela, magistralni i galenski pripravci nisu procijenjeni po pitanju potpunog utvrđivanja sigurnosti i učinkovitosti, a magistralni pripravci, namijenjeni za samo jednog pacijenta po pojedinačnom receptu, nisu ni u obvezi biti ispitivani po pitanju kakvoće. Neki od opravdanih razloga za to leže u tome što se, prema namjeni i kriterijima izrade, razlikuju od *gotovog* lijeka proizvedenog u skladu s Dobrom proizvođačkom praksom (iako se, prema čl. 24. Pravila dobre ljekarničke prakse, smjernice Dobre proizvođačke prakse odnose i na izradu galenskih i magistralnih pripravaka) jer podrazumijevaju sljedeće:

- poseban međuodnos propisivač-ljekarnik-pacijent;
- izradu ograničene količine pripravka (manji laboratoriji nemaju automatiziranu opremu pa nisu u mogućnosti proizvoditi veće proizvodne serije, što onda podrazumijeva i postojanje značajno manjih/manje rizika za manje grupe pacijenata kojima mogu biti izdani. Količine



pripravaka koje se smiju maksimalno izraditi su: 1-2 jedinična pakiranja u slučaju magistralnih i najviše 100 jediničnih pakiranja za galenske pripravke (2, 21);

- izradu i izdavanje jediničnog magistralnog pripravka koji ne može čekati rezultate dugih ispitivanja kakvoće budući da se smatra da oni moraju biti brzo izdani i primijenjeni;

- proizvodnja se u industriji provodi samo od strane tehničkog osoblja, dok se u ljekarni provodi i od farmaceutskog tehničara uz izravni nadzor magistra farmacije kao obveznih zaposlenika u jednoj ljekarničkoj smjeni (13);

- izdavanje individualiziranog pripravka prema određenom receptu za samo jednog pacijenta uz nepostojanje propisa koji bi omogućavao izradu serija magistralnih pripravaka (2, 21).

Navedene razlike u praksama i okolnostima izrade/proizvodnje spomenutih dviju skupina lijekova te broja pacijenata kojima se mogu izdati uzrokom su razlika u ukupnom životnom ciklusu tih dviju skupina lijekova. Životni ciklus lijeka možemo definirati kao niz procesa koje je potrebno kontrolirati i kontinuirano poboljšavati kako bi se pacijentima isporučili lijekovi željene kakvoće. Može se reći da se životni ciklus nekog lijeka sastoji od četiri glavna dijela:

1. Farmakoterapijska procjena;
2. Definiranje recepture;
3. Postupak izrade;
4. Skladištenje i distribucija pripravka.

Navedena se podjela obično koristi za ljekarničke pripravke u kojima se pacijentova potreba kombinira s poznavanjem farmakodinamike i farmakokinetike već poznate djelatne tvari (38).

Liječnikova procjena o pozitivnom omjeru koristi i rizika prisutna je u vidu liječničkog

recepta, u kojemu su za neku djelatnu tvar propisani odgovarajući farmaceutski oblik i pomoćne tvari. Pri dolasku recepta u ljekarnu i nakon ljekarnikove procjene, moraju biti provjereni i utvrđeni propisani sastav i oblik pripravka, način izrade i odabir pakiranja (ambalaže). Ako se u nekom vremenskom periodu utvrdi da više pacijenata koristi određeni pripravak, njegova izrada mora postati predvidljiva i pouzdana za redovito izdavanje ili isporuku (prethodnom izradom većeg broja galenskih pripravaka) s ujednačenom kakvoćom i predvidljivim učinkom. Potrebno je dakle utemeljiti kontrolu kakvoće takvih serija te definirati uvjete puštanja u promet, skladištenje, distribuciju i transport, a upotreba lijeka od strane pacijenta trebala bi biti popraćena povratnim informacijama o učinkovitosti i sigurnosti.

Razmatranja o dijelovima životnog ciklusa ljekarničkog pripravka završit će odlukom o prestanku njegove izrade, obično zbog dolaska u promet novog, odobrenog lijeka s boljim omjerom koristi i rizika. Ponekad se životni ciklus, odnosno izrada pripravka prekine zbog nedostupnosti tvari, neadekvatne ambalaže ili problema sa stabilnošću, odnosno rokom valjanosti pripravka.

Životni ciklus odobrenog lijeka slijedi sličan put, iako je mnogo reguliraniji i uključuje formalno razdvojene procese zbog proizvodnje većih serija i široke uporabe za veći broj pacijenata. Nastankom smjernice ICH Q10 kao modela za upravljanje farmaceutskim sustavom kvalitete, naglašena je potreba njegove implementacije u pokrivanju cijelog životnog ciklusa lijeka što uključuje njegovo održavanje i poboljšavanje (38). Životni ciklus industrijski proizvedenih, odobrenih lijekova, smjernica ICH Q10 dijeli kao niz od četiri skupine tehničkih aktivnosti, s pripadajućim podskupinama:

## **1. Farmaceutski razvoj**

- razvoj djelatne tvari;

- razvoj formulacije (uključujući sustav spremnika / zatvaranja);
- proizvodnja pokusnog proizvoda;
- razvoj sustava dostave lijeka (tamo gdje je to relevantno);
- razvoj proizvodnog procesa i *scale-up*;
- razvoj analitičkih metoda.

## **2. Transfer tehnologije**

- transfer novog proizvoda kroz razvoj do proizvodnje;
- transferi unutar ili između mjesta proizvodnje i testiranja proizvoda.

## **3. Komercijalna proizvodnja**

- nabava i kontrola materijala;
- osiguravanje objekata, usluga i opreme;
- proizvodnja (uključujući pakiranje i označavanje);
- kontrola i osiguranje kvalitete;
- puštanje u promet;
- skladištenje;
- distribucija.

## **4. Obustava proizvoda**

- zadržavanje dokumentacije;
- zadržavanje uzoraka;
- nastavak procjene i izvještavanja o proizvodu (41).

S obzirom na posebnosti životnog ciklusa ljekarničkog pripravka u odnosu na odobrene lijekove, potrebno je kao i kod odobrenih lijekova poznavati i implementirati koncept upravljanja rizicima kroz sustav kvalitete u izradi takvih pripravaka u laboratorijima ljekarničkih zdravstvenih ustanova. U sljedećim poglavljima bit će detaljno obrazloženi pojedini dijelovi životnog ciklusa ljekarničkog pripravka te pojašnjen koncept upravljanja rizicima. Nakon toga će biti navedeni neki posebno izraženi rizici, kao i njihove zabilježene posljedice za pacijente te načini njihove kontrole i minimizacije.

## **1.2. ŽIVOTNI CIKLUS LJEKARNIČKOG PRIPRAVKA**

### **1.2.1. Farmakoterapijska procjena**

#### *1.2.1.1. Procjena recepta*

Liječnički recept je zakonski strogo definiran dokument (9) i smatra se službenom medicinskom dokumentacijom na temelju koje se propisani *gotovi* odobreni lijek ili individualizirani galenski ili magistralni pripravak smiju izraditi i/ili izdati pacijentu (4). Za određenu indikaciju uz druge obvezne podatke, liječnik/doktor dentalne medicine/doktor veterinarske medicine na receptu navodi recepturu: najvažniju - djelatnu tvar te ako je potrebno, određene pomoćne tvari kao sastavnice pripravka. One mogu imati utjecaj na ciljanu dostavu lijeka, ali mogu dodatno djelovati povoljno u terapijskom smislu (npr. emolijentna svojstva sastavnice masne faze kod topikalnih pripravaka). Za galenske i magistralne pripravke liječnik propisuje recept odnosno recepturu na temelju svoje stručne procjene bolesnikovog stanja i njegovih individualnih potreba, prema popisu raspoloživih receptura iz važećih stručnih propisa. U praksi postoji široka diskrecija liječnika u odabiru i sastavljanju recepture izvan onih navedenih u ljekarničkim stručnim propisima i

recepturama ili magistralnim i galenskim pripravcima s popisa galenskih i magistralnih pripravaka Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO).

Iako svaka pojedina članica EU primjenjuje vlastite zakone kojima određuje elemente recepta, postoji standardni skup podataka koji se koristi u zemljama Europskog gospodarskog prostora (42).

Pred ljekarnika recept dolazi u elektroničkom ili papirnatom obliku. U slučaju elektroničkog recepta, procjena recepture može biti ograničena ukoliko je receptura nestandardizirana ili nije s liste magistralnih pripravaka HZZO-a. Procjena recepta načelno uključuje provjeru potpunosti podataka na receptu, provjeru doze djelatne tvari i njenu adekvatnost za utvrđenu indikaciju, provjeru prelazi li trajanje terapije rok stabilnosti pripravka i na kraju procjenu adekvatnosti propisanog farmaceutskog oblika s obzirom na put primjene i moguće inkompatibilnosti među djelatnim i pomoćnim tvarima (5). Iako nisu direktno propisani, u procjenu se također moraju uzeti potpune fizikalno-kemijske karakteristike djelatne tvari i osiguranje bolesnikove suradljivosti ukoliko propisani farmaceutski oblik zbog bolesnikovog stanja nije odgovarajući. Potrebna je dodatna pažnja s nekim populacijama bolesnika, poput djece i starijih osoba s obzirom na njihove individualne potrebe. Uz potvrdu doze, svaki se pripravak mora razmotriti i s obzirom na moguće kontraindikacije, interakcije ili alergije pacijenta na neku djelatnu ili pomoćnu tvar, a u nekim slučajevima čak i predviđena cijena, odnosno pripadnost pripravka listi subvencioniranih pripravaka HZZO-a koja pacijentima može biti cjenovno prihvatljivija od nesubvencioniranih.

Pretpostavlja se da je propisivanjem pripravka receptom pozitivna odnos rizika i koristi na samom početku životnog ciklusa lijeka, što mora biti dodatno razmotreno od strane ljekarnika po primitku recepta. Dodatna procjena recepta i mogućih rizika smatra se dijelom ljekarničke skrbi i uključuje doprinos svih zdravstvenih radnika, kako je navedeno u odjeljku o „Etičkim

razmatranjima i smjericama za izradu ljekarničkih pripravaka koji ne podliježu postupcima odobravanja“ monografije Ph. Eur. Ljekarnički pripravci (35) i Rezolucijom Vijeća Europe CM/Res 2016 o ljekarničkim pripravcima koja također spominje tu dužnost. Ljekarnik kroz promišljanje o nužnosti izrade pripravka zbog pacijentovih individualnih potreba argumentira koncept „dodane vrijednosti“ pripravka u odnosu na odobreni lijek koji tu individualnu potrebu ne može zadovoljiti i tako daje doprinos svog ukupnog stručnog znanja u provođenju ljekarničke skrbi (46).

#### *1.2.1.2. Konačna odluka o izradi pripravka i alternativne opcije*

Nakon primitka zahtjeva od liječnika koji propisuje lijek i njegove procjene, ljekarnik mora odlučiti je li zahtjev prikladan i razuman te prosuditi razinu rizika povezanog s izdavanjem propisanog odobrenog lijeka ili ljekarničkog pripravka. U razmatranje izdavanja propisanog ljekarničkog pripravka, ljekarnik mora uzeti u obzir i rizik neisporuke terapije ukoliko je odobreni lijek nedostupan, odnosno posljedice neliječenja pacijenta. Prije nego što se ljekarnik odluči izraditi proizvod, mora razmotriti dostupnost drugih mogućnosti liječenja, a u nekim slučajevima će biti potrebno raspraviti situaciju s drugim zdravstvenim djelatnicima: liječnikom-propisivačem, kolegama ljekarnicima, fizioterapeutom i dr.

Ljekarnik mora razmotriti sljedeća pitanja s ciljem smanjivanja ili izbjegavanja određenih rizika:

1. Je li provedena procjena rizika koja je dotični ljekarnički pripravak definirala kao najbolju terapijsku opciju? Je li provedena procjena rizika za zdravlje i sigurnost pacijenta?
2. Postoje li bolje, alternative opcije? Je li dostupan odobreni *gotovi* lijek, može li se odobrenom lijeku prilagoditi doza?
3. Koliki je rizik neliječenja pacijenta?

4. Ima li propisana djelatna tvar uzak terapijski indeks?
5. Postoji li po pitanju stabilnosti ispitana, tj. provjerena službena receptura gotovog ljekovitog oblika koji će sadržavati propisanu djelatnu tvar?
6. Koje su mogućnosti dodatne minimizacije rizika? Npr. smanjivanje roka trajanja, propisivanje čuvanja u hladnjaku, pripremanja otopine umjesto suspenzije radi ujednačenosti sadržaja doze kod primjene i dr.
7. Je li mjesto izrade – laboratorij prikladan, a oprema npr. umjerena?
8. Postoje li sustavi za nadzor učinkovitosti i sigurnosti proizvoda? Kome prijaviti nuspojave?
9. Je li moguće pratiti ishod liječenja odnosno terapijski odgovor? (3)

Kada postoje sumnje u mogućnosti izrade pripravka, potrebno je savjetovanje između ljekarnika i liječnika i/ili ljekarnika i pacijenta. Ljekarnik na temelju svoje stručne procjene, nakon razmatranja liječničke dijagnoze te putova primjene i dr., može savjetovati liječniku druge mogućnosti liječenja s obzirom na dostupnost propisanih sirovina za izradu pripravka ili dostupnosti odobrenog lijeka koji se u izdavanju smatra preporučenim u odnosu na izradu ljekarničkog pripravka. Rasprava između ljekarnika i pacijenta (ili njegovatelja u slučajevima pedijatrijske ili palijativne skrbi) može biti korisnom u cilju utvrđivanja spomenutih individualnih potreba i osiguranja suradljivosti.

Stručni propisi nekih zemalja sugeriraju strukturirani pristup procesu odlučivanja o izradi ljekarničkog pripravka uz priložene matrice odlučivanja (38).

Ljekarnikove opcije nakon procjene propisanog pripravka i razgovora s pacijentom i/ili konzultacijom s drugim članovima zdravstvenog tima, ovisno o zakonodavnoj situaciji u zemlji, mogu uključivati:

- Izradu/nabavu i izdavanje propisanog ljekarničkog magistralnog ili galenskog pripravka;
- Izdavanje *gotovog* odobrenog ili uvoznog lijeka (zahtijevat će konzultaciju s liječnikom-propisivačem i propisivanje novog recepta);
- Izmjena ili dorada odobrenog lijeka koji se zatim primjenjuje alternativnim putem ili metodom (3).

### *1.2.1.3. Farmakovigilancija ljekarničkih pripravaka*

Nakon početka upotrebe bilo kojeg lijeka, povoljan omjer rizika i koristi za pacijenta može se promijeniti zbog pojave dotad nepoznatih nuspojava, neočekivanih problema sa stabilnošću proizvoda, npr. otkrivanja toksičnih produkata razgradnje ili uvođenja nove indikacije i naknadne dostupnosti boljih terapijskih alternativa. Ove moguće promjene i eventualno nastale nuspojave zahtijevaju praćenje kroz njihovo prijavljivanje, odnosno farmakovigilanciju.

Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) definira farmakovigilanciju kao znanost i aktivnosti koje se odnose na otkrivanje, procjenu, razumijevanje i sprečavanje štetnih učinaka ili bilo kojeg drugog problema povezanog s lijekovima. Za praćenje nuspojava odobrenih lijekova, odnosno vođenje farmakovigilancijskog sustava, zadužena je odgovorna osoba za farmakovigilanciju nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (42). Praćenje nuspojava odvija se visokoregulirano, proučavanjem prijave pacijenata i zdravstvenih djelatnika, a zaključci koji se donose analizom sakupljenih podataka upućuju na to da npr. postoje neprihvatljive nuspojave za određene grupe pacijenata te da se lijek više ne smije stavljati u promet ili da se jačina lijeka, veličina pakiranja ili sastav moraju mijenjati itd.



Farmakovigilancijska praksa za ljekarničke pripravke još nije usklađena među državama članicama EU, međutim, u nekim zemljama nadležno regulatorno tijelo očekuje sudjelovanje ljekarni kroz podnošenje prijave o nuspojavama lijeka (38).

### **1.2.2. Definiranje recepture i načina izrade ljekarničkog pripravka**

Nakon provjere ispravnosti recepta i odluke o izradi pripravka, ljekarnik pristupa izradi pripravka u za to namijenjenom laboratoriju unutar nekog od organizacijskih oblika provođenja ljekarničke djelatnosti (laboratorij ljekarne, galenski laboratorij ili laboratorij bolničke ljekarne). Propisani sastojci magistralnog ili galenskog pripravka, odnosno njihove recepture te gotovi galenski pripravci moraju kakvoćom i sastavom biti sukladni farmakopejskim i drugim stručnim propisima, a sama izrada sukladna smjernicama dobre proizvođačke prakse (4).

#### *1.2.2.1. Sirovine i distributeri*

Sirovine za izradu ljekarničkih pripravaka su djelatne tvari, pomoćne tvari i spremnici te prema Pravilima dobre ljekarničke prakse ljekarnik mora prilikom prijema djelatnih tvari i ambalaže provesti potvrdu identiteta te ispitivanje ispravnosti i kakvoće te voditi dnevnik analize. Izbor pomoćnih sastojaka i kakvoća svih sirovina preduvjetom su kakvoće izrađenog pripravka. Osim čistoće i sadržaja, fizikalna svojstva poput veličine čestica mogu utjecati na postupak proizvodnje i terapijsku učinkovitost, a nepropisne promjene u kakvoći mogu imati nepredviđene posljedice. Djelatne tvari u EU također moraju biti proizvedene u skladu sa smjernicama dobre proizvođačke prakse. Ako se tvari proizvode izvan Europske unije, u SAD-u, Japanu, Australiji ili Švicarskoj, potrebna im je pisana potvrda nadležnih zemalja proizvođača da su proizvedene u skladu s GMP smjernicama (38).

Svaka tvar u pripravku mora zadovoljiti zahtjeve vlastite monografije iz najnovijeg izdanja Ph. Eur. U općoj monografiji „Ljekarnički pripravci“ stoji i da sve tvari moraju zadovoljiti zahtjeve relevantnih općih monografija, a ako sirovina nije opisana monografijama Ph. Eur., ona se može koristiti ukoliko je opisana u Britanskoj farmakopeji (BP), njemačkoj farmakopeji (DAB), Deutsche Arzneimittel Codex (DAC) ili, ako to nije dostupno, u nedavnom izdanju poznate neeuropske farmakopeje, poput Japanske farmakopeje (JP) ili farmakopeje Sjedinjenih Američkih Država (USP). Ponekad bi starije izdanje Ph. Eur. ili farmakopeja drugih zemalja mogle biti jedine reference. U tom slučaju, sirovina mora biti u skladu s općom monografijom „Tvari za farmaceutsku uporabu“. Ova se monografija odnosi na sve sirovine namijenjene za korištenje u farmaceutskoj proizvodnji ili izradi, bez obzira imaju li monografiju u Ph. Eur. ili ne. No, zahtjevi ove monografije o srodnim onečišćenjima, ostatnim otapalima i mikrobiološkoj kakvoći preopćeniti su i previše detaljni da bi se mogli primijeniti u praksi izrade ljekarničkih pripravaka. Stoga za uporabu sirovine koja nije opisana u jednoj od spomenutih farmakopeja može biti potrebno da ljekarnik preuzme osobnu odgovornost za primjenu određene sirovine ukoliko ne može utvrditi da je u potpunosti u skladu s monografijom „Tvari za farmaceutsku upotrebu“ (35, 38).

Većina dobavljača sirovina prije nabave sirovine isporučuje dokumente koji specificiraju kvalitetu sirovine na način da mogu dopustiti njihovo preuzimanje sa svoje mrežne stranice ili ih isporučiti što su zakonski obavezni samo pri prvoj isporuci (30). Dokumentacija uključuje certifikate analize koji bi se trebali odnositi na farmakopeju na temelju koje su definirani zahtjevi ispitivanja (analitički podatci o ispitivanju sirovina, značajna onečišćenja, kao što su bakterijski endotoksini i dr.), sigurnosno-tehnički list ili drugi dokument koji osim fizikalno-kemijskih karakteristika sirovine navodi mjere opreza pri radu s tim sirovinama.

S ciljem osiguravanja redovite isporuke ljekarničkih pripravaka pacijentima, ljekarnik bi trebao definirati koliko je često potrebno procijeniti licencirane dobavljače sirovina. Neki od elemenata kvalitete procesa nabave sirovina su: pravodobnost, klinička potreba za izrađenim pripravkom, jedinstvenost distributera, sustav osiguranja kvalitete distributera, poslovni odnos s dobavljačem itd. Od svih spomenutih svojstava, dva se mogu smatrati najvažnijima: klinička potreba za pripravkom i jedinstvenost distributera. Obje kvalitete se zasebno mogu ocijeniti kao *prihvatljive*, *relevantne* ili *kritične* i jedna u odnosu na drugu prikazati tablično.

Za svojstvo kliničke potrebe za pripravkom ljekarnik može donijeti sljedeće zaključke:

1. Klinička potreba je mala: neisporučenost lijeka nije zaista bitna za pacijenta; njega pacijenta nije ugrožena ili se lijek lako supstituira (ocjena rizika: *prihvatljivo*).
2. Klinička potreba je umjerena; neisporučenost lijeka ne utječe izravno na pacijenta; skrb pacijenta može trpjeti nelagodu (ocjena rizika: *relevantno*).
3. Klinička potreba je velika: neisporučenost izravno utječe na pacijenta; briga o pacijentu je u riziku (ocjena rizika: *kritično*).

Za svojstvo jedinstvenosti distributera za neku sirovinu se odlučuje na sljedeći način:

1. Dostupni su i drugi distributeri (ocjena rizika: *prihvatljivo*).
2. Pristup drugim distributerima je upitan (ocjena rizika: *relevantno*).
3. Nema drugog distributera (ocjena rizika: *kritično*).

Ljekarnik kombinira ova dva svojstva distributera u sustav matrice rizika i povezuje ocjene oba svojstva u učestalost ocjene distributera. Procjena rizika dobavljača je, dakle, uvijek privremena, a elementi vlastitog sustava osiguranja kvalitete unutar laboratorija te poslovni odnos distributera s dobavljačem vjerojatno će biti puno važniji i određivat će način

ocjenjivanja dobavljača. Dakle, za neke od elemenata kvalitete procesa nabave potrebno je prethodno ponderirati vrijednosti neke relativne bodovne skale, npr. od 0 do 1. Pripisani bodovi koji će na kraju biti dodijeljeni određenom dobavljaču morat će se revidirati prema periodu koji utvrdi matrica (38).

#### *1.2.2.2. Receptura i izvori informacija*

Pojedine države utemeljile su vlastite stručne priručnike s recepturama potvrđene kakvoće, stabilnosti i ujednačenog djelovanja na temelju kojih liječnik može kroz recept propisati njihovu izradu (standardizirane recepture), ali u praksi se izrađuju i pripravci izvan tih receptura koji nisu ispitani i čija je kakvoća možda upitna (nestandardizirane recepture). Nacionalni priručnici sa standardiziranim recepturama predstavljaju izvor pouzdanih informacija o izradi sigurnih i stabilnih pripravaka, pogotovo ako su njihove recepture ispitane ili argumentirane objavljenim znanstvenim radovima i ako se redovito ažuriraju, po potrebi i na godišnjoj razini, a zastarjele formulacije se redovito uklanjaju ili zamjenjuju, npr. u slučaju novih saznanja o inkompatibilnostima među tvarima ili dolaska odobrenog lijeka u promet. Primjeri tih priručnika su Formularij nizozemskih farmaceuta, Neues Rezeptur-Formularium u Njemačkoj, Britanski nacionalni formularij (BNF) i Britanska farmakopeja u Velikoj Britaniji. U Hrvatskoj su najčešće korišteni propisi oni s osnovne i dopunske liste magistralnih lijekova HZZO-a te priručnika *Formulae magistrales Croaticae* iz 2010., koji spada pod obveznu literaturu koju mora posjedovati laboratorij za izradu ljekarničkih pripravaka, te priručnik *Formulae magistrales et reagentia* koji nije naveden kao obvezan u novom izdanju Pravila dobre ljekarničke prakse iz 2015. godine (5, 38).

Zaključno se može reći da receptura mora zadovoljiti potrebe pacijenta po pitanju djelatnih i pomoćnih tvari, farmaceutskog oblika i ambalaže, odnosno mora ispunjavati regulatorne ili profesionalno-stručne zahtjeve uz podržavanje zdravog i utemeljenog proizvodnog procesa, tj.

životnog ciklusa lijeka. Za ostale informacije vezano za sastav i izradu ljekarničkih pripravaka ljekarnik se može pozvati na vjerodostojne izvore informacija, poput smjernica HALMED-a, EMA-e, WHO-a, PIC/S-a i drugih relevantnih organizacija.

### *1.2.2.3. Uvjeti izrade ljekarničkih pripravaka*

Nakon provjere recepta, odluke o izradi pripravka i provjeri recepture, slijedi fizička izrada propisanog pripravka. Ljekarnički pripravak se izrađuje u laboratoriju ljekarničke zdravstvene ustanove s jedne strane uz poštivanje svih uvjeta iz Zakona o zaštiti na radu, s ciljem minimizacije rizika ugrožavanja zdravlja djelatnika koji izrađuje ljekarnički pripravak, a s druge strane korištenjem sve potrebne opreme propisane Pravilnikom o normativima i standardima iz 2020. za pojedini laboratorij (ljekarne, galenski laboratorij, bolnice) s ciljem izrade kvalitetnih pripravaka.

U idealnom smislu, s ciljem projektiranja najadekvatnijeg prostora (prije početka rada), arhitekti i graditelji moraju imati na umu sljedeće:

- Opseg laboratorija za izradu pripravka ukoliko se unaprijed odredi;
- Izbjegavanje ruta za križanje osoblja i robe s ciljem minimalizacije križne kontaminacije;
- Posebne ulaze za osoblje i materijale u prostore laboratorija;
- Pozicioniranost laboratorija za izrade pripravaka u odnosu na druge logističke funkcije zdravstvene ustanove;
- Potrebna aparatura i pribor, klimatizacija, dovod čiste vode, električne energije, komprimiranog zraka i plinova i dr.
- Za ekstremno opasne pripravke (antineoplastike, radiofarmaceutike) i sterilne pripravke mogu biti potrebni posebni prostori za adekvatnu zaštitu proizvoda ili djelatnika.

Ukoliko je ukupan prostor laboratorija dizajniran na ovim osnovnim načelima, može se pristupiti razmatranju dodjele pojedinih vrsta postupaka izrade vlastitim prostorima:

1. Sterilni i nesterilni magistralni pripravci (prostor s opremom za osiguranje aseptičnih uvjeta, tj. za jednostavnije postupke izrade sterilnih lijekova unutar njihovih zatvorenih spremnika, nakon čega im je predviđena vrlo brza primjena; za rekonstituciju sterilnih i nesterilnih odobrenih lijekova i za izradu nesterilnih magistralnih pripravaka iz propisanih sirovina). Osim navedenih, drugi oblici koji spadaju u izradu u ovoj prostoriji su: kapsule, supozitoriji, tekućine, masti, kreme.

2. Magistralni pripravci koji uključuju posebne rizike, poput složenih postupaka u aseptičnim uvjetima i izrada s opasnim tvarima, kao npr. većina antineoplastika, radiofarmaceutika, bioloških lijekova ili lijekova za naprednu terapiju. U skupinu pripravaka za izradu u ovoj prostoriji spada i parenteralna prehrana.

3. Sterilni (sterilizirani nakon punjenja u spremnik ili prilikom izrade u aseptičnim uvjetima) i nesterilni galenski pripravci. U ovu skupinu spada većina farmaceutskih oblika: kapi za oko, sterilne masti i kreme, tablete, tekućine (otopine, suspenzije), supozitoriji itd. (38).

Nakon definiranja spomenutih grupa pripravaka i njihovih pripadajućih prostorija za izradu, izrađuje se grubi idejni građevinski tlocrt koji pokazuje položaj svih prostorija, njihov međusobni odnos i logistiku. Navode se svi odnosi među njima: putovi kojima se kreću sirovine, gotovi proizvodi i djelatnici. U izradi ovakvog početnog plana trebala bi sudjelovati osoba koja će u budućnosti biti odgovorna za sve postupke izrade pripravaka.

Oprema za izradu lijekova u načelu ovisi o traženim farmaceutskim oblicima (26). Ona uključuje laboratorijski pribor i posuđe (čaše, tarionici, pistili, lijevci i dr.), naprave i uređaje (vage, stakleno graduirano posuđe i dr.) te drugu opremu sukladnu opsegu rada ljekarne

(hladnjaci, ormarići, ormari, stolovi, kemikalije i dr.). Pribor i prostorije (za ljekarne ukupno minimalno 78 m<sup>2</sup>) moraju biti provjeravani, održavani i čišćeni redovito u propisanim razdobljima da bi se osigurala točnost i pouzdanost u radu, a mjerni uređaji moraju biti redovito umjeravani sukladno propisima Državnog zavoda za normizaciju i mjeriteljstvo (26).

Proces izrade svakako je najvidljiviji i najopsežniji dio životnog ciklusa proizvoda. Dobro organizirana dokumentacija o ljekarničkom pripravku u vidu propisanih prijemnih listova, propisa o izradi i proizvodnih listova s analitičkim postupcima za gotovi galenski pripravak štede vrijeme u mnogim dijelovima životnog ciklusa i korisni su kada se moraju objasniti odstupanja od propisanih dijelova izrađivačkog procesa ili se moraju uvesti promjene. Postupci izrade određenih grupa pripravaka mogu se detaljnije opisati ukoliko se radi o grupi pripravaka koji su npr. istog farmaceutskog oblika, kao npr. opći propis za izradu svih ljekarničkih pripravaka koji su u farmaceutsko-tehnološkom smislu otopine.

Nakon izrade pripravka u spomenutim odgovarajućim uvjetima za osiguranje sigurnosti ljekarnika-izrađivača, kao i propisanih svojstava pripravka uz upisivanje potrebnih podataka u proizvodne listove s ciljem osiguranja sljedivosti, potrebno je izrađeni pripravak napuniti u prikladnu ambalažu. Tip spremnika (lončić, tuba, boca) bit će jasni iz same recepture i predviđenog načina primjene lijeka, no ukoliko je riječ o izradi nestandardizirane recepture gdje materijal ambalaže nije precizno propisan, bit će potreban pregled dodatne literature s ciljem utvrđivanja hoće li doći do nepodnošljivosti - npr. adsorpcije djelatne tvari na plastičnu ambalažu, tj. utvrđivanja prikladnog materijala od kojeg je ambalaža proizvedena (27).

Nakon izrade slijedi ispitivanje kakvoće galenskih pripravaka. Dok veće ljekarničke ustanove koje imaju galenski laboratorij mogu analizirati galenske pripravke u svojim analitičkim laboratorijima (laboratorijima za provjeru kakvoće i identifikaciju ljekovitih tvari), koji su

također mjesto obavljanja ljekarničke djelatnosti u širem smislu, prakse ispitivanja kakvoće galenskih pripravaka svake pojedinačne ljekarne nisu detaljno istražene.

Stabilnost pripravka (kemijska, fizikalna i mikrobiološka) ima važnu ulogu u ishodu liječenja te se rok trajanja pripravka mora navesti za standardizirane recepture ili predvidjeti i analizirati za nestandardizirane recepture. Ukoliko to nije moguće, potrebno je barem navesti onaj rok valjanosti koji je grublje ili općenitije procijenjen za određenu grupu farmaceutskih oblika ili onaj koji definira valjanost pripravka nakon prvog otvaranja primarne ambalaže (21).

#### *1.2.2.4. Označavanje (signiranje) pripravka i određivanje cijene*

Prema monografiji „Ljekarnički pripravci“ Ph. Eur., za označavanje ljekarničkih pripravaka je rečeno da se na njih primjenjuju odgovarajući relevantni propisi EU, što otvara prostor za neujednačene prakse među državama članicama EU, odnosno prema postojećim nacionalnim pravilima označavanje je u konačnici kombinacija potreba za specifičnog pacijenta i općih zahtjeva za označavanje odobrenih lijekova. Posredno, kroz donošenje dodatnih, preciznijih smjernica za označavanje pomoćnih tvari odobrenih lijekova ili dodatnih oznaka upozorenja, mjernih jedinica udjela djelatne tvari, dijelova upute o lijeku i drugih dijelova ukupne deklaracije odobrenih lijekova, EMA posljedično djeluje na ujednačavanje praksi označavanja i samih ljekarničkih pripravaka među različitim zemljama (38, 50).

Ljekarnički pripravak u RH označava se, odnosno signira bijelom ili crvenom signaturom, ovisno o unutarnjoj ili vanjskoj primjeni. Podatci koji se navode na signaturi (9) galenskog i magistralnog pripravka sukladno hrvatskim propisima u stvarnosti (donekle kroz sljedivost i može se reći integriran sustav kvalitete unutar pravilnika) korespondiraju s minimalnim podacima koje mora sadržavati liječnički recept iz istog pravilnika, kao i s provedbenom



direktivom EU o utvrđivanju mjera za lakše priznavanje medicinskih recepata u drugoj državi članici.

Tablica 1. Usporedba međusobnog podudaranja zakonski nužnih elemenata recepta za propisivanje galenskog i magistralnog pripravka te teksta njihove naljepnice (9, 26, 50, 53).

Nužni elementi recepta:	Nužni elementi naljepnice za galenske i magistralne pripravke:
Ime i prezime pacijenta	-
Datum rođenja pacijenta	-
Datum propisivanja recepta	Datum izrade pripravka
Ime i prezime propisivača	-
Stručne kvalifikacije propisivača	-
Adresa radnog mjesta propisivača + država EU	Naziv i adresa ljekarne u kojoj je izrađen pripravak
Kontakt: e-mail, br. telefona ili faksa	-
Potpis: pisani ili elektronički	Paraf osobe koja je izradila pripravak
INN naziv lijeka	Naziv ili sadržaj galenskog pripravka
Novoizumljeno ime u slučaju biološkog lijeka ili kada je zamjena zabranjena	
Farmaceutski oblik	Oblik magistralnog pripravka
Jačina, količina, doziranje	Količina mag. ili galen. pripravka; način uporabe
-	Broj izradbenog naloga/laboratorijskog dnevnika/broj potvrde za podizanje magistralnog pripravka
U slučaju izdavanja galenskog ili magistralnog pripravka, stavke: INN naziv lijeka; novoizumljeno ime; farmaceutski oblik i jačina, količina i doziranje djelomično zamjenjuje receptura: (dijelovi recepta prema starijoj terminologiji: ordinatio, subscriptio, signatura) popis količina pomoćnih i aktivnih tvari uz uputu o izradi i označavanju.	<p>Dodatni dijelovi teksta ukoliko su potrebni:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prije potrebe promućkati.</li> <li>- Čuvati na hladnom mjestu.</li> <li>- Druge oznake upozorenja ili piktogrami sukladno čl. 95. Zakona o lijekovima, odnosno članku 62. Direktive 2001/83/EZ</li> <li>- Potvrda za preuzimanje magistralnog pripravka s nazivom, adresom i brojem telefona ljekarne; brojem potvrde; datum i vrijeme podizanja recepta.</li> </ul>

Uz ljekarnikov usmeni savjet o korištenju pripravka, pacijentu je moguće napisati posebnu uputu za uporabu, iako osim pravilnog označavanja pripravka, dodatna uputa o lijeku nije zakonski obvezna (46).

Osim podataka o uvjetima čuvanja pripravka koji po potrebi mogu uključivati i različite piktograme opasnosti (7, 34, 50), jedan od najvažnijih dijelova signature je svakako količina pripravka u gramima ili mililitrima. Iako bi ljekarnički pripravci prema deklariranoj i stvarnoj masi trebali biti potpuno jednaki, zbog prirode izrade ljekarničkih pripravaka u Hrvatskoj su odlukom Hrvatske ljekarničke komore (HLJK) iz 2013. dodatno propisana i takva dopuštena odstupanja (51).

Cijena galenskih i magistralnih pripravaka s liste HZZO-a prethodno je definirana i obično prihvatljivija za pacijente od odobrenih lijekova, dok je cijena koja se dodjeljuje izrađenom i označenom pripravku koji nije predmet ugovaranja s HZZO-om propisana posebnom odlukom HLJK (52).

### **1.2.3. Skladištenje i distribucija**

Propisno izrađen pripravak se zatim propisno čuva do izdavanja korištenjem opreme ljekarne (npr. hladnjaka ili ormarića). Dok se magistralni pripravci ne smiju raditi u serijama, galenski se smiju izrađivati do 100 jediničnih komada što onda zahtjeva i njihov dulji period skladištenja. Smjernice dobre proizvođačke prakse (GMP) naslanjaju se na smjernice dobre distribucijske prakse (GDP) te ju smatraju dijelom šireg sustava kvalitete. Dobra distribucijska praksa uključuje:

- Podatke o proizvodnji, uključujući i distribuciju, koji omogućuju praćenje cjelokupne povijesti serije i koji se čuvaju u razumljivom i dostupnom obliku;

- Distribucija proizvoda koja minimizira rizik za njihovu kvalitetu i uzima u obzir smjernice GDP;
- Dostupnost sustava opoziva svake serije proizvoda iz prodaje ili isporuke;
- Provjeravanje i istraživanje pritužbi na proizvode i defekte kvalitete i poduzimanje prikladnih mjera prema defektnim proizvodima s ciljem prevencije ponavljanja (54, 55).

Distribucija galenskih i magistralnih pripravaka nije službeno propisana propisima RH. Dok se magistralni i galenski pripravci izrađeni u laboratorijima bolnice i ljekarne ne distribuiraju te se ili primjenjuju direktno na odjelima bolnice, ili izdaju direktno pojedinom pacijentu, distribucija magistralnih i galenskih pripravaka izrađenih od strane galenskih laboratorija obavlja se u ljekarnama u punom smislu. Ona je posredovana kroz posredovanje trgovačkog društva s dozvolom za promet lijekovima na veliko, odnosno s veleprodajnom logističkom mrežom u odnosu na zdravstvenu ustanovu s galenskim laboratorijem. S obzirom na to da se distribucija galenskih i magistralnih pripravaka galenskog laboratorija zakonski eksplicitno ne smatra opsegom rada galenskog laboratorija, samim time ljekarničke zdravstvene ustanove s galenskim laboratorijima nisu obvezne ishoditi dozvole za promet lijekovima na veliko. Izvoz galenskih i magistralnih pripravaka u druge zemlje se također ne provodi.

#### *1.2.3.1. Oglašavanje*

Direktivom 2001/83/EZ potpuno je zabranjeno svako oglašavanje lijekova koji nemaju odobrenje za stavljanje u promet, kao i ono koje se odnosi na lijekove na recept. U RH je oglašavanje odobrenih lijekova propisano posebnim pravilnikom koji je potpuno u skladu sa spomenutim pravnim aktom (56). Ovakav pravni okvir potpuno eliminira mogućnosti promidžbe galenskih i magistralnih pripravaka, što se može smatrati opravdanim s obzirom na sve navedene rizike u životnom ciklusu pripravka: propisivanje nestandardiziranih receptura,

provođenje izrade izvan uvjeta potpune sukladnosti s GMP-om i dr. Prema hrvatskom pravilniku i spomenutoj europskoj direktivi, ipak je moguće minimalno informiranje pacijenata i liječnika kroz onaj dio pravilnika i direktive koji definira što se ne smatra oglašavanjem u pravnom smislu, kao npr. sama signatura, odnosno označavanje pripravka, korespondencija kojom se daje odgovor na određeno pitanje (što je komplementarno ranije navedenom konzultiranju među zdravstvenim djelatnicima, npr. ljekarnikom galenskog laboratorija i ljekarnikom koji je dobio recept u ljekarni ili korespondencija ljekarnika galenskog laboratorija i liječnika-propisivača recepta).

### **1.3. KONCEPT UPRAVLJANJA RIZICIMA KVALITETE**

Prvo poglavlje GMP-a o farmaceutskom sustavu kvalitete ističe međusobnu povezanost osnovnih pojmova u upravljanju kvalitetom, dobrom proizvođačkom praksom i upravljanjem rizikom kvalitete (QRM) te naglašava njihovu važnost u proizvodnji i kontroli lijekova. Upravljanje rizicima kvalitete kako je opisano u EU, GMP definira kao „sustavni postupak za procjenu, kontrolu, komunikaciju i pregled rizika za kvalitetu lijekova. Svi su napori pritom usmjereni na minimiziranje bilo kakvog rizika za pacijente zbog neprikladne kvalitete proizvoda“.

S obzirom na to da izrada ljekarničkih pripravaka mora biti sukladna farmakopejskim i drugim stručnim propisima te GMP smjernicama (5), ljekarnici u svom radu moraju promišljati o svim postupcima za koje su odgovorni u svrhu poboljšanja kvalitete i dostupnosti lijekova. Samim time moraju pokušati svesti na najmanju moguću mjeru bilo koji potencijalni rizik za pacijente u životnom ciklusu pripravka, tj. u procesima izrade, pohrane i izdavanja ljekarničkog pripravka. Upravljanje rizicima u kvaliteti (eng. *Quality risk management*, QRM) nudi strukturu i alate za sustavni pristup tom načinu rada i promišljanja.

QRM je primjenjiv i za druge vrste industrija, a specifično usmjeren na upravljanje kvalitetom u proizvodnji lijekova, našao je svoj put do propisa za proizvodnju lijekova u većim razmjerima, kao i za izradu ljekarničkih pripravaka u ljekarnama (39, 41, 58).

Proces QRM-a se sastoji od 4 dijela: faze procjene rizika (s podfazama identifikacije, analize i evaluacije rizika), faze kontrole rizika (s podprocesima smanjenja i prihvaćanja rizika), dokumentacije o rizicima i njihovoj komunikaciji te na kraju pregleda rizika. Ovakav strukturirani pristup kroz faze procjene i kontrolu rizika pomaže sistematizaciji svih razmatranja u životnom ciklusu ljekarničkog pripravka i donošenju nužnih odluka u minimizaciji rizika. Takav sistematičan pristup vodi ka sastavljanju dokumentacije o rizicima, pomaže ih iskomunicirati i, u konačnici, ponovno pregledati u slučaju unošenja promjena u nekom od procesa životnog ciklusa pripravka ili kod pojave drugih neželjenih okolnosti u životnom ciklusu ljekarničkog pripravka, kao što su npr. nesukladnosti (odstupanja od propisanog). Definicije ICH smjernica (eng. *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*), poglavlje Q9, referentni je dokument o upravljanju rizicima kvalitete kod proizvodnje ili izrade lijekova i ljekarničkih pripravaka. Mnoge od smjernica u tom poglavlju identične su onima Međunarodne organizacije za standardizaciju (ISO) (39).

## **1. Procjena rizika**

Procjena rizika sastoji se od identifikacije rizika (eng. *risk identification*), nakon čega slijedi analiza (eng. *risk analysis*) i procjena rizika (eng. *risk evaluation*).

### **1.1. Identifikacija rizika**

Identifikacija rizika je postupak kojim se razgraničuju, definiraju i procjenjuju rizici uz posljedične opasnosti (npr. za radnike, pacijente ili zdravstvenu ustanovu) koje takvi rizici

mogu uzrokovati. Ona se sastoji od identificiranja zasebnih koraka unutar nekog procesa (kao npr. procesa životnog ciklusa ljekarničkog pripravka) zajedno s mogućim odstupanjima ili modalitetima neuspjeha, tj. davanje odgovora na pitanje: „Što može poći po zlu?“ uz razmatranje posljedica.

Analiza rizika procjenjuje rizik svakog identificiranog odstupanja. Procjena se sastoji od tri aspekta:

- vjerojatnosti pojave odstupanja,
- prepoznatljivosti odstupanja (prije nego što može dovesti do bilo kakvih posljedica),
- ozbiljnost posljedice odstupanja (nakon što se odstupanje dogodi).

Procjena rizika se praktično omogućava postavljanjem određenih dokumentiranih prioriteta rizika kroz upotrebu (polu) kvantitativne skale. S tim ciljem korisno je utemeljenje određivanja kriterija za prihvaćanje identificiranih rizika uz njihovo uvrštavanje na takav popis. Za svaku metodu procjene rizika važno je da je sam rizik dobro definiran, opisan i razumljiv. Česta greška u upravljanju rizicima je pokretanje analize rizika prije nego što je rizik koji se analizira identificiran i dobro razgraničen od drugih rizika. Ova će pogreška najvjerojatnije rezultirati gubitkom vremena i resursa (38).

Procjena rizika može se izvesti retrospektivno ili prospektivno. Ako se dogodi štetni događaj – bilo da se radi o pritužbi, štetnom učinku ili bilo kakvoj drugoj nesukladnosti, radit će se o retrospektivnoj analizi. S druge strane, prospektivna analiza rizika ustanovljava koji se rizici mogu pojaviti i procjenjuju ozbiljnost tih rizika kako bi se odabralo koje radnje treba poduzeti kako bi se spriječile buduće pogreške i odstupanja. U upravljanju rizicima kvalitete zaposlenici moraju biti uvjereni u nužnost poboljšanja sustava. No, kad osoblje ne prijavljuje incidente ili nesukladnosti ili ih ne prepoznaje kao važne, može se propustiti postupak

poboljšanja kroz principe pregleda rizika (zadnje faze QRM-a). Zato je za prospektivnu procjenu rizika važna organizacija ili kultura rada bez okruženja stvaranja krivnje (38, 40). U velikim farmaceutskim sustavima kvalitete, retrospektivne i prospektivne metode procjene rizika mogu se koristiti za pokretanje novih proizvodnih procesa ili kupnju nove opreme, kao dio tzv. kontrole promjena i za planiranje kvalifikacijskih i validacijskih aktivnosti. U praksi se zato često susreće mješoviti pristup retrospektivne i prospektivne metode.

„Brainstorming“ (hrv. oluja mozгова ili bombardiranje idejama) je korisna tehnika za pokretanje identifikacije rizika. Ono može započeti predstavljanjem problema pomoću preliminarnih ili već obrađenih podataka uz procjenu mogućih šteta za zdravlje pacijenata-korisnika ljekarničkog pripravka. „Brainstorming“ može biti više ili manje strukturiran ovisno o problemu, sudionicima i organizaciji rada u pojedinoj ljekarničkoj zdravstvenoj ustanovi ili drugoj vrsti poduzeća. Njegov konačni cilj je u kratkom vremenu postići što više ideja i angažirati sve relevantne sudionike u životnom ciklusu ljekarničkog pripravka. Bilo koja identifikacija rizika kroz „brainstroming“ može uključivati sastavljanje svih opažanja, trendova i dr. s ciljem identifikacije rizika. S druge strane, za složenija pitanja i složenije rizike adekvatnijom se smatra prikladna prezentacija pozadinskih informacija i relevantnih podataka zajedno s ciljanim pregledom literature.

Za nabranje i opisivanje složenih rezultata obično se koriste ocjene i preslikavanje procesa, ako je moguće s obilježavanjem već poznatih kritičnih koraka. Kao alati koji se smatraju jednostavnima za upotrebu spominju se različite verzije dijagrama uzroka/posljedica, tzv. Ishikawinog Fishbone dijagrama, dijagram toka i umne (mentalne) mape. Korištenje prezentacije može olakšati rukovanje novim znanjima ili njegovim razumijevanjem i može se smatrati dijelom jednog od elemenata šireg farmaceutskog sustava kvalitete: upravljanja znanjem (38).



## 1.2. Analiza i procjena rizika

Nakon dobrog razumijevanja i identifikacije rizika, treba odabrati odgovarajući alat za njegovu analizu. Za opasnosti koje potječu iz rizika i koje su utvrđene tijekom „brainstorminga“ potrebno je procijeniti pridružene rizike. To može biti kvalitativni opis uz korištenje polukvantitativnih deskriptora, kao „visok“, „srednji“ ili „nizak“ (slično kao kod evaluacije distributera sirovina) ili može biti kvantitativna analiza s ocjenama prema unaprijed određenoj skali. Rezultati koji se koriste u kvantitativnoj ili polukvantitativnoj analizi rizika moraju uvažiti ozbiljnost rizika, vjerojatnost pojave i njegovu općenitu mogućnost detekcije. Dodavanje ili množenje ova tri faktora prikazat će ukupnu ocjenu pojedinog rizika. Rizici se potom mogu staviti u redoslijed prioriteta gdje će rizik s najvećom ocjenom i štetom imati najveći prioritet. Druga opcija je usporedba ocjene određenog rizika s vrijednošću prethodno utemeljene donje granice vrijednosti ocjene rizika. Za rizike čija je ocjena ispod takve donje granice može biti određeno da se za njih ne mora poduzeti nikakva radnja.

Kvalitativne metode su prikladnije za ocjenu relativno jednostavnijih rizika, dok su kvantitativne metode potrebne za složenije ili sveobuhvatnije rizike.

U uporabi su mnogi alati za analizu rizika. Prilog 1. smjernice ICH Q9 navodi njih nekoliko, kao što su npr. FMEA (eng. *Failure Mode Effect Analysis*), FMECA (eng. *Failure Mode, Effects and Criticality Analysis*), FTA (eng. *Fault Tree Analysis*) i dr. (39).

## 2. Kontrola rizika

Svrha kontrole rizika je smanjenje identificiranih i analiziranih rizika na prihvatljive razine, nakon čega slijedi provjera jesu li prihvatljivi novi rizici nastali uvođenjem kontrole nad ranije identificiranim rizicima. Kontrola rizika se zato sastoji od 2 podfaze: smanjenja ili ublažavanja rizika te prihvaćanja rizika.

## 2.1. Smanjenje rizika

Istražuje kritične korake životnog ciklusa pripravka s ciljem uvođenja mjera za smanjenje pojavnosti određenog rizika uz istovremeno poboljšanje mogućnosti detekcije. Za uvedenu mjeru predviđeno je da ne uvodi neki novi rizik.

## 2.2. Prihvaćanje rizika

Podrazumijeva odluku o izvedivosti smanjenja određenog rizika s obzirom na omjer mogućih novih troškova i koristi smanjenja rizika. Količina napora koji se ulažu za kontrolu određenog rizika treba biti proporcionalna samoj značajnosti rizika. Prihvaćanje rizika može biti formalna odluka o prihvaćanju preostalog rizika ili može biti pasivna odluka u kojoj zaostali rizici nisu specificirani. Neke vrste posljedica rizika ni najbolja kontrola rizika ne može potpuno ukloniti i u tom se slučaju stručnjaci zdravstvene ustanove ili sve osoblje uključeno u sustav kvalitete mora složiti da je primijenjena odgovarajuća strategija upravljanja rizikom kvalitete i da se rizik smanjio na određenu prihvatljivu razinu. Ta će razina ovisiti o mnogim parametrima i o njima bi se trebalo odlučivati od slučaja do slučaja. Primjeri parametara koji mogu igrati ulogu u prihvaćanju preostalog rizika su nepostojanje alternativnog kliničkog liječenja, ograničenje izloženosti djelatnika štetnim sirovinama (npr. citostaticima), šteta za pacijenta zbog gubitka dostupnosti pripravka i neliječenja te financijski trošak za ustanovu.

U izradi ljekarničkih pripravaka, takve odluke mogu usmjeriti ljekarne ka boljem opremanju s ciljem izrade kvalitetnijih galenskih pripravaka, uz značajnu minimizaciju rizika, s obzirom na to da je težina posljedica veća za veći broj pacijenata u odnosu na posljedice od nepropisnog magistralnog pripravka koji se izrađuje za jednog pacijenta. U prihvaćanju rizika za ljekarne mogu utjecati čimbenici poput dostupnosti sirovina. Propis izrade ili proizvodni list svakog pojedinog ljekarničkog pripravka trebao bi zato odražavati odluke o upravljanju svim rizicima u životnom ciklusu pripravka, a razina upravljanja rizicima u kvaliteti treba biti

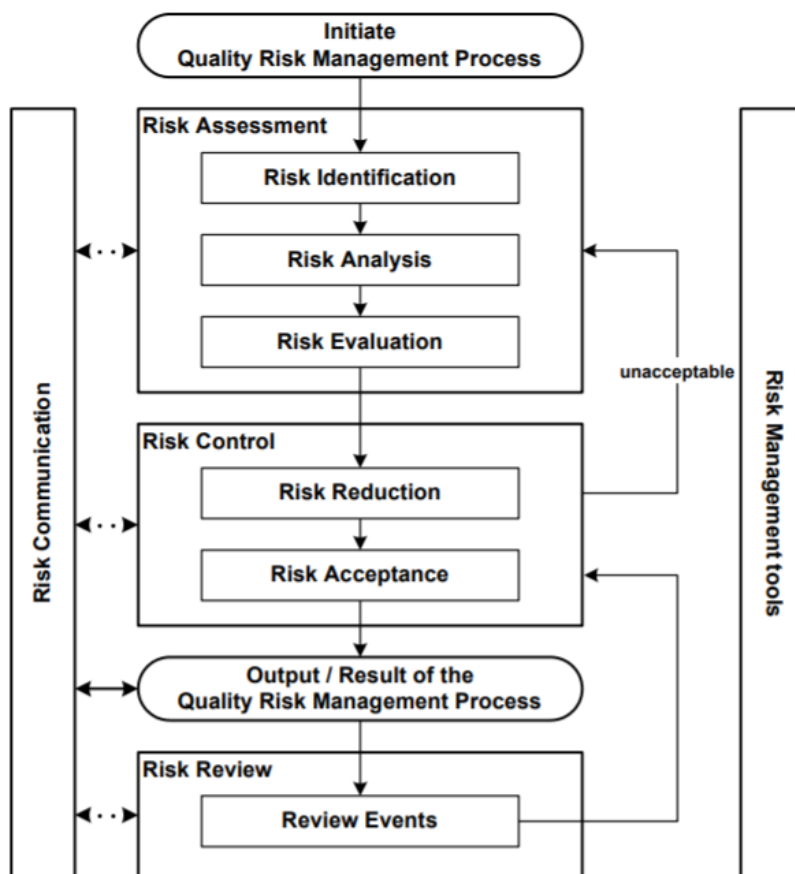
objedinjena kroz priručnik kvalitete za sve aspekte izrade pripravka ili cijelu djelatnost zdravstvene ustanove. Priručnik kvalitete kao proizvodna, odnosno izrađivačka dokumentacija ljekarničkog pripravka, može se smatrati dijelom istoimenih elemenata šireg farmaceutskog sustava kvalitete kojega ustanova mora uspostaviti – dokumentacijom.

### **3. Komunikacija i dokumentacija o riziku**

Organizacijsko komuniciranje sa svim sudionicima poduzeća važno je radi donošenja odluka u upravljanju rizicima. Osiguravanjem uključenosti kroz komunikaciju svih sudionika u životnom ciklusu pripravka omogućava se s jedne strane prikupljanje potrebnih podataka za analizu i odlučivanje u kontroli rizika te dodatna posvećenost sudionika u implementaciji sustava upravljanja rizikom. Može se smatrati da će kroz dobru komunikaciju biti izrađena i adekvatna dokumentacija o rizicima. Takva dokumentacija treba sadržavati izvješća svake procjene rizika, od kojih je razina kompleksnosti proporcionalna razini rizika (57).

### **4. Pregled rizika**

Iskustvo i rezultati mjera poduzetih za smanjivanje rizika trebaju se pratiti i pregledati kako bi se odlučilo je li odabrana mjera smanjenja rizika djelotvorna. Kao i kod drugih procesa u upravljanju rizicima kvalitete, razina kompleksnosti pregleda i formalnost trebaju biti proporcionalni razini ocjene rizika.



Slika 1. Pregled procesa upravljanja rizicima kvalitete (preuzeto iz ICH smjernice Q9).

Područje upravljanja rizicima u kvaliteti vrlo brzo se razvija. Razvoj se odvija kroz stjecanje iskustva i znanja u pojedinim poduzećima: zdravstvenim ustanovama ili trgovačkim društvima, i od strane vlasti, i stručnih tijela. Upravljanje rizicima u kvaliteti već je pronašlo svoj put u nekoliko ranije navedenih propisa i standarda o izradi i proizvodnji lijekova:

- Dobra proizvođačka praksa (GMP);
- Vodič o dobroj praksi pripreme lijekova u zdravstvenim ustanovama (PIC/S GPP);
- Monografija o ljekarničkim pripravcima Europske farmakopeje (Ph. Eur.);
- Rezolucija CM/Res (2016) 2 o zahtjevima osiguranja kvalitete za lijekove pripremljene u ljekarnama za posebne potrebe pacijenata.

### 1.3.1. Procjena rizika u životnom ciklusu ljekarničkog pripravka

Nakon razumijevanja specifičnosti životnog ciklusa ljekarničkog pripravka i koncepta upravljanja rizicima kvalitete, potrebno je navesti neke od zabilježenih najčešćih rizika u životnom ciklusu ljekarničkih pripravaka, kao i teške posljedice za pacijente do kojih bi dovelo njihovo neupravljanje (23):

#### 1. Pojave nestabilnosti u pripravcima

Nestabilnosti koje nastaju u izrađenim ljekarničkim pripravcima posljedicom su različitih kemijskih i fizikalnih uzroka. Ako su u pitanju interakcije između sastojaka pripravka ili između sastojaka i ambalaže, riječ je o inkompatibilitetima, a ako govorimo o promjenama uzrokovanim vanjskim čimbenicima (zrak, temperatura, svjetlost i dr.), radi se o nestabilnostima. Njihove posljedice mogu biti vidljive ili nevidljive. Kod vidljivih se radi uglavnom o promjenama boje, viskoznosti ili agregatnog stanja pripravka ili govorimo o onim vidljivim posljedicama one koje su tipične za određeni oblik: taloženje u otopinama, ireverzibilne sedimentacije u suspenzijama, razdvajanje faza u emulzijama i dr. Kod nevidljivih posljedica potrebno je obaviti dodatna ispitivanja (npr. raspad djelatne tvari, odnosno pad njene koncentracije ispod dopuštene za provedbu željene terapije) (27).

Kako bi se uzroci nestabilnosti pripravka odnosno neuspjeha recepture spriječili, u okvirima ljekarne potrebno je korištenje standardiziranih receptura ili, ako se radi o nestandardiziranoj recepturi (izvan okvira stručnih propisa), ona mora biti što jednostavnija, sa što manje sastojaka i prije njezine izrade ljekarnik treba osigurati adekvatan izvor informacija kao potvrdu njene prikladnosti. Izvori takvih informacija su različiti i uglavnom predstavljaju javno dostupna izvješća o stabilnosti koja potječu od ispitivanja pripravaka u industriji (61), objavljene znanstvene radove, baze podataka kao što je Compounding Today ili druge

etablirane stručne internetske portale te europska strukovna udruženja koja se isključivo bave pitanjima izrade ljekarničkih pripravaka. Magistralni i galenski pripravci moraju biti izrađeni sukladno stručnim propisima, odnosno, među ostalim, sukladno obveznoj literaturi ljekarne koja je propisana Pravilima dobre ljekarničke prakse (npr. Hrvatska farmakopeja 2007 s komentarima, Formulae magistrales Croaticae, Synonyma pharmaceutica, Registar lijekova, Farmakoterapijski priručnik i druga literatura prema zahtjevima struke i odluci HLJK). Unatoč tim izvorima, ponuđene recepture ne sadrže uvijek detaljne informacije o postupku izrade pripravka koje bi bile odgovarajuće za izradu pripravaka ujednačene kakvoće ili pak ne nude egzaktno dokaze i informacije o roku valjanosti i stabilnosti pripravka, osim onih koji su gotovo rutinski propisani na temelju korištene ambalaže ili za specifičan farmaceutski oblik. S druge strane, neredovito revidiranje stručnih propisa i manjak visokokvalitetnih podataka o stabilnosti koji bi podupirali korištenje nekih od tradicionalnih receptura, može biti njihovim značajnim nedostatkom (5, 7, 23).

Načini upravljanja rizikom u prevenciji neuspjeha recepture su npr. edukacija osoblja, vođenje izrađivačke dokumentacije, definiranje nedvosmislenih, sljedivih proizvodnih uputa, provođenje *audita* i samoinspekcija ili korištenje validiranih i kalibriranih vaga te odgovarajućeg pribora za prevenciju križne kontaminacije.

## 2. Mikrobiološko kvarenje

Kao posljedica neosiguravanja aseptičnih uvjeta, mikrobiološka kontaminacija predstavlja značajan rizik u izradi ljekarničkih pripravaka. Kako bi se rizik od kontaminacije spriječio ili barem sveo na prihvatljivu razinu, potrebna je upotreba prikladne količine odgovarajućeg konzervansa, ovisno o farmaceutskom obliku i drugim kemijskim karakteristikama pripravka, uz osiguranje izrade u aseptičkim uvjetima i npr. bakteriološku filtraciju kao metodu osiguranja sterilnosti za izradu kapi za oko, nos i uho. Druge mogućnosti su dodatno

skraćivanje roka valjanosti dok se pripravak nije otvorio ili definiranje roka valjanosti nakon otvaranja uz napomenu uvjeta čuvanja.

Neki od najpoznatijih slučajeva trovanja ljekarničkim pripravcima zbog mikrobiološke kontaminacije uključuju izbijanje 137 slučajeva meningitisa uz 12 smrtnih ishoda uzrokovanih gljivicom *Aspergillus fumigatus* (SAD, 2012.). Iako su lokalna državna i savezna regulatorna tijela zaprimila prijave nuspojava na spomenute pripravke istog lokalnog laboratorija za izrađivanje, tek su naknadne prijave nuspojava, tijekom 2013., povezale isti laboratorij s ukupno 750 oboljelih, uz 63 smrtna slučaja, povezanih s više od 17000 doza injekcija metilprednizolonacetata koji se izdavao u ukupno 23 savezne države (1).

Drugi primjer predstavljaju prijavljene bolničke infekcije u američkoj saveznoj državi Texas, izazvane bakterijom roda *Rhodococcus* nakon primjene kontaminiranih infuzijskih otopina kalcijevog glukonata izrađenih od strane lokalnog laboratorija za izradu tih pripravaka tvrtke Specialty Compounding, LCC (20).

### 3. Pogreške u izračunima u pozologiji

Greške u izračunima koji su potrebni za izradu ljekarničkih pripravaka smatraju se najčešćima kod preračunavanja mjernih jedinica i izračunavanja potrebne količine djelatnih tvari za izradu pripravka kada se npr. treba koristiti sol ili baza. Za sprječavanje takvih rizika, potrebne su dodatne provjere izračuna i pohrana pisanog zapisa izračuna.

Zabilježen je slučaj trovanja uslijed pogreške u zamjeni mikrograma za miligrame koja je uzrokovala smrt djeteta u SAD-u zbog primjene 1000 puta veće doze klonidina (28), potom nuspojave koje su izazvali topikalni pripravci primijenjeni na djeci s prevelikim doziranjima salicilne kiseline, kao i slučaj predoziranja 42-godišnjeg muškarca 4-aminopiridinom bez smrtnog ishoda (24, 29).

#### 4. Provjere kakvoće ulaznih sirovina i ambalaže

Iako su potvrda identiteta te ispitivanje ispravnosti i kakvoće obvezni za ljekovite supstancije i spremnike, oni se u laboratorijima javnih ljekarni teško mogu u potpunosti provoditi s obzirom na niske zahtjeve opremljenosti prema Pravilniku o normativima i standardima za obavljanje zdravstvene djelatnosti (13). Najčešća je obvezna organoleptička, odnosno vizualna analiza. Rizici po pitanju ulaznih sirovina mogu se kontrolirati pohranom certifikata analize proizvedenih serija djelatnih tvari i ambalaže ili ugovornim provođenjem ispitivanja njihove kakvoće koja malim ljekarnama obično nisu isplativa, iako su zakonski obvezna (5).

#### 5. Zdravstveni i sigurnosni rizici za zaposlenike

Radi se o rizicima vezanima za zaštitu zaposlenika laboratorija definiranih u hrvatskoj legislativi Zakonom o zaštiti na radu i Pravilnikom o zaštiti radnika od izloženosti opasnim kemikalijama na radu, graničnim vrijednostima izloženosti i biološkim graničnim vrijednostima.

Primjer rizika mogu biti inhalacija opasnih praškastih tvari prilikom npr. drobljenja tableta, vaganja praškastih djelatnih tvari i slično, a pogotovo kod izrade pripravaka s djelatnom tvari citostatskog djelovanja. Rizik se može svesti na minimalnu razinu osiguranjem uvjeta rada sukladno pozitivnim propisima, upoznavanjem djelatnika sa sigurnosno-tehničkim listom opasne sirovine i drugom dokumentacijom koju proizvođači kemikalija moraju dostaviti laboratoriju na prvu isporuku dotične opasne tvari i na zahtjev naručitelja. Rizik izloženosti može biti napravljen jednokratno, ovisno o upotrijebljenim tvarima i pripravku (23, 30, 31).

#### 6. Kliničke posljedice

Najčešći uzrok terapijskog rizika predstavlja neujednačenost pripravaka, posebice ako je djelatna tvar uskog terapijskog raspona, a kliničke posljedice za pacijente tada potječu od loše



upravljanih ranije navedenih rizika neuspjeha recepture ili pogrešaka u izračunu. Navedeni rizici mogu značajno utjecati na kakvoću pripravka kroz posljedice kao što su poddoziranost ili predoziranost, odnosno rezultirati manjkavošću terapijskog ishoda ili pak nuspojavama kroz simptome trovanja. Za potpuno upravljanje ovakvim temeljnim rizikom izrade ljekarničkog pripravka potrebna je procjena ukupnog rizika izrade pripravka i uspostava sustava kvalitete sukladno propisima koji će biti pojašnjeni u nastavku rada. Nadalje, potrebna je široka klinička procjena pacijenta, detaljnije razmatranje terapijske širine djelatne tvari i uzimanje u obzir svih pacijentovih specifičnih, individualnih potreba. Ukoliko je nakon takve procjene omjer rizika i koristi od izrađivanog pripravka za pacijenta i dalje nepovoljan, potrebno je razmotriti druge terapijske opcije koje ne uključuju izradu ljekarničkog pripravka.

#### 7. Drugi povezani klinički rizici

Izrađene pripravke ponekad koriste najranjivije skupine pacijenata: novorođenčad, djeca, starije osobe ili bolesnici bez svijesti kojima je najčešće potrebna promjena doziranja ili ljekovitog oblika. Spomenute skupine pacijenata dodatno su ranjive jer nisu u mogućnosti iskomunicirati s ljekarnikom ili drugim zdravstvenim stručnjakom eventualne nuspojave ili druge terapijske probleme. Također treba uzeti u obzir ponekad neusuglašenu praksu označavanja ljekarničkih pripravaka i neobveznost postojanja upute o lijeku ili sažetka opisa svojstava lijeka. Zato ljekarnik treba imati na umu očuvanje kanala komunikacije kako bi se pratio ishod terapije i uzele u obzir eventualne pritužbe na kakvoću ljekarničkog pripravka ili na probleme u terapiji (1).

## 2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Posljednjih godina, a naročito ulaskom Republike Hrvatske u Europsku uniju, propisi u području ljekarništva dopunjeni su različitim obvezujućim uredbama ili ciljevima direktiva, te smjernicama i djelomično fragmentiranim i nadopunjavanim preporukama za izradu ljekarničkih pripravaka u laboratorijima zdravstvenih ustanova, a koje nisu zajednički integrirane u strogo reguliran, jedinstven pravno-stručni okvir.

U Hrvatskoj legislativi evidentan je pravni raskorak između odredbi Zakona o lijekovima (NN 76/2013, 90/14, 100/18), koji za velike proizvođače *gotovih*, odobrenih lijekova propisuje strogu implementaciju smjernica Dobre proizvođačke prakse (GMP) i Pravila dobre ljekarničke prakse HLJK, a koji se svojim čl. 24. pozivaju na isti kriterij za izrađene ljekarničke pripravke u odnosu na odredbe Pravilnika o normativima i standardima za obavljanje zdravstvene djelatnosti (NN 52/2020); konkretno čl. 17. za ljekarne, čl. 19. za galenske laboratorije i čl. 54. za bolničke ljekarne, gdje su propisani uvjeti značajno skromniji, a također se odnose na izradu pripravaka u spomenutim organizacijskim oblicima provođenja ljekarničke djelatnosti (5, 7, 13).

Stoga je cilj ovoga specijalističkog rada napraviti detaljan pregled svih relevantnih obvezujućih i neobvezujućih zakonskih odredaba i stručnih smjernica za izradu galenskih i magistralnih pripravaka u laboratorijima ustanova zdravstvene skrbi, kako bi se mogli bolje razumjeti uvjeti koje ljekarničke zdravstvene ustanove moraju ispuniti, odnosno način uspostave sustava kvalitete za njihovu izradu kakav trebaju implementirati da bi mogle izrađivati pripravke poznate i odgovarajuće kakvoće te na taj način osigurati očekivani terapijski ishod za pacijente.

Za potrebe tako kompleksne i sveobuhvatne teme potrebna su znanja i iskustva rada u farmaceutskoj proizvodnji, tehnologiji i ljekarništvu, uz opća znanja o sustavima osiguranja

kvalitete u farmaceutskoj i drugim industrijama. Njima će se morati pridružiti poznavanje nekih aspekata poslovnog vođenja, odnosno zdravstvenog menadžmenta, uz potpuno poznavanje farmaceutskog zakonodavstva te strukture i uloge pojedinih dijelova zdravstvenog sustava Republike Hrvatske.

Cilj je također istražiti stručni i pravni doprinos u području ljekarničkih pripravaka, kako na razini odabranih svjetskih država, tako i na razini nekih relevantnih međunarodnih organizacija.

### **3. MATERIJALI I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI**

#### **3.1. REGULATIVA LJEKARNIČKIH PRIPRAVAKA U EU**

Regulativa lijekova u Europskoj ekonomskoj zajednici nastala je nakon talidomidske katastrofe 1962. godine. Za zemlje članice Europske ekonomske zajednice utvrđeni su zbog toga novi usklađeni standardi kroz Direktivu 65/65/EEC iz 26. siječnja 1965. *o usklađivanju odredbi propisanih zakonom, uredbom ili administrativnim djelovanjem koje se odnosi na medicinske proizvode u vlasništvu* (ovdje se pojam medicinskog proizvoda odnosi i na lijekove). Svrha provođenja direktive bila je čuvanje javnog zdravlja, ali na način da se ne spriječi razvitak farmaceutske industrije ili trgovine lijekovima unutar Europske ekonomske zajednice (32). Za takav sustav regulacije lijekova smatra se da je utemeljen na dvije razine: ishodu odobrenja za stavljanje lijeka u promet i dobivanju dozvole za proizvodnju lijekova uz poštivanje smjernica Dobre proizvođačke prakse (GMP) za tzv. „industrijski proizvedene lijekove“.

Ljekarnički pripravci su po prvi puta definirani kasnije, Direktivom 89/341/EEC iz 3. svibnja 1989. *o izmjenama i dopunama Direktive 65/65/EEC*. U svom 1. članku, Direktiva 89/341/EEC definira *magistralne formule kao medicinske proizvode koji su izrađeni u ljekarni prema receptu za individualnog pacijenta, a oficijalne formule su medicinski proizvodi izrađeni u ljekarni u skladu s recepturama iz farmakopeje, namijenjeni za izravno izdavanje od strane ljekarne koja ih je izradila* (33).

Danas su ljekarnički pripravci uređeni Direktivom 2001/83/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 6. 11. 2001. *o zakoniku zajednice o lijekovima za humanu primjenu* i Uredbom 726/2004 *o utvrđivanju postupaka odobravanja primjene i postupaka nadzora nad primjenom*

*lijekova koji se rabe u humanoj i veterinarskoj medicini, te o uspostavi Europske agencije za lijekove.*

Člankom 3. Direktiva se ne primjenjuje na:

- *lijek izrađen u ljekarni prema liječničkom receptu za određenog pacijenta (magistralni pripravak) i*
- *lijek izrađen u ljekarni prema farmakopejskoj recepturi namijenjen neposrednom izdavanju pacijentima određene ljekarne (galenski pripravak).*

Dakle, prema članku 3., galenski i magistralni pripravci su izuzeti od temeljne Direktive 2001/83/EZ. Najvažnije stavke od kojih su izuzeti su:

- članak 2. kojim se navedena Direktiva primjenjuje na industrijski proizvedene lijekove za humanu primjenu namijenjene stavljanju u promet u državama članicama EU;
- članak 6. koji definira stavljanje lijeka u promet samo u slučaju davanja odobrenja od strane nadležnog nacionalnog tijela pojedine države članice u skladu s Direktivom;
- članak 40. koji obvezuje države članice na osiguranje posjedovanja dozvole u slučaju proizvodnje lijekova na njihovom području;
- članak 77. koji obvezuje da proizvođač lijekova mora posjedovati i dodatnu dozvolu o obavljanju prometa lijekovima na veliko.

S druge strane, za galenske i magistralne pripravke može se indirektno zaključiti sljedeće:

- prema članku 5. Direktive, države članice, s obzirom na svoje zakonodavstvo i da bi udovoljile posebnim potrebama pacijenata, smiju isključiti iz primjene Direktive lijekove izdane na temelju narudžbe, pripravljene u dobroj vjeri, prema specificiranim podacima

ovlaštenog zdravstvenog radnika, za primjenu za određenog pacijenta na njegovu vlastitu odgovornost;

- prema članku 40., stavak 2., posjedovanje proizvodne dozvole ne obvezuje se u slučaju izrade, dijeljenja, promjene pakiranja, izgleda, ili isključivo za promet na malo od strane ljekarnika u ljekarnama ili od druge ovlaštene osobe.

- prema članku 87., zabranjeno je oglašavanje za lijekove koji nemaju odobrenje za stavljanje u promet (34).

U ovakvom okviru mogu se primijetiti elementi iz životnog ciklusa lijeka koji nisu eksplicitno spomenuti i predstavljaju uzrok za drugačija pravna tumačenja i prakse među državama članicama EU: korištenje npr. nestandardiziranih receptura, ispitivanje kakvoće pripravaka, aseptični uvjeti, obvezne prostorije za izradu pojedinih vrsta pripravaka i dr. Ukoliko prema Direktivi 2001/83/EZ određeni lijek ne zahtijeva odobrenje za stavljanje u promet, državama članicama je dozvoljeno da uspostave nacionalne propise za ljekarničke pripravke i na taj način reguliraju specifičnije dijelove životnog ciklusa pripravka. Ovi propisi mogu, primjerice, odrediti da su za ljekarničke pripravke potrebna dodatna nacionalna odobrenja za stavljanje u promet, ili posebne dozvole za ljekarne koje izrađuju ljekarničke pripravke ili pojedine grupe pripravaka, ovisno o rizicima izrade ili vrstama farmaceutskog oblika: npr. sterilni ili nesterilni, tekući ili polučvrsti oblici i slično.

Neki od europskih nacionalnih stručnih propisa koji detaljnije definiraju specifičnije, riskantnije dijelove životnog ciklusa lijeka jesu:

- Referenzsystem Qualität für Spitalapotheken iz Švicarske - farmaceutski sustav kvalitete za bolničke ljekarne;

- ADKA smjernice Njemačkog društva njemačkih bolničkih farmaceuta – izrada pripravaka i njihova kontrola kakvoće;
- GMP-Z standard Nizozemskog društva bolničkih farmaceuta NVZA, s primjenom GMP smjernica o načinima planiranja sastava recepture i izradama pripravaka u aseptičnim uvjetima i sigurnost na radu;
- Smjernice Ujedinjenog Kraljevstva o osiguranju kvalitete izrade u aseptičnim uvjetima od strane Regionalnog odbora za farmaceutsku kontrolu kvalitete (38).

Temeljni stručni propis u zemljama Europske unije, Europska farmakopeja (na koju se referiraju stručni propisi pojedinih država), konkretno, monografija Ljekarnički pripravci, eng. *Pharmaceutical preparations*, definira pripremu ili izradu farmaceutskih ili ljekarničkih pripravaka (ovisno o prijevodu). U radu se koristi pojam izrade ljekarničkih pripravaka, kao ljekovitih proizvoda sastavljenih od djelatnih tvari u kombinaciji s pomoćnima, formuliranih, oblikovanih ili rekonstituiranih u farmaceutski oblik prikladan za namijenjenu primjenu. Ti pripravci mogu (ali ne moraju) biti odobreni od nadležnog tijela kako bi zadovoljili individualne potrebe pacijenata.

Navode se dvije kategorije pripravka:

- eng. *extemporaneous preparations* – ljekarnički pripravci individualno izrađeni za specifičnog pacijenta ili grupu pacijenata, izdani nakon izrade (za koje se smatra da odgovaraju magistralnim pripravcima) i
- eng. *stock preparations* - ljekarnički pripravci izrađeni unaprijed i pohranjeni do dostave zahtjeva za opskrbom, odnosno izdavanjem (za koje se može smatrati da odgovaraju definiciji galenskih pripravaka) (35).

U hrvatskom zakonodavstvu, Zakon o lijekovima u čijim je općim odredbama navedeno kako su kroz njega u pravni poredak Republike Hrvatske preseni Direktiva 2001/83/EZ i uređena provedba Uredbe 726/2004, definicija galenskog i magistralnog pripravka se neznatno razlikuje. Člankom 3., konkretno stavcima 6. i 7., definira se da je:

- Magistralni pripravak „lijevak izrađen u laboratoriju ljekarne za određenog bolesnika prema receptu liječnika, prema standardnoj recepturi iz farmaceutskih stručnih priručnika ili farmakopeje“;
- Galenski pripravak „lijevak izrađen u laboratoriju ljekarne ili galenskom laboratoriju prema postupku izrade u važećoj farmakopeji ili prema standardnoj recepturi iz stručnih farmaceutskih priručnika te normama dobre prakse za galenske laboratorije“.

### **3.1.1. Regulatoriva Velike Britanije**

Kako u skladu s člankom 5. Direktive 2001/83/EZ, države članice mogu izuzeti određene lijekove, takvi pripravci se u zakonodavstvu Velike Britanije zovu „specijalitetima“, odnosno eng. *Specials*, a ljekarne koje ih izrađuju moraju biti posebno licencirane. Izrada „specijaliteta“ regulirana je od strane nacionalnog regulatornog tijela MHRA (eng. *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*).

„Specijaliteti“ ili posebni pripravci propisuju se od ovlaštenog zdravstvenog radnika propisima za isključivo individualizirane, posebne potrebe, uz naznačeno ime pacijenta. Ljekarne-proizvođači tih ljekarničkih pripravaka zato trebaju imati dokumentaciju koja potvrđuje da se lijekovi ne isporučuju tamo gdje postoji alternativa u obliku lijeka s odobrenjem za stavljanje u promet, odnosno dokumentarni dokaz posebnih potreba pacijenta (npr. za novorođenčad, djecu i starije osobe, te za specifična područja poput dermatologije i



palijsativne skrbi). S ciljem provođenja nadzora od strane MHRA-e, spomenuta dokumentacija mora biti dostupna u slučaju inspekcijskog nadzora. Jedan od primjera upravljanih rizika za pacijenta, odnosno korištenja „specijaliteta“ je u tome što se proizvod mora izrađivati po pitanju stabilnosti sukladno GMP-u provjerenoj recepturi, a informacije o proizvođačima takvih pripravaka dostupne su u BNF-u. Izvoz ovakvih pripravaka iz Velike Britanije u druge države članice može se provoditi samo pod određenim uvjetima. MHRA redovito pregledava ljekarničke jedinice licencirane za proizvodnju posebnih pripravaka kako bi se osiguralo pridržavanje navedenih uvjeta (3, 37).

### **3.1.2. Regulatorna Sjedinenih Američkih Država**

U SAD-u izrada ljekarničkih pripravaka (eng. *pharmaceutical compounding*) definirana je Američkom farmakopejom (USP). Za izradu ljekarničkih pripravaka najvažnija su sljedeća USP poglavlja: 795 o izradama nesterilnih pripravaka, 797 o izradama sterilnih pripravaka, 1160 o izračunima kod izrada ljekarničkih pripravaka, 1163 osiguranje kvalitete u postupcima izrada, 1176 o vagama i volumetrijskoj opremi koja se koristi u izradama. Izrada pripravaka eng. *compounding* definirana je kao: priprema, miješanje, sastavljanje, izmjena, pakiranje i označavanje lijeka ili uređaja za dostavu lijeka, ili uređaja sukladnog receptu licenciranog zdravstvenog stručnjaka, ili medikacijskog naputka, ili inicijative bazirane na odnosu liječnik-pacijent-ljekarnik izrađivač u provođenju profesionalne prakse.

Savezno regulatorno tijelo za ljekarničke pripravke je FDA (*U.S. Food and drug Administration*) koje uz pomoć NABP (*National Association of Boards of Pharmacy*), tj. ljekarničkog odbora svake pojedine države, nastoji usuglasiti opća pravila i obveze koje među pojedinim saveznim državama nisu u potpunosti harmonizirane. Iako USP nema direktnu vezu sa smjernicama dobre proizvođačke prakse (GMP), ipak naglašava tri glavna dijela

životnog ciklusa lijeka: procjenu recepta, dizajniranje (promišljanje) formulacije, odnosno recepture i proces izrade. Ovakav pristup podjeli životnog ciklusa pripravka može se smatrati korisnim za strukturiranje šireg sustava kvalitete za izradu ljekarničkih pripravaka (44, 45).

### **3.1.3. Doprinos WHO-a i FIP-a**

Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) i Međunarodna farmaceutska federacija (FIP) su zajedničkim radom objavile 2011. objedinjene smjernice dobre ljekarničke prakse i standarda kvalitete za ljekarničke usluge. Kao prvu od 4 glavne uloge ljekarnikovog involviranja ili nadgledanja navedene su odgovornosti po pitanju izrade ljekarničkih pripravaka kroz potrebu uspostavljanja minimalnih nacionalnih standarda po pitanju izrade „trenutačnih ili trenutačno korištenih“ medicinskih pripravaka i medicinskih proizvoda. Kroz njih, ljekarnik mora osigurati da su prostorije za izradu tih pripravaka prikladne kako bi olakšale izradu pripravaka. Ti prostori se moraju održavati na način da minimiziraju odnosno upravljaju rizicima koji uzrokuju medikacijske pogreške odnosno osiguranje sigurnosti primjene. Ljekarnici trebaju osigurati da su ljekarnički pripravci konzistentno izrađivani u sukladnosti s recepturama i standardima kvalitete za sirovine, opremu i proces izrade uključujući osiguranje sterilnosti gdje je potrebno (59).

## **3.2. DOPRINOS VIJEĆA EUROPE – ZAKLJUČCI ISTRAŽIVANJA O NESUKLADNOSTI U PRAKSAMA LJEKARNIČKIH PRIPRAVAKA MEĐU EUROPSKIM ZEMLJAMA**

Kao što je rečeno u ranijim poglavljima, u odsutnosti nacionalne farmakopeje, korištene djelatne i pomoćne tvari za izradu ljekarničkih pripravaka, gotovi farmaceutski oblici i ambalaža moraju biti u skladu s relevantnim monografijama Europske farmakopeje.

Ovakva, nedovoljno definirana situacija koja je potencijalnim uzrokom drugačijih tumačenja i prakse primila je pozornost Odbora za standarde kakvoće i sigurnost u farmaceutskoj praksi i farmaceutsku skrb (eng. *Committee of Experts on quality and safety standards in pharmaceutical practice and pharmaceutical care*) (u nastavku CD-P-PH/PC), a koji je uz koordinaciju Europskog ravnateljstva za kakvoću lijekova Vijeća Europe (EDQM) započeo raditi na usklađivanju standarda kvalitete i sigurnosti farmaceutskih lijekova u Europi (3).

Povodom razlika u praksama u pojedinim europskim zemljama, 2008. godine provedeno je istraživanje radne skupine CD-PH-P/PC i Udruge bolničkih ljekarnika (EAHP). Istraživanje je provedeno kroz anketni upitnik poslan državama potpisnicama Konvencije za izradu Europske farmakopeje pod nazivom Standardi kakvoće i sigurnosti za pripravke izrađene u ljekarnama (eng. *Quality and safety standards for pharmacy preparations*) i ispunilo ga je 19 zemalja. Njime je zaključeno da postoje značajne razlike u regulativi pripravaka izrađenih u ljekarnama te osiguranju kvalitete između pripravaka izrađenih u ljekarnama i lijekova proizvedenih od strane farmaceutske industrije.

Istraživanje je bilo podijeljeno u poglavlja koja korespondiraju s dijelovima iz životnog ciklusa koje je dotadašnja europska regulativa ostavila pojedinim zemljama na reguliranje kroz vlastite stručne propise:

- zakonske odredbe i definicije;
- opći sustavi sigurnosti i kvalitete;
- odredbe i prakse za pripremu i isporuku (opskrbu) između ljekarni;
- kvaliteta i sigurnost ljekarničkih pripravaka.

## **Zakonske odredbe i definicije**

Rezultati istraživanja po pitanju razlika u definicijama pripravaka i zakonskih odredbi utvrdile su da u većini ispitanih zemalja postoje slični nazivi za magistralne i oficinalne pripravke (u 14 od 19 zemalja) koji se nedovoljno dobro razlikuju od drugih vrsta proizvoda ljekarni te da postoje opći zahtjevi za kvalitetu i sigurnost (u 16 od 19 zemalja) po pitanju ljekarničkih pripravaka koji se odnose na opća i specifična poglavlja Europske farmakopeje. Nadalje, utvrđeno je da manji broj zemalja ima specifične dodatne zahtjeve, dok ih bolničke ljekarne manje primjenjuju (tek 8 od 19 zemalja).

Utvrđeno je da u većini zemalja dodatna dozvola ljekarnama za izradu pripravaka nije potrebna (12 od 19 zemalja) uz redovnu dozvolu za rad (iako postoje posebne dozvole za neke vrste farmaceutskih oblika za koje su pri izradi prisutni veći rizici).

U zakonodavstvu Republike Hrvatske, izvan dobivanja dozvole za promet na malo lijekovima i medicinskih proizvodima, odnosno zadovoljavanja minimalnih uvjeta za otvaranje prakse, nije potrebna dodatna dozvola za izradu ljekarničkih galenskih i magistralnih pripravaka. Opći zahtjevi kakvoće i sigurnosti propisani su Hrvatskom, odnosno Europskom farmakopejom, uz uobičajeno korištenje standardiziranih receptura iz stručnih propisa i nestandardiziranih receptura za čiju sigurnost odgovara liječnik-propisivač (7, 9).

## **Opći sustavi sigurnosti i kvalitete**

U 17 od 19 zemalja postoje opći standardi sigurnosti i kvalitete u koje su uključeni i određeni zahtjevi sukladni GMP-u, no u pojedinim zemljama u različitoj mjeri. Kontrola kakvoće je većinom uključena u izradu, provode je u odnosu na izrađivačke ljekarne vanjski partneri, ali ne za sve vrste pripravaka. Odredbe za povlačenje proizvoda iz prometa nisu uključene u stručne standarde svih ispitanih zemalja. U 7 od 19 ispitanih zemalja potrebni su dodatni

standardi sigurnosti i kvalitete za pripremu većih serija, a ograničenja maksimalne brojnosti pripravaka izrađivane serije, kao i brojnost mogućih serija koje se tako smiju izraditi, razlikuju se.

U 12 od 19 zemalja postoje dodatni standardi sigurnosti i kvalitete za dostavu pripravaka u druge ljekarne, a nekim je zemljama isporuka u druge ljekarne zakonom zabranjena. U nekim je zemljama ona ograničena na vrlo specifične slučajeve gdje je izrada pripravaka u interesu zaštite javnog zdravlja. U jednoj od ispitanih država isporuka lijekova u druge ljekarne nije dopuštena bez ishođenja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Opravdanje procjene omjera terapijske koristi i rizika, odnosno opisivanje dodane vrijednosti ljekarničkog pripravka, uključena je u standarde kvalitete i sigurnosti u 4 od 19 ispitanih zemalja. U nekim zemljama izdavanje ljekarničkih pripravaka nije dopušteno ako su na tržištu dostupni odobreni lijekovi kao terapijske alternative. Dok su ljekarne nekih zemalja obvezne isporučiti sve lijekove koji su propisani od strane liječnika, druge države zahtijevaju pouzdan i dokumentiran dokaz za utemeljenost primjene ljekarnički izrađenog pripravka, tj. o njihovoj dodanoj vrijednosti. Određivanje i ispitivanje identiteta sirovina zahtijeva se u 12 od 19 ispitanih zemalja, a potrebne su daljnje analize kakvoće u 8 od 19 zemalja.

U 9 od 19 zemalja ljekarnički pripravci su podvrgnuti nacionalnom sustavu farmakovigilancije za lijekove, a u 17 od 19 ispitanih zemalja odobrenje za stavljanje lijeka u promet nije potrebno za ljekarničke pripravke.

U Republici Hrvatskoj, kontrola kakvoće magistralnih pripravaka nije predviđena, dok za galenske pripravke jest i to od strane analitičkog laboratorija pojedine zdravstvene ustanove ukoliko ona također posjeduje i galenski laboratorij kao ljekarničku podjedinicu. Ograničenje broja izrađenih galenskih pripravaka je 100, a kao dokumentirani dokaz potrebe izdavanja pripravka koristi se službena dokumentacija preko koje se inače izdaju lijekovi odnosno

liječnički recept ili iskaznica članstva u Hrvatskoj liječničkoj komori sukladno pravilniku (9). Određivanje i ispitivanje identiteta sirovina je propisano, ali nema dokaza da se provodi u ograničenom laboratorijskom prostoru svake pojedine ljekarne. Galenski pripravci su kao i odobreni lijekovi neslužbeno podvrgnuti prijavljivanju nuspojava nacionalnom regulatornom tijelu, HALMED-u. Eksplicitno su podvrgnuti i uzorkovanju s ciljem provođenja inspeksijskog nadzora ljekarne provjerom sukladnosti njihove kakvoće s farmakopejskim standardima (36, 42, 43).

### **Odredbe i prakse za izradu i opskrbu pripravaka među ljekarnama**

U nekim zemljama utvrđeno je postojanje ljekarni koje prodaju ljekarničke pripravke drugim ljekarnama (9 od 19 zemalja), a u 14 od 19 zemalja trgovina ljekarničkim pripravcima između ljekarni je dodatno regulirana nacionalnim zakonodavstvom. U 8 od 19 zemalja trgovina nije dopuštena ako nisu ispunjeni posebni uvjeti, npr. odobrenje za stavljanje lijeka u promet, nepostojanje odobrenih terapijskih alternativa, dostupnost dokumentacije o pripravku, uz dokaze o opravdanosti terapijske primjene ili prisustvo elemenata GMP-a. U 13 od 19 zemalja postoje ljekarne koje isporučuju svoje pripravke u druge ljekarne, a u nekim od ovih zemalja postoje licencirane tvrtke specijalizirane za izrade ljekarničkih pripravaka. Za promet ljekarničkim pripravcima, među ljekarnama u Republici Hrvatskoj nije potrebna dodatna dozvola za promet lijekovima na veliko. Promet na veliko tako se između galenskih laboratorija i pojedinih ljekarni partnerskih zdravstvenih ustanova koje su zaprimile recept obavlja preko logističke mreže odnosno prijevoznih sredstava partnerske veleprodaje lijekova. Veleprodajnu logističku mrežu partnerske ustanove nije potrebno angažirati ako se pripravak galenskog laboratorija šalje u ljekarničku podjedinicu unutar iste zdravstvene ustanove, no obje situacije podrazumijevaju uvjete čuvanja i transporta pripravaka unutar onih definiranih

posjedovanjem opreme vezane za minimalne uvjete te onih koji se odnose na dobru distribucijsku praksu.

### **Kvaliteta i sigurnost ljekarničkih pripravaka**

U 8 od 19 ispitanih zemalja postoje podatci nacionalnih regulatornih tijela i sveučilišnih ustanova o kvaliteti i sigurnosti ljekarničkih pripravaka. U pojedinim zemljama postoje službeni laboratoriji koji se brinu o nadzoru njihove kakvoće i koji rade analize na zahtjev ljekarni, ali vrlo često ispituju samo ograničen broj ili vrstu pripravaka. Podatci o postupku izrade, npr. uključivanje kvalitete u krajnji proizvod pomoću sustava kvalitete (poput GMP-a u industriji), nedostaju u većini ispitanih zemalja (3).

U hrvatskim stručnim propisima, podatci o sigurnosti i kvaliteti ljekarničkih pripravaka, tj. njihovih standardnih receptura, nisu uvijek potpuni jer se stručna literatura ne nadopunjuje i ne usavršava na godišnjoj razini, a uspostava i primjena sustava kvalitete u njihovoj izradi nije specifično komentirana.

#### **3.2.1. Donošenje Rezolucije CM/Res 2011**

Rezultati istraživanja pokazali su da, unatoč uredbi 2001/83/EZ, postoji velika raznolikost među ispitanim zemljama po pitanju osiguranja kvalitete i standarda kakvoće za ljekarničke pripravke. Dok terminologija koja se koristi za definiranje ljekarničkih pripravaka među državama samo donekle varira, postoji značajna neusklađenost u primjeni standarda kvalitete i sigurnosti između pripravaka izrađenih u laboratorijima ljekarni, laboratorijima bolničkih ljekarni ili odjela, i to na način da je u većini zemalja za izradu pripravaka u bolničkim odjelima definirano manje zahtjeva za kvalitetom i sigurnošću.

Zato je u rujnu 2009. godine CD-P-PH/PC održao stručnu radionicu na kojoj je sudjelovalo 45 predstavnika 21 članice Vijeća Europe pod nazivom „Promoviranje osiguranja standarda kakvoće i sigurnosti ljekarnički izrađenih medicinskih proizvoda za potrebe bolesnika“. Tema je bila razgovor o rezultatima provedenog istraživanja s ciljem razmjena spoznaja o postojećim smjernicama kakvoće i postavljanja temelja za nove trendove u području izrade i distribucije pripravaka čiji elementi ukupnog životnog ciklusa nisu u okvirima trenutnog zakonodavstva.

Kao rezultat su sastavljeni prijedlozi za harmonizaciju standarda kvalitete i sigurnosti za ljekarničke pripravke koji su zatim preporučeni višim tijelima Vijeća Europe i EDQM-u te je 2011. godine došlo do usvajanja Rezolucije CM / Res (2011) 1 od strane 37 država. Ona je regulatornim tijelima i ljekarnicima pružila smjernice za jačanje uspostavljanja mjera sustava kvalitete za ljekarničke pripravke s ciljem izbjegavanja razlika u sigurnosti i kvaliteti ljekarničkih pripravaka i industrijski proizvedenih lijekova. Njome je dodatno naglašena potreba primjene drugih međunarodnih smjernica (kao onih od strane WHO-a i PIC/S-a), a državama članicama Konvencije za izradu Europske farmakopeje preporučena je prilagodba njihovog zakonodavstva definiranjem dodatnih ključnih točaka iz životnog ciklusa lijeka:

1. Dodana vrijednost ljekarničkih pripravaka i odgovornosti zdravstvenih djelatnika,
2. Postupak izrade,
3. Dosje proizvoda ili dokumentacija o proizvodu,
4. Marketinška autorizacija, odnosno ishodađenje odobrenja za stavljanje lijeka u promet,
5. Označavanje,
6. Usklađenost s farmakopejskim zahtjevima,



7. Rekonstitucija,
8. Izdavanje dozvola za ljekarne, odnosno licenciranje tvrtki za izradu ljekarničkih pripravaka za druge ljekarne,
9. Transparentnost i sigurnost,
10. Komunikacija i informiranje pacijenata,
11. Distribucija ljekarničkih pripravaka (3, 46).

### **3.2.2. Ključne točke Rezolucije CM/Res 2011 (1) i donošenje Rezolucije CM/Res 2016 (2)**

Prema rezolucijama CM/Res (2011) 1 i CM/Res (2016) 2 svi ljekarnički pripravci trebaju biti izrađeni primjenom odgovarajućeg sustava osiguranja kvalitete. Prije izrade pripravka uvijek treba provesti procjenu rizika kako bi se utvrdila razina sustava osiguravanja kvalitete koji bi se trebao primijeniti na izradu lijeka. Preporučuje se da se PIC/S GPP vodič koristi za odgovarajući sustav kvalitete za „pripravke niskog rizika“, a da se GMP koristi kao referenca za „pripravke visokog rizika“. Primjena drugih smjernica s jednakom razinom kvalitete moguća je ovisno o nacionalnom zakonodavstvu ili dodatnim višim nacionalnim smjernicama. Ovakva načela se odnose na izradu bilo koje vrste farmaceutskog oblika i prije izrade bi trebala već biti utvrđena i dokumentirana ukoliko se odnose na pripravak koji se u ljekarni češće izrađuje. Osim odlučivanja o uvjetima sustava kvalitete prilikom izrade pojedine vrste pripravka, rezolucija ne spominje detaljno druge važne dijelove životnog ciklusa ljekarničkog pripravka (detaljnije samu farmakoterapijsku procjenu, odlučivanje o terapijskoj alternativni ili distribuciju). Zbog toga se Rezolucija može smatrati donekle neuravnoteženom.

Donošenje Rezolucije ponovno nije predstavilo pravno obvezujući akt za sve zemlje, ali je donekle uvela i/ili izrazila želju zemalja potpisnica za harmonizacijom standarda sigurnosti i kvalitete ljekarničkih pripravaka. Unatoč tome, Rezolucija se može smatrati polazišnom točkom za uvođenje i definiranje daljnjih, detaljnijih propisa i može se smatrati bitnim argumentom za daljnje rasprave pravnog tipa (3).

Posljedično, nakon njenog donošenja, došlo je do djelomične centralizacije i specijalizacije za izradu pripravaka nekih ljekarni u državama članicama Vijeća Europe i potpisnica Konvencije za izradu Europske farmakopeje. Može se smatrati da su s ciljem poštivanja preporuka Rezolucije specijalizirane ljekarne obično u boljem položaju od ljekarni koje lijekove pripremaju u manjem broju i opsegu s obzirom na njihovu različitost i zahtjeve kakvoće. Specijaliziranije ljekarne mogu uložiti više sredstava u standarde osiguranja kvalitete i sigurnosti, poput onih koji se odnose na osoblje, prostorije, opremu i tako barem donekle smanjiti troškove izrade kao što to rade veliki proizvođači lijekova.

Godine 2013. i 2014. odbor stručnjaka CD-P-PH/PC proveo je anketu radi ocjene primjene Rezolucije unutar država članica. Anketni upitnik pripremila je i koordinirala radna skupina CD-P-PH / PC koja je ponovno poslala upitnike stručnjacima iz država članica Konvencije o izradi Europske farmakopeje i delegacije Europskog odbora za lijekove i farmaceutsku skrb (CD-P-PH). Svako od pitanja iz anketnog upitnika odnosilo se na provedbu određene točke u tekstu rezolucije koje nisu bile detaljno definirane zakonskim aktima prije donošenja Rezolucije. Rezultati drugog upitnika pokazali su značajan napredak u usklađivanju stručnih propisa i harmonizaciju prakse, uz ponovno zadržavanje razlika, najviše u pitanjima ishoda odobrenja za stavljanje u promet ljekarničkog pripravka, rekonstituciji, davanju dozvole ljekarnama za izradu pripravaka i distribuciji (3).

U sljedećem dijelu teksta navode se ključne točke Rezolucije CM/Res 2011 koje su bolje definirale ranije nedefinirane dijelove životnog ciklusa ljekarničkog pripravka, uz pojašnjenje donošenja nove verzije iste Rezolucije 2016. godine.

#### *3.2.2.1. Dodana vrijednost ljekarničkih pripravaka i odgovornost zdravstvenih djelatnika*

Rezolucijom je propisano da se ljekarnički pripravci ne preporučuju izdavati ako je na raspolaganju odgovarajući odobreni lijek te da ljekarnik mora smjeti odbiti izdati ljekarnički pripravak te o tome porazgovarati u suradnji s liječnikom-propisivačem.

#### *3.2.2.2. Postupak izrade*

Rezolucijom se preporučuje sustav kvalitete dobre proizvođačke prakse (GMP) za „visokorizične pripravke“ i smjernice Dobre preparativne prakse (PIC/S GPP Vodiča) za „pripravke niskog rizika“. Rezolucija u svom dodatku 1 pruža model matrične procjene ukupnog rizika izrade određene vrste pripravka zbrajanjem bodova pojedinih manjih rizika u životnom ciklusu pripravka. Primjena drugih ili viših standarda uz osiguranje jednake razine kvalitete je prema Rezoluciji omogućena, ovisno o nacionalnom zakonodavstvu.

#### *3.2.2.3. Dokumentacija proizvoda*

Rezolucija zahtijeva da dosjei proizvoda, odnosno proizvodna dokumentacija koja sadrži bitne podatke o proizvodu, trebaju biti dostupni za izradu većih serija pripravaka, odnosno onih kojih se pohranjuju, tj. galenskih pripravaka. Kao što je opisano u dodatku 2 Rezolucije, dosje proizvoda mora sadržavati podatke o dodanoj vrijednosti i postupku izrade, sastav, unutarprocesnu kontrolu i kontrolu kakvoće gotovog proizvoda, rezultate ispitivanja, validaciju analitičkih metoda i procesa izrade, razmatranja o stabilnosti pripravka te primjenu

i informacije koje se za određeni pripravak trebaju prenijeti pacijentu. Za magistralne pripravke rečeno je da obično neće biti moguće sastaviti cjelovit dosje proizvoda, jer može dovesti do kašnjenja u isporuci pripravka.

#### *3.2.2.4. Dozvola za stavljanje u promet*

Rezolucijom se zahtijeva da nacionalna regulatorna tijela za ljekarničke pripravke trebaju razmotriti uspostavu zahtjeva za dobivanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet, uključujući potpunu sukladnost s GMP-om, gdje se izrada pripravaka provodi u mjerilu usporedivom s industrijskom razinom (u velikim serijama) i gdje se vrši distribucija, iako je na tržištu odobreni lijek.

#### *3.2.2.5. Označavanje*

U Rezoluciji se navodi da je ispravno označavanje (signiranje) bitno za sigurnost pacijenata te da ono uključuje naziv i adresu ljekarne koja izrađuje i koja izdaje pripravak, naziv pripravka, puni sastav, broj serije, rok valjanosti ili ograničenja roka korištenja, posebne uvjete čuvanja, skladištenja i korištenja, uz navođenje puta primjene.

#### *3.2.2.6. Udovoljavanje farmakopejskim zahtjevima*

Rezolucijom je obvezno poštivanje farmakopejskih zahtjeva. Djelatne i pomoćne tvari koje se koriste za ljekarničke pripravke, farmaceutske oblike i ambalažu moraju biti u skladu s odgovarajućim poglavljima i monografijama Europske farmakopeje ili odgovarajuće nacionalne farmakopeje. Ako nema primjenjivih općih poglavlja farmakopeja ili pojedinih monografija, tada postoji kemijska, farmaceutska i mikrobiološka kvaliteta koju trebaju

zadovoljiti sve navedene sirovine, ambalaža i gotovi pripravci, što treba biti pokazano validiranim metodama.

### *3.2.2.7. Rekonstitucija*

U mnogim se slučajevima lijekovi s odobrenjem za stavljanje u promet ne mogu izravno primijeniti na pacijentima, kao npr. kada se radi o liofiliziranim prašcima. Takvi lijekovi moraju biti propisno rekonstituirani prije primjene.

9. točka rezolucije CM/Res 2011 (1) navodi da se rekonstitucija lijekova treba odvijati u ljekarni pod pretpostavkom da se mogu ispuniti zahtjevi koji se tiču sigurne pripreme sterilnih proizvoda, no ona se u stvarnosti ne može promatrati kao izrada ljekarničkog pripravka jer početne sirovine (djelatne i pomoćne tvari te ambalaža) nisu uključene: sirovina za rekonstituciju je lijek s odobrenjem za stavljanje u promet već zapakiran u vlastitoj ambalaži s uputom za rekonstituiranje. Osim toga, rekonstitucija se često događa i na kliničkim odjelima bolnica, kao npr. na odjelu hitne pomoći, umjesto u ljekarnama. Rekonstitucija se, s druge strane, ne može smatrati proizvodnjom, s obzirom na to da se izvodi izvan sustava kvalitete industrijske proizvodnje lijekova koja mora biti u skladu s GMP-om i odobrenjem za stavljanje lijeka u promet.

Zbog takve lošije definiranosti nacionalnim propisima koji rekonstituciju smatraju izradom ljekarničkog pripravka samo u nekim europskim zemljama te nedorečenosti rekonstitucije točkom 9. Rezolucije, rekonstitucija kao jedan od završnih dijelova životnog ciklusa lijeka predviđenog za rekonstituciju može nositi brojne rizike, a njihovo loše upravljanje u praksi može dovesti do rizika za zdravlje i sigurnost pacijenata ili neželjen terapijski ishod. Primjeri loše prakse uključuju: rekonstitucije pogrešnog lijeka, rekonstitucije pogrešne doze (npr. zbog

greške u izračunu konačne koncentracije lijeka), rekonstitucije za pogrešan put primjene, rekonstituciju s neadekvatno provedenim ljekarničkim postupcima ili operacijama (miješanje, otapanje, primjena krivog otapala...), izrada parenteralnih rekonstituiranih lijekova u uvjetima koji nisu aseptični, npr. u operacijskim salama (vodi u mogućnost mikrobiološke kontaminacije), potom krivo označavanje rekonstituiranog lijeka i dr.

Vijeće Ministara Vijeća Europe je zato 2016. godine donijelo drugi dio Rezolucije: CM/Res 2016 (2) o dobroj rekonstitucijskoj praksi u zdravstvenim ustanovama za medicinske proizvode za parenteralnu primjenu. Rezolucija iz 2016. definira rekonstituciju kao manipulaciju s ciljem omogućavanja primjene medicinskog proizvoda s odobrenjem za stavljanje u promet koje je izdalo nadležno regulatorno tijelo, a koja je provedena sukladno uputama o lijeku ili sažetku opisa svojstava lijeka.

Ona definira ključne odgovornosti svih uključenih strana (menadžment zdravstvene ustanove), ljekarnika kao odgovornu osobu, osoblje, te navodi minimalne uvjete sustava kvalitete za rekonstituciju, upravljanje rizicima kod rekonstitucije na kliničkim odjelima uz predloženu matricu odlučivanja o rizicima rekonstitucije koja se mora zadržati za potrebe internih *audita* koji su također dijelom takvog sustava dobre rekonstitucijske prakse.

#### *3.2.2.8. Autorizacija za ljekarne ili licence za izradu pripravaka od strane specijaliziranih tvrtki*

Za ljekarne Rezolucija preporučuje da, ako se smatra prikladnim zajamčiti kvalitetu i sigurnost ljekarničkih proizvoda, vlasti trebaju osigurati postojanje postupka ishoda dodanog odobrenja ili dozvole za izradu ljekarničkih pripravaka. Takvo dodatno odobrenje ili licenca se onda može odobriti ili ukinuti ovisno o poštivanju njenih uvjeta. Rezolucija također navodi da se u nekim zemljama izrada lijekova na zahtjev izdavačkih ljekarni vrši od strane

poduzeća koja nisu ljekarne. U tom slučaju bi prema Rezoluciji dozvola za proizvodnju uz potpunu sukladnost s GMP-om trebala biti obveznom.

#### *3.2.2.8. Transparentnost i sigurnost, racionalna upotreba i nadzor*

Rezolucija točkom 11 potiče uspostavu popisa od strane nacionalnih regulatornih tijela, s ciljem postizanja transparentnosti u izradi ljekarničkih pripravaka koji trebaju sadržavati:

- nazive ljekarni koje se bave izradom ljekarničkih pripravaka;
- puni sastav dostupnih ljekarničkih pripravaka;
- portfolio svih pripravaka koje ljekarne izrađuju.

Ovdje se navodi potreba bilježenja i prijavljivanja pitanja sigurnosti i kvalitete nacionalnim tijelima, pogotovo kod pripravaka visokog rizika te načela poticanja praksi racionalnog korištenja lijekova i inspekcija temeljenih na nadzoru rizika.

#### *3.2.2.10. Komunikacija i informiranje potrošača*

Prema točki 12 Rezolucije, pacijentima se moraju dati ključne informacije o lijeku temeljene na proizvodnom dokumentu za određeni pripravak, a uputa o lijeku za ljekarnički pripravak nije obvezna.

#### *3.2.2.11. Distribucija ljekarničkih pripravaka*

U Rezoluciji se navodi da ljekarne ili tvrtke koje izrađuju pripravke na zahtjev ljekarni trebaju udovoljiti zahtjeve dobre distribucijske prakse (GDP). Izvoz i uvoz pripravaka od strane ljekarni za potrebe pojedinog pacijenta iz jedne države članice u drugu državu članicu ne bi se

trebali odvijati ukoliko ne postoje bilateralni sporazumi. Odnosno, sve dok ne postoje jedinstveni i međusobno harmonizirani zahtjevi kvalitete za lijekove bez odobrenja za stavljanje lijeka u promet i sve dok nadležnosti inspektorata nisu u potpunosti izregulirane, izvoza ne bi trebalo biti (38, 46, 47).

### **3.3. DOPRINOS PIC/S-a: DONOŠENJE VODIČA DOBRE PREPARATIVNE PRAKSE**

Shema suradnje farmaceutskih inspekcija PIC/S utemeljena je 1995. kao produžetak Konvencije farmaceutskih inspekcija (PIC) iz 1970. PIC/S je neobvezujući dogovor o suradnji regulatornih tijela u području dobre proizvođačke prakse te se sastoji od više od 50 različitih svjetskih tijela koja se bave tim područjem. Cilj PIC/S-a je harmonizacija inspeksijskih postupaka razvojem zajedničkih standarda u području GMP-a, pružanje edukacija inspektorima uz olakšavanje suradnje i povezivanje među tijelima-članicama (48).

Prvi dokument koji odražava međunarodno dogovorene smjernice za izradu lijekova u zdravstvenim ustanovama za izravno korištenje i opskrbu bolesnika predstavlja PIC/S Načela i smjernice dobre prakse za pripremu lijekova u ustanovama zdravstvene skrbi. Razlog izrade tog dokumenta je taj što se postojeći GMP, primjenjiv na industriju, nije mogao primijeniti na izradi malih serija u laboratorijima ljekarni i bolnica. Kako bi se istaknula razlika u izradi malih serija prema industrijskoj proizvodnji, u PIC/S vodiču koristi se termin *preparation* (eng. *preparation*) za izradu lijekova u ljekarnama i termin *manufacturing* (eng. *manufacturing*) koji se odnosi na industrijsku proizvodnju lijekova. Na snazi je od 1. travnja 2008. godine i sadrži 9 glavnih poglavlja:



1. Sustav osiguranja kakvoće uz dobru praksu pripreme lijekova (eng. *Good preparation practice*) i provjeru kakvoće;
2. Osoblje;
3. Prostor i oprema;
4. Dokumentacija;
5. Proizvodnja;
6. Provjera kakvoće;
7. Ugovaranje poslova;
8. Reklamacije i povlačenje pripravka;
9. Samoinspekcija (49).

PIC/S-ov Vodič sadrži 3 dodatka koji se jako detaljno bave istim tim elementima, ali detaljnije, za izradu određenih farmaceutskih oblika – grupa pripravaka, konkretno:

1. dodatak: Priprema sterilnih pripravaka;
2. dodatak: Priprema nesterilnih tekućina, krema i masti;
3. dodatak: Priprema radiofarmaceutika.

PIC/S-ov Vodič smatra se GMP-om za izrade pripravaka u ljekarnama. On ima strukturu sličnu GMP-u i polazi od istih principa, no detalji koji se odnose na izradu pripravaka u ljekarnama su izostavljeni, a odstupanja od GMP-a, kao npr. u Dodatku 1 o Pripremi sterilnih pripravaka, nisu objašnjena. Rezolucija CM/Res 2016, kao što je ranije rečeno, preporučuje

primjenu PIC/S-ovog Vodiča za izradu pripravaka koje matrica procjene rizika iz Rezolucije procijeni kao „pripravke niskog rizika“, međutim, da bi pripravci bili visoke kakvoće, sigurni i učinkoviti, za primjenu GPP načela Vodiča potreban je cjelovito osmišljen i pravilno proveden sustav osiguranja kvalitete.

PIC/S Vodič dobre preparativne prakse pristupa izradi ljekarničkih pripravaka iz perspektive industrijskog proizvodnog procesa, sličnije GMP-u, tek neznatno se naslanjajući na ljekarničku izradu i razlikovanje između jediničnih (magistralnih) i serijskih galenskih pripravaka. GPP se tek manje dotiče procesa procjene recepta i promišljanja o recepturi u točki o dokumentaciji te se može koristiti samo za kvalitetu sustava izrade pripravka, ne za definiranje uvjeta iz šireg koncepta životnog ciklusa ljekarničkog pripravka, kao npr. razrađeni sustav upravljanja rizicima u farmakoterapijskoj procjeni (38).

## **4. RASPRAVA**

### **4.1. KONCEPT FARMACEUTSKOG SUSTAVA KVALITETE**

#### **4.1.1. Veza regulative i smjernica s upravljanjem rizicima životnog ciklusa pripravka i potrebom za postojanjem sustava kvalitete**

Nakon definiranja koncepta upravljanja i minimizacije rizika u životnom ciklusu ljekarničkog pripravka i razjašnjenja obvezujućih i neobvezujućih pravnih akata i smjernica, potrebno ih je svekoliko objediniti u upravljanje sustavom kvalitete.

Postupke dizajniranja i izrade ljekarničkih pripravaka treba kontrolirati, nadzirati i kontinuirano poboljšavati kako bi laboratorij mogao isporučiti pripravke sa željenom kvalitetom i u budućnosti kroz duži vremenski period. Monografija Ljekarnički pripravci u Ph. Eur. govori da se izrada/proizvodnja mora provoditi unutar okvira prikladnog sustava kvalitete i biti sukladna standardima koji su relevantni za proizvod. To bi značilo da se izradom pripravaka mora upravljati kontrolirano i na strukturiran način pomoću upravljanja sveobuhvatnim sustavom kvalitete zdravstvene ustanove u kojemu su upravljanje rizicima, dokumentacija i sl. u životnom ciklusu ljekarničkog pripravka tek neki od njegovih elemenata.

Uz pojam upravljanja sustavom kvalitete u svim sektorima gospodarstva vežu se visoki, sveobuhvatni profesionalni standardi te je on zajednički za sve vrste poduzetničkih subjekata ili organizacija (trgovačkih društava, zdravstvenih ustanova itd.) i njihovih proizvoda ili usluga (ljekarnički pripravci, odobreni lijekovi, kozmetika i dr.).

Kroz sustav kvalitete svako poduzeće želi postići:

- Sustav koji omogućuje isporuku proizvoda ili usluga najbolje kvalitete;
- Postojanje kontrole kroz zajedničke standarde i učinkovitost sustava za nadzor i kontrolu;
- Olakšavanje razvoja i kontinuiranog unaprjeđenja (38,40).

Upravljanje sustavom kvalitete (eng. *quality management system*, QMS) važan je alat u upravljanju procesom kao što je izrada ljekarničkih pripravaka ili proizvodnja lijekova te se tada naziva još i farmaceutskim sustavom kvalitete (eng. *pharmaceutical quality system*, PQS). PQS je, dakle, potreban za poštivanje regulatornih zahtjeva i profesionalnih standarda te može pratiti standarde kvalitete za proizvedene ili izrađene lijekove ukoliko mu je struktura temeljena na GMP-ovoj (odnosno ICH smjernici Q10), i njemu sličnoj strukturi PIC/S-ove smjernice. Za standarde koji opisuju samo izrade ljekarničkih pripravaka, prikladnija je struktura farmaceutskog sustava kvalitete sličnija smjernicama iz Rezolucije CM/Res 2011 ili monografije Ljekarnički pripravci, Ph. Eur. Ukoliko farmaceutski sustav kvalitete mora pokriti više aktivnosti neke zdravstvene ustanove, uključujući farmakoterapijsku procjenu kod izrade pripravaka, onda su korisnije strukture kao „Model 7 stupova“ ili ISO 9001:EN 15224 za zdravstvene ustanove.

Struktura sustava kvalitete prema Modelu 7 stupova posebno je usmjerena na „koncept proizvoda“ kao na središnje mjesto objedinjenja svojstava kvalitete i sukladnosti s regulatornim i profesionalno-etičkim standardima. Tako spomenuta struktura razlikuje 5 pojedinačnih sustava od kojih je prethodni uvijek izgrađen ili utemeljen na sljedećem:

1. Sustavi specifični za seriju lijeka i njeno puštanje u promet;
2. Sustavi neovisni za seriju lijeka;

3. 7 općih sustava kvalitete: edukacija zaposlenika, upravljanje dokumentacijom, validacija, upravljanje promjenama, održavanje, upravljanje dobavljačima, samoinspekcije;
4. Sustavi nadzora nad kvalitetom proizvoda kroz potvrde stabilnosti i praćenje pritužbi;
5. Sustavi i politike višeg menadžmenta ustanove.

Kao druga opcija strukturiranja sustava kvalitete koji obuhvaća sve aktivnosti zdravstvene ustanove, postoji ona od strane globalnog standarda za upravljanje kvalitetom, ISO 9001. Upravljanje kvalitetom u zdravstvu određeno normom EN ISO 9001:2015 u zdravstvu ili samo EN 15224:2016. Glavna poglavlja ove norme predstavljena su kao temeljne funkcije menadžera u zdravstvu (razumijevanje konteksta okoline organizacije, vodstvo, planiranje, potpora, operativni zadatci, procjena izvedbe, poboljšanja), uz dodatna pojašnjenja navedenih funkcija u neobvezujućim aneksima norme. Norma se temelji na usredotočenosti na već spomenuti „koncept proizvoda“ (zdravstvene usluge), ali i zadovoljstva kupca (klijenta ili pacijenta). U odnosu na tipičan farmaceutski sustav kvalitete usmjeren samo na lijek, norma EN 15224:2016 donosi neke dodatne elemente ukupnom sustavu kvalitete, a koji potječu od specifičnosti rada zdravstvenih ustanova: razumijevanje kvalitete u kontekstu zdravstvenog sustava, kliničke rizike, fokus na pacijenta, ciljeve kvalitete (dostupnost, kontinuiranost obavljanja zdravstvene skrbi, efikasnost i efektivnost i dr.), procjenu kliničkog rizika i upravljanje kliničkim procesima (38, 62).

#### **4.1.2. Odlučivanje o prikladnosti strukture sustava kvalitete i referentnih smjernica za izradu ljekarničkih pripravaka**

Iako Ph. Eur. za izradu ljekarničkih pripravaka predviđa PQS strukturiran prema GMP-u, zbog značajnih razlika u životnom ciklusu izrade ljekarničkog pripravka te proizvodnje i

postupka ishođenja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, u strukturi njihovih sustava kvalitete postojat će neke nužne razlike:

1. PQS za ljekarničke pripravke mora sadržavati elemente kontrole i dokumentiranja farmakoterapijske procjene i procjene recepta, pogotovo u slučaju izrade magistralnog pripravka, dok je za odobrene lijekove ovaj dio reguliran postupkom ishođenja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

2. PQS ljekarničkih pripravaka bi trebao sadržavati propisan postupak argumentiranja medicinsko-etičkih pitanja, na primjer u slučajevima nedostupnosti pripravka ili zbog nepridržavanja uspostavljenog sustava kvalitete.

3. Po mogućnosti, izrada pripravaka mora biti integrirana s aktivnostima cijele ljekarničke zdravstvene ustanove ili čak bolnice, pa tako i s njihovim kliničkim odjelima, logističkim aktivnostima, ljudskim resursima, odjelom za nabavu, računovodstvom i tako redom.

4. PQS za ljekarničke pripravke mora biti provođen uz poštovanje više različitih smjernica koje originalno potječu od drugačijih organizacija: Vijeća Europe, PIC-a, uz po potrebi primjene standarda monografija iz farmakopeja drugih država.

5. Sustav kvalitete za ljekarničke pripravke mora biti obujmom što manji kako bi njime mogla u potpunosti upravljati jedna odgovorna osoba, dok je za odobrene lijekove predviđeno više odgovornih osoba: za farmakovigilanciju, za puštanje različitih serija lijeka u promet, za kontrolu kakvoće, za kvalitetu, za promet lijeka na veliko itd.

Stoga, s obzirom na postavljene ciljeve zdravstvene ustanove, vrijedi sljedeće:

1. Ukoliko je cilj uključivanje što više faza životnog ciklusa pripravka (uključujući farmakoterapijsku procjenu i distribuciju), zajedno s drugim procesima ustanove, ona može

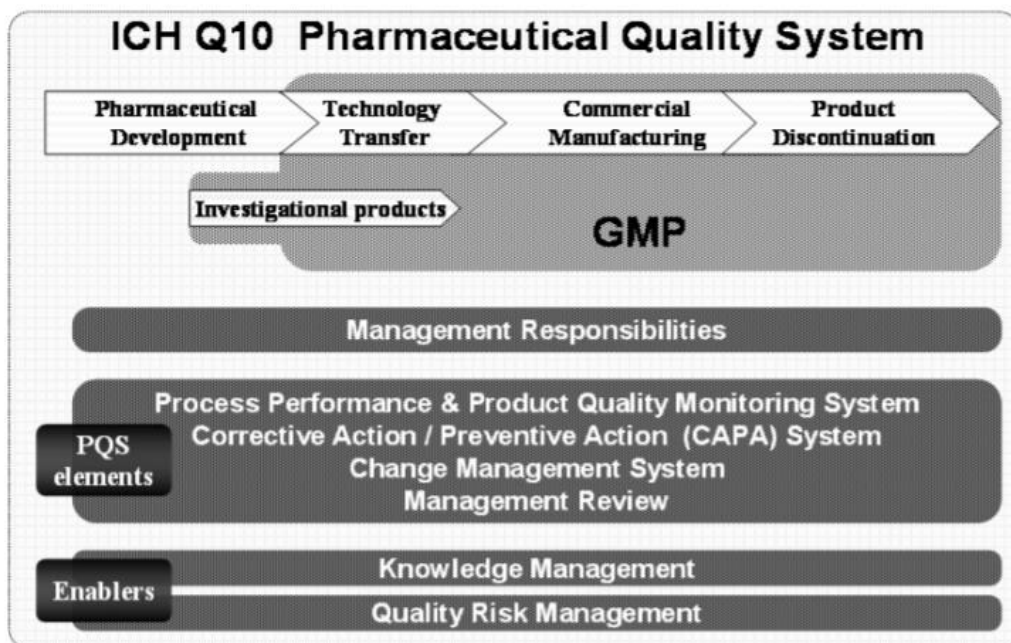
odabrati strukturu sustava kvalitete sukladnu strukturi Modela ISO 9001:EN 15224 za zdravstvene ustanove ili Modela 7 stupova.

U tom slučaju se mogu odabrati (zbog njihove neobvezujuće prirode) smjernice koji će se primijeniti kako bi se pokrili svi željeni dijelovi rada ustanove i faze životnog ciklusa pripravka, npr. kombinacija smjernica iz monografije Ph. Eur. (Ljekarnički pripravci), Rezolucije CM/Res 2016, zajedno sa smjernicama 1. poglavlja GMP-a ili Dobre distribucijske prakse.

2. Ukoliko je cilj ustanove farmaceutskim sustavom kvalitete pokriti samo promišljanje o recepturi i fizičku izradu pripravka i nijedan od drugih procesa iz njegovog životnog ciklusa (bez farmakoterapijske procjene i distribucije) ili drugih domena rada ustanove, u tom se slučaju može odlučiti za strukturu sustava kvalitete opisanom u ICH smjernici Q10 uz primjenu smjernica PIC/S-ovog vodiča.

Life cycle phases to be covered by the PQS →	Easy connection with the other pharmacy processes?	Coverage of pharmacy preparation life cycle			
		Pharmacotherapy	Product design	Production process	Distribution
<b>Models ↓</b>					
ISO 9001/EN 15224	+			a	
7 Pillars	+				
Q10	-				
<b>and Standards ↓</b>					
Pharmaceutical preparations Ph. Eur.	+				
PIC/S GPP	-				
USP Compounding standards	-				
CoE resolution on pharm preparation	-				
GMP chap. 1	-				
GMP other chapters	-				
Q8					
GDP	-				

Slika 2. Prikaz pokrivenosti dijelova životnog ciklusa ljekarničkog pripravka strukturom farmaceutskog sustava kvalitete i poštivanja postojećih smjernica; preuzeto iz (38).



Slika 3. PQS u životnom ciklusu industrijski proizvedenog lijeka; preuzeto iz smjernice ICH Q10.

Svaki od ovih navedenih struktura farmaceutskih sustava kvalitete sadrži neke zajedničke elemente koji se mogu prepoznati iz životnog ciklusa ljekarničkog pripravka, a to su: priručnik kvalitete; pregled upravljanja; upravljanje promjenama; pritužbe, devijacije i povlačenja pripravaka s tržišta. Drugi od elemenata koje imaju samo neki od navedenih struktura sustava kvalitete ili su za njih šire definirani su: dokumentacija i upravljanje znanjem; odgovornost i predanost menadžmenta; politika, planovi i ciljevi kvalitete; resursi; realizacija proizvoda i njegov dizajn; upravljanje rizicima kvalitete; svojstva i potrebe kvalitete; pregled kvalitete proizvoda; interni *auditi*, inspekcije i eksterni *auditi*; analiza korijena problema i akcijski sustav prevencije (38).

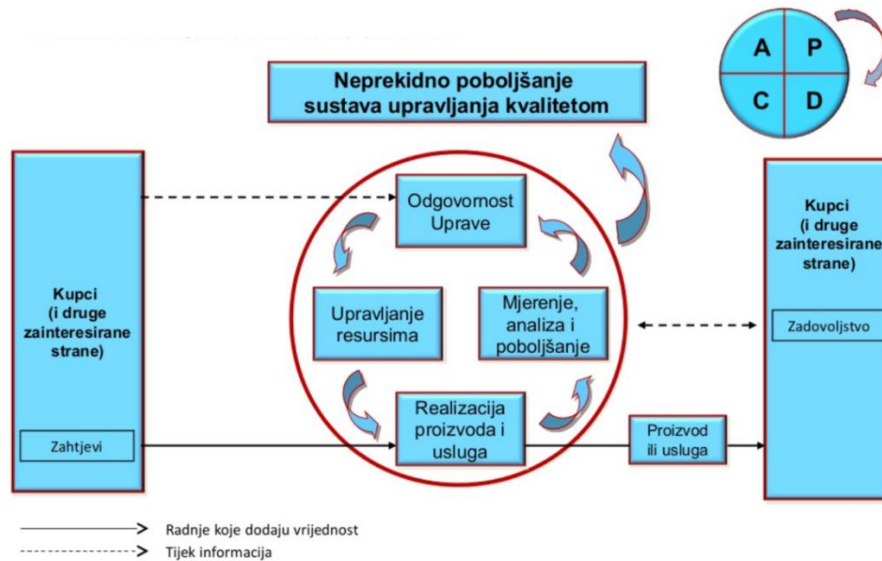


### 4.1.3. Upravljanje sustavom kvalitete

Koncept upravljanja procesima u farmaceutskom sustavu kvalitete podrazumijeva održavanje i kontinuirano unaprjeđenje procesa i može se pojasniti na operativnoj, svakodnevnoj razini, kao i u drugim sustavima kvalitete prema Demingovom krugu, koji se naziva i PDCA krugom: planiraj, učini, provjeri, djeluj (eng. *plan, do, check, act*):

1. Planiraj: Istraži i analiziraj proces, standardiziraj ga, prikupi podatke radi identificiranja problema, razvij plan unaprjeđivanja te specificiraj mjerila za ocjenjivanje plana;
2. Učini: Provedi plan, dokumentiraj promjene i prikupi podatke za ocjenu;
3. Provjeri: Ocijeni prikupljene podatke, provjeri koliko odgovaraju utvrđenim ciljevima iz planiranja;
4. Djeluj: Standardiziraj novu metodu ako su rezultati zadovoljavajući (40).

Kao neki od alata za ocjenjivanje plana unaprjeđenja procesa iz prve točke, planiranja, u upravljanju sustavom kvalitete mogu se koristiti jednostavnije metode, slične ranije spominjanim matričnim modelima odlučivanja o izradi ljekarničkog pripravka ili rizika vezanih za distributere ili kompliciranije koje uključuju one iz alata analize rizika smjernice ICH Q9 (39).



Slika 4. PDCA krug i upravljanje sustavom kvalitete.

#### 4.2. UVOĐENJE SUSTAVA KVALITETE U IZRADU LJEKARNIČKIH PRIPRAVAKA

Sustav kvalitete zdravstvene ustanove utječe na njen ukupan rad, a pogotovo na izradu pripravaka na način da, osim što uspijeva pacijentu uspješno zadovoljiti individualiziranu potrebu, on u ekonomskom smislu utječe na troškove kroz smanjenje ili potpunu odsutnost posljedica pogrešaka svih tipova, na svim razinama, u svim fazama procesa (40).

Da bi zdravstvena ustanova promijenila svoju organizacijsku kulturu u kulturu kvalitete ili se njen menadžment odlučio na poslovanje kroz uspostavu sustava kvalitete po pitanju izrade ljekarničkih pripravaka, ona mora djelovati:

- Poticanjem motivacije i predanosti zaposlenika ciljevima kvalitete;
- Osigurati dodatno radno vrijeme za potpunu posvećenost inicijativama kvalitete;
- Donijeti strateški plan za uvođenje takvih, sveobuhvatnih promjena (40).

Krivac nespremnosti za promjene organizacijske kulture u ustanovi je organizacijska inercija, odnosno nespremnost ustanove da se mijenja u skladu s nastajanjem i razvitkom novih smjernica i regulative naspram stvarnih praktičnih potreba za sustavom kvalitete. Prilikom uvođenja promjena ne smije se zanemariti ni početni otpor prema promjenama što se mogu stvoriti kada zaposlenicima postane jasno koliko su promjene sveobuhvatne te da će biti potrebno potpuno upravljanje kvalitetom kroz uključivanje svih zaposlenika ustanove uz njihovu snažnu predanost i timski rad. Na kraju će podršci uvođenju sustava kvalitete biti presudna posebna svijest o prednostima takvog sustava od strane Upravnog vijeća i ravnatelja ustanove koja je u hrvatskim zdravstvenim ustanovama na svim razinama zdravstvene djelatnosti još uvijek slaba, a potpuni sustavi kvalitete za cijelu ustanovu, sukladni međunarodnim normama uvedeni su u samo 7% ustanova (63).

Da bi se sustav kvalitete zdravstvene ustanove uspostavio i održao, bilo da je usmjeren ka svim njenim aktivnostima ili samo prema izradi ljekarničkih pripravaka, sva viša upravljačka i stručna tijela ustanove moraju održavati svijest o kvaliteti kao ključnom dijelu rada ustanove, kroz upoznavanje svih članova organizacije s ciljevima kvalitete i postignutim rezultatima. Tijela ustanove moraju osiguravati dokaze uključenosti uprave kroz vodstvo u strateškom planiranju kvalitete i aktivnu implementaciju inicijativa. To je moguće postići kroz davanje ovlasti zaposlenicima eng. *empowerment*, preko ohrabrivanja samoinicijative i razvoja, uz zahtijevanje i primjenu doprinosa zaposlenika kroz timski rad i dodjele priznanja i nagrada koje održavaju nastajanje takvog novog sustava (40, 57).

Da bi se kroz takvo, potpuno upravljanje kvalitetom, uveo sustav upravljanja kvalitetom, moguće je koristiti općenite korake primjenjive u svakom poduzeću i zdravstvenoj ustanovi. Proces se sastoji od 20 koraka podijeljenih u 3 faze:

➤ **Priprema;**

➤ **Planiranje;**

➤ **Provedba.**

**Faza pripreme** podrazumijeva razvijanje vještina zaposlenika i prikupljanje potrebnih informacija. Ona uključuje:

1. Dobivanje potpore i zalaganje viših tijela ustanove kroz osiguravanje vremena i resursa potrebnih za provođenje programa potpunog upravljanja kvalitetom.
2. Osnivanje vijeća za potpuno upravljanje kvalitetom – u zdravstvenim ustanovama ovo tijelo korespondira Povjerenstvu za kvalitetu koje imenuje Upravno vijeće ustanove i koje će onda morati proširiti domenu svog rada od samo ocjene medicinske dokumentacije (kao samo jednog od elemenata dotadašnjeg sustava kvalitete) ka uvođenju, upravljanju i održavanju potpunog sustava kvalitete preko svih preostalih novih nužnih elemenata (60).
3. Povezivanje članova novog Povjerenstva za kvalitetu kroz team building njegovih članova s vanjskim konzultantom.
4. Usavršavanje članova Povjerenstva kroz stjecanje određenih vještina i znanja iz filozofije, potpune kontrole kvalitete te tehnika i alata - također mora biti provedeno uz stručnost vanjskog konzultanta. Ovakva usavršavanja traju 2 do 3 dana i trebaju biti popraćena prikladnim seminarima i neprekidnim samostalnim usavršavanjima.
5. Stvaranje vizije i ciljeva ustanove u uspostavljanju sustava kvalitete te dokumentiranje vodećih načela njenog budućeg rada. Ovaj dokument može odgovarati elementu sustava kvalitete koji definira odgovornost i predanost menadžmenta.

6. Prevođenje nove vizije u postavljanju strateških ciljeva: npr. uvođenje sustava kvalitete kroz 2 godine; te kroz njihovo preciziranje, definiranje u taktičke ciljeve s više detalja: npr. uvođenje sustava kvalitete u neki od dijelova životnog ciklusa pripravaka kroz 3 mjeseca.
7. Neprekidno provođenje naputaka od vanjskog konzultanta i osiguravanje da svi zaposlenici ustanove budu upoznati s vizijom, vodećim načelima, ciljevima i konceptom sustava kvalitete, uz razumijevanje potreba njegove implementacije.
8. Identifikacija snaga, slabosti, prilika i prijetnji za ustanovu te njenog mikro- i makrookruženja (SWOT/TOWS i PEST analize) od strane Povjerenstva za kvalitetu kako bi se ukazalo na trenutačne nedostatke i olakšalo uvođenje sustava.
9. Identificiranje zagovornika i protivnika uvođenja sustava kvalitete, što može pomoći pri odabiru pravih projekata i članova tima. Na ovaj način Povjerenstvo za kvalitetu može utvrditi koji su zaposlenici ustanove potrebni na kojim ključnim pozicijama.
10. Ocjena zadovoljstva i stava zaposlenika. Ono može biti ispitano od strane vanjskih konzultanata ili odjela za ljudske resurse ili kroz objektivnu prosudbu. Cilj ocjene je odrediti jesu li promjene djelotvorne, a stavovi i zadovoljstvo poboljšani. Može se ponavljati na godišnjoj razini.
11. Prikupljanje informacija o zadovoljstvu pacijenata (ako je relevantno/moguće s obzirom na to da se radi o ljekarničkim pripravcima) ili barem prikupljanje informacija za provođenje farmakovigilancijskog nadzora, odnosno za kvantifikaciju pada pritužbi. Ova će informacija pomoći u ocjeni sustava kvalitete, ali ovaj put iz perspektive pacijenata ljekarne.

## **Faza planiranja:**

12. Kontinuirano planiranje implementacijskog postupka uz primjenu alata prema načelima upravljanja sustavom kvalitete iz PDCA kruga. Nakon što su započeti inicijalni projekti, informacije se ponovo koriste u ovoj fazi kako bi se provele potrebne izmjene, prilagodbe. U ovom se koraku upravlja kvalitetom koliko god da sam proces upravljanja traje – počinje kontinuirani proces.

13. Identifikacija projekata. Povjerenstvo za kvalitetu odgovorno je za odabir početnih projekata na temelju procijenjenih snaga i slabosti ustanove, predanosti uključenih djelatnika, na temelju vizije i ciljeva te vjerojatnosti uspjeha. Rani projekti trebaju biti odabrani tako da postignu uspjeh kako bi se stvorili temelji pozitivnog iskustva te se kasnije krenulo na zahtjevnije, veće, sveobuhvatnije projekte. Povjerenstvo za kvalitetu treba biti otvoreno za prijedloge iz svih izvora. Ovaj se korak također mora provoditi kontinuirano.

14. Sastavljanje operativnih timova. Nakon što su izabrani projekti, Povjerenstvo za kvalitetu određuje sastave timova koji će ih provesti. Većini timova članovi moraju biti predstavnici različitih odjela i disciplina, ovisno o potrebama projekta.

15. Usavršavanje timova – u osnovama koncepata sustava kvalitete i alata prikladnih za određeni projekt. Može ga provoditi član Povjerenstva za kvalitetu.

**Faza provedbe** uključuje uspostavu povratne veze između planiranja i provedbe, čak i kada je u potpunosti implementiran sam sustav potpune kvalitete. Ovakva povratna sprega, tj. kontrola, nastavlja se odvijati, što onda također vodi u kontinuirano unaprjeđivanje procesa i sustava. Ona uključuje:

16. Pokretanje i usmjeravanje timova od strane Povjerenstva prema naučenim načelima i alatima.

17. Potpuno zatvaranje ciklusa konstantnog unaprjeđivanja definiranjem rokova povratne veze i osiguravanjem informacija o napretku i postignutim rezultatima koje se predaju Povjerenstvu. U početku se obavlja jednom tjedno, poslije jednom mjesečno, ali ne rjeđe od toga. Povjerenstvo zatim može koristiti dobivene povratne informacije kako bi odlučilo jesu li potrebne izmjene ili prilagodbe projekata.

18. Stvaranje dodatne povratne kontrolne veze dostavljanjem Povjerenstvu informacija o zadovoljstvu kupaca u kvartalnim periodima, po potrebi i češće, također uz kontinuirano odvijanje.

19. Stvaranje povratne sprege dostavom informacija o zadovoljstvu i stavu zaposlenika. Formalne ankete predviđene su jednom godišnje, uz odražavanje stalnog kontakta Povjerenstva i uprave ustanove. Na temelju ovih informacija, Povjerenstvo također ocjenjuje napredak i poduzima potrebne korektivne akcije po pitanju angažiranja zaposlenika.

20. Modificiranje strukture poduzeća (prema potrebi) pomoću svih informacija iz ustanovljenih povratnih sprega, i to kroz promjene procesa, procedura, organizacijskih struktura, kroz programe nagrađivanja, odavanja priznanja i sl. Promjene provodi Povjerenstvo, no ono može ovlastiti projektne timove/vođe projektnih timova za provedbu potrebnih promjena također na kontinuiran način (40, 57).

## 5. ZAKLJUČAK

Kao zaključke rada, ponovno gledano kroz životni ciklus ljekarničkog pripravka, treba istaknuti potrebu boljeg angažiranja svih članova zdravstvenog tima u prepoznavanju individualnih potreba pacijenata te bolju edukaciju propisivača receptata o mogućnostima izrade ljekarničkih pripravaka ili dorade postojećih odobrenih lijekova te sličnim postupcima. S druge strane, potrebno je ograničiti propisivanje nestandardiziranih receptura potencijalno upitne kakvoće.

Kao najvažnije od čega se može početi s ciljem smanjivanja troškova za zdravstvene ustanove i uvođenja sustava kvalitete te izrađivanja pripravaka predvidljive kakvoće za sve pacijente jest početno ispitivanje provođenja propisa po pitanju izrade galenskih i magistralnih pripravaka, pogotovo važećeg Zakona o lijekovima i direktive 2001/83/EZ te smjernica i Rezolucije Cm/Res 2016 (2) u svim ljekarnama i ljekarničkim zdravstvenim ustanovama Republike Hrvatske.

Kada bi se strukovne organizacije, kao što su Hrvatska ljekarnička komora ili Hrvatsko farmaceutsko društvo, znatnije angažirale po ovom pitanju, praktički bi bila odgovorena pitanja iz ankete prije donošenja Rezolucije CM/res 2011(1) u kojoj Hrvatska nije sudjelovala i tako bi se saznalo pravo, trenutačno stanje.

Ukoliko bi se time utvrdila nužnost uvođenja sustava kvalitete, za njihovo uvođenje u zdravstvene ustanove za izradu ljekarničkih pripravaka, bilo bi potrebno, izmjenom Zakona o zdravstvenoj zaštiti, propisati veće ovlasti, ali i veće obveze Povjerenstva za kvalitetu neke zdravstvene ustanove u implementaciji novih pravnih tendencija i smjernica u uspostavljanju sustava kvalitete kojega za izradu ljekarničkih pripravaka previda monografija Ljekarnički pripravci Europske farmakopeje.



Potrebno je prethodno svakako istražiti koje bi bile posljedice za veće, a koje za manje ljekarničke ustanove u slučaju stroge implementacije svih propisa. Bi li se radilo o neprihvatljivom rastu troškova izrade ili ne? Hoće li kao u drugim zemljama EU posljedično doći do centralizacije njihove proizvodnje u galenske laboratorije ili ne? Hoće li se tako povećati kakvoća pripravaka, a opasti brojnost prijavljenih nuspojava? Hoće li se na taj način održati ili ugroziti opskrba pacijenata individualiziranim ljekarničkim pripravcima? Hoće li se dati tržišna prednost centraliziranijoj proizvodnji u galenskim laboratorijima ili će situacija ostati nepromijenjena? Koji je stav farmaceutske industrije u Hrvatskoj po ovom pitanju?

Trebalo bi redovito, barem jednom godišnje, ažurirati i unaprjeđivati stručne propise koji sadržavaju recepture ljekarničkih pripravaka, kako bi se osiguralo da se u laboratorijima ljekarni izrađuju pripravci receptura ispitane kakvoće i stabilnosti, sa standardiziranim recepturama, što trenutačno nije slučaj. Potrebno je, također, eksplicitnije definirati obvezu prijavljivanja nuspojava i pritužbi HALMED-u na kakvoću ljekarnički izrađenih pripravaka od strane ljekarni koje zaprime pritužbu na vlastiti pripravak.

Zaključno, potrebno je snažnije informiranje upravnih vijeća ili ravnateljstava ljekarničkih ustanova o obvezama implementacije Direktive 2001/83/EC, preuzete usklađivanjem Zakona o lijekovima s pravnom stečevinom EU, što u hrvatskoj ljekarničkoj djelatnosti još nije u potpunosti prepoznato kao dovoljno važno i obvezujuće.

## 6. LITERATURA

1. Mohiuddin AK. Extemporaneous Compounding: Cautions, Controversies and Convenience, *Inovative Journal of Medical and Health Science*, vol. 9, no. 1, 2019; 252-264.
2. Minghetti P, Pantano D, Gennari CG, Casiraghi A. Regulatory framework of pharmaceutical compounding and actual developments of legislation in Europe. *Health Policy*. 2014;117(3):328-333. *Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25110297/>*
3. Scheepers HPA, Busch G, Hofbauer E, Huse J, Kalcher C, Landgraf C, Neerup Handlos V, Walser S. Abridged Survey Report on Quality and Safety Assurance Standards for the Preparation of Medicinal Products in Pharmacies. *Pharmaeuropa*. 2010, 19-142.
4. Zakon o ljekarništvu NN 128/13, 142/06, 35/08, 117/08. *Narodne novine* 2013. *Dostupno na: <https://www.zakon.hr/z/409/Zakon-o-ljekarni%C5%A1tvu>*, datum pristupa: 22.8.2019.
5. Hrvatska ljekarnička komora: Pravila dobre ljekarničke prakse, 2015. *Dostupno na: <http://www.hljk.hr>*, datum pristupa: 22.8.2019.
6. Hrvatska ljekarnička komora: Kodeks ljekarničke etike i deontologije, 2009. *Dostupno na: <http://www.hljk.hr>*, datum pristupa: 22.8.2019.
7. Zakon o lijekovima NN 76/13, 90/14, 100/18. *Narodne novine* 2013. *Dostupno na: [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013\\_06\\_76\\_1522.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_06_76_1522.html)*, datum pristupa: 22.8.2019.

8. Pravilnik o davanju odobrenja za stavljanje lijeka u promet NN 83/13, 28/29. Narodne novine 2013. *Dostupno na:* [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2008\\_10\\_113\\_3298.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2008_10_113_3298.html), datum pristupa: 22.8.2019.
9. Pravilnik o mjerilima za razvrstavanje lijekova te o propisivanju i izdavanju lijekova na recept NN 86/13, 90/13, 102/14, 107/15, 72/16. Narodne novine 2013. *Dostupno na:* [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013\\_07\\_86\\_1937.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_07_86_1937.html), datum pristupa: 22.8.2019.
10. Roebuck MC, Liberman JN, Gemmill-Toyama M, Brennan TA. Medication Adherence Leads To Lower Health Care Use And Costs, 2011. *Dostupno na:* <https://www.healthaffairs.org/doi/full/10.1377/hlthaff.2009.1087>
11. Parrish RH 2nd, Chew L. Lecture 1-Justification of the Value of Clinical Pharmacy Services and Clinical Indicators Measurements-Introductory Remarks from a Traveler on a 40-Year Wayfaring Journey with Clinical Pharmacy and Pharmaceutical Care. Pharmacy (Basel, Switzerland). 2018 *Dostupno na:* <https://europepmc.org/article/pmc/pmc6165248>
12. Mil JW, Fernandez-Llimos F. What is 'pharmaceutical care' in 2013?. Pharm Pract (Granada). 2013;11(1):1-2. *Dostupno na:* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3780505/>
13. Pravilnik o normativima i standardima za obavljanje zdravstvene djelatnosti NN 52/20. Narodne novine 2020. *Dostupno na:* [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2020\\_04\\_52\\_1048.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2020_04_52_1048.html), datum pristupa: 22.8.2019.
14. Pavić I. Mikroekonomija, teorija i praksa. Sveučilište u Splitu, Ekonomski fakultet; 2015, str. 277-327.

15. Pavičić J, Gnjidić V, Drašković N. Osnove strateškog marketinga. Školska knjiga; 2014, str. 44-193.
16. Pravilnik o davanju odobrenja za paralelni uvoz lijeka NN 38/20. Narodne novine 2020. Dostupno na: [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2020\\_03\\_38\\_817.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2020_03_38_817.html), datum pristupa: 30.5.2020.
17. Uredba (EZ) br. 141/2000 Europskog parlamenta i Vijeća od 16. prosinca 1999. o lijekovima za rijetke bolesti. Dostupno na: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/HR/TXT/?uri=CELEX%3A32000R0141>
18. Uredba (EZ) br. 726/2004 Europskog parlamenta i Vijeća od 31. ožujka 2004. o utvrđivanju postupaka odobravanja primjene i postupaka nadzora nad primjenom lijekova koji se rabe u humanoj i veterinarskoj medicini, te uspostavi Europske agencije za lijekove. Dostupno na: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32004R0726&qid=1607882636736>
19. European Medicines Agency (EMA): Compassionate use. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compassionate-use>
20. Dooms M, Carvalho M. Compounded medication for patients with rare diseases. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2018;13(1):1. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5753439/>
21. Bećirević Laćan M, Begović-Dolinić V, Buhač I, Colnago F, Jurišić B, Medić-Šarić M, Nevečerel M, Smolčić-Bubalo A, Šušteršić T, Vrsalović M. Formulae Magistrales Croatiae, Zagreb: Hrvatska ljekarnička komora, 2010, str. 13-39.

22. World Health Organisation (WHO): Annex 2, WHO guidelines on quality risk management. *Dostupno na:*  
[https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/Annex2TRS-981.pdf](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/Annex2TRS-981.pdf)
23. Lowey A, Jackson M. Handbook of Extemporaneous Formulation – A guide to pharmaceutical compounding. London: Pharmaceutical Press, 2010, str. 3-45.
24. Madan RK, Lavitt J. A review of toxicity from topical salicylic acid preparations. *Journal of American Academy of Dermatology*, 2014. *Dostupno na:*  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24472429/>
25. Pravilnik o uvjetima za davanje proizvodne dozvole, zahtjevima dobre proizvođačke prakse te potvrdi provođenju dobre proizvođačke prakse za lijekove NN 83/13, 24/18. *Narodne novine* 2013. *Dostupno na:* [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013\\_07\\_83\\_1799.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_07_83_1799.html), datum pristupa: 28.9.2019.
26. Grdinić V. Ljekarnička praksa: ljekarnička djelatnost, lijekovi i rukovanje lijekovima. Hrvatska ljekarnička komora, 2010, str. 20-180.
27. Senjković R. Osnove oblikovanja lijekova. Školska knjiga, 2003. str. 177-193.
28. Suchard JR, Graeme KA. Pediatric clonidine poisoning as a result of pharmacy compounding error. *Pediatric Emergency Care*, Vol. 18, 2002, str. 295-296. *Dostupno na:*  
[https://journals.lww.com/pec-online/Citation/2002/08000/Pediatric\\_clonidine\\_poisoning\\_as\\_a\\_result\\_of.14.aspx](https://journals.lww.com/pec-online/Citation/2002/08000/Pediatric_clonidine_poisoning_as_a_result_of.14.aspx)
29. King AM, Menke NB, Katz KD, Pizon AF. 4-Aminopyridine Toxicity: A Case Report and Review of the Literature, *Journal of Medical Toxicology*, v.8 (3), 2012, 314-321. *Dostupno na:* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3550165/#>

30. Uredba (EZ) br. 1907/2006 Europskog parlamenta i Vijeća od 18. prosinca 2006. o registraciji, evaluaciji, autorizaciji i ograničavanju kemikalija (REACH) i osnivanju Europske agencije za kemikalije te o izmjeni Direktive 1999/45/EZ i stavljanju izvan snage Uredbe Vijeća (EEZ) br. 793/93 i Uredbe Komisije (EZ) br. 1488/94 kao i Direktive Vijeća 76/769/EEZ i direktiva Komisije 91/155/EEZ, 93/67/EEZ, 93/105/EZ i 2000/21/EZ.

*Dostupno na: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/hr/TXT/?uri=CELEX%3A32006R1907>*

31. Zakon o kemikalijama NN 18/13, 115/18, 37/20. Narodne novine 2013. *Dostupno na: <https://www.zakon.hr/z/465/Zakon-o-kemikalijama>, datum pristupa: 22.8.2019.*

32. Council Directive 65/65/EEC of 26 January 1965 on the approximation of provisions laid down by Law, Regulation or Administrative Action relating to proprietary medicinal products. *Dostupno na: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A31965L0065>*

33. Council Directive 89/341/EEC of 3 May 1989 amending Directives 65/65/EEC, 75/318/EEC and 75/319/EEC on the approximation of provisions laid down by law, regulation or administrative action relating to proprietary medicinal products. *Dostupno na: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A31989L0341&qid=1607894591014>*

34. Direktiva 2001/83/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 6. studenoga 2001. o zakoniku Zajednice o lijekovima za humanu primjenu. *Dostupno na: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32001L0083&qid=1607894591014>*

35. European Pharmacopoeia 10.0. Online. 2018. General chapters: Pharmaceutical preparations. *Dostupno na:*  
[https://www.edqm.eu/en/european\\_pharmacopoeia\\_10th\\_edition](https://www.edqm.eu/en/european_pharmacopoeia_10th_edition)
36. Pravilnik o stručnom nadzoru u ljekarništvu, Hrvatska ljekarnička komora, 2004.  
*Dostupno na:*  
<http://www.hljk.hr/Okomori/Op%C4%87iaktikomore/Pravilnici/tabid/232/Default.aspx>
37. Dodds-Smith I, Townsend E. Unlicensed medicinal products in the UK. *Dostupno na:*  
<https://www.arnoldporter.com/~media/files/perspectives/publications/2017/02/unlicensed-medicinal-products-in-the-uk.pdf>
38. Bouwman-Boer Y, Fenton-May V, Le Brun P. Practical Pharmaceutics. Springer; 2015, str.1-51, 423-435, 537-797.
39. International Conference on Harmonization (ICH): Q9 Quality Risk Management.  
*Dostupno na:* [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use\\_en-3.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-3.pdf) *Datum pristupa:* 28.9.2019.
40. Lazibat T. Upravljanje kvalitetom, Znanstvena knjiga; Zagreb, 2009, str: 126-235.
41. International Conference on Harmonization (ICH):Q10 Pharmaceutical Quality System.  
*Dostupno na:* [https://database.ich.org/sites/default/files/Q10\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/Q10_Guideline.pdf) *Datum pristupa:* 28.9.2019.
42. Pravilnik o farmakovigilanciji NN 83/13. Narodne novine 2013. *Dostupno na:*  
[https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013\\_07\\_83\\_1797.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_07_83_1797.html)
43. Pravilnik o provjeri kakvoće lijeka NN 60/14. Narodne novine 2014. *Dostupno na:*  
[https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2014\\_05\\_60\\_1118.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2014_05_60_1118.html)

44. U.S. Pharmacopeia (795) Pharmaceutical Compounding - Nonsterile, *Dostupno na:*  
[http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0\\_c1150.html](http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0_c1150.html) Datum pristupa:28.9.2019.
45. U.S. Pharmacopeia (797) Pharmaceutical Compounding - Sterile, *Dostupno na:*  
<https://www.usp.org/compounding/general-chapter-797>Datum pristupa:28.9.2019.
46. Resolution CM/Res(2016)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients. *Dostupno na:*  
<https://www.edqm.eu/en/Quality-Safety-Standards-Resolutions-1588.html>
47. Resolution CM/Res(2016)2 on good reconstitution practices in health care establishments for medicinal products for parenteral use. *Dostupno na:*  
<https://www.edqm.eu/en/Quality-Safety-Standards-Resolutions-1588.html>
48. Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S) <https://picscheme.org/>
49. PIC/S Načela i smjernice dobre prakse za pripremu lijekova u ustanovama zdravstvene skrbi, Farmaceutska inspeksijska konvencija, Kooperacijska shema farmaceutske inspekcije PE 010-4, 1. ožujka 2014. *Dostupno na:*  
<http://www.hljk.hr/Portals/0/VIJESTI%202017/VII%20PICS%20tekst.pdf>
50. Europska komisija, EudraLex, Volume 2, Pharmaceutical legislation on notice to applicants and regulatory guidelines for medicinal products for human use. Volume 2C – Regulatory Guideline: Guideline on packaging information of medicinal products for human use authorised by the union, July 2018. *Dostupno na:*  
[https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2\\_en](https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2_en)
51. Odluka o dopuštenoj visini kala, rastepa, kvara i loma lijekova, tvari, medicinskih i ostalih proizvoda u ljekarni, Hrvatska ljekarnička komora, 29.5.2013. *Dostupno na:*  
<http://www.hljk.hr/Okomori/Op%C4%87iaktikomore/Odluke/tabid/233/Default.aspx>



52. Odluka o načinu oblikovanja maloprodajnih cijena lijekova i drugih sredstava koji nisu predmet ugovaranja s HZZO-om NN 38/07. Narodne novine 2007. *Dostupno na:*

*[https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2007\\_04\\_38\\_1271.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2007_04_38_1271.html) Datum pristupa:*

*28.9.2019.*

53. Provedbena direktiva komisije 2012/52/EU od 20. prosinca 2012. o utvrđivanju mjera za lakše priznavanje medicinskih recepata izdanih u drugoj državi članici. *Dostupno na:*

*<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/HR/TXT/?uri=CELEX%3A32012L0052>, Datum*

*pristupa: 28.9.2019.*

54. European Medicines Agency (EMA): Guidelines of 5 November 2013 on Good Distribution Practice of medicinal products for human use. *Dostupno na:*

*[https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/compliance/good-](https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/compliance/good-distribution-practice)*

*distribution-practice*

55. Europska komisija, EudraLex, Volume 4, Good Manufacturing Practice (GMP) Guidelines. Part 1- Basic Requirements for Medicinal Products. Chapter 8: Complaints and Product Recall, 2015. *Dostupno na: [https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4\\_en](https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en)*

56. Pravilnik o načinu oglašavanja o lijekovima NN 43/15. Narodne novine 2015.

*Dostupno na: [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2015\\_04\\_43\\_884.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2015_04_43_884.html) Datum*

*pristupa: 28.9.2019.*

57. Buble M. Poslovno vođenje, M.E.P. d.o.o.; Zagreb, 2011, str: 216-239.

58. Europska komisija, EudraLex, Volume 4, Good Manufacturing Practice (GMP)

Guidelines. Part 1- Basic Requirements for Medicinal Products. Chapter 1: Pharmaceutical

Quality System, 2013. *Dostupno na: [https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4\\_en](https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en)*

59. World Health Organisation (WHO): Annex 8, Joint FIP/WHO guidelines on good pharmacy practice: standards for quality of pharmacy services *Dostupno na: [https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/FIPWHOGuidelinesGoodPharmacyPracticeTRS961Annex8.pdf](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/FIPWHOGuidelinesGoodPharmacyPracticeTRS961Annex8.pdf), Datum pristupa: 28.9.2019.*

60. Zakon o zdravstvenoj zaštiti NN 100/18, 125/19, 147/20. Narodne novine 2018. *Dostupno na: [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2018\\_11\\_100\\_1929.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2018_11_100_1929.html) Datum pristupa: 28.9.2019.*

61. Fagron: Personalizing medicine. <https://fagron.com/en>

62. Hrvatski zavod za norme (HZN): Hrvatska norma HRN EN 15224. Sustavi upravljanja kvalitetom – Primjena norme EN ISO 9001:2015 u zdravstvu (EN 15224:2016)

63. Žabica S, Lazibat T, Dužević I. Implementacija sustava upravljanja kvalitetom na različitim razinama zdravstvene djelatnosti. Poslovna izvrsnost, Vol.8, No.1, 2014. *Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/123562>*

## 7. POPIS SKRAĆENICA

BNF	British National Formulary	Britanski nacionalni formularij
CD-P- PH/PC	Committee of Experts on Quality and Safety Standards in Pharmaceutical Practices and Pharmaceutical Care	Odbor za standarde kakvoće i sigurnost u farmaceutskoj praksi i farmaceutskoj skrbi
EMA	European Medicines Agency	Europska agencija za lijekove
EDQM	European Directorate for Quality of Medicines	Europsko ravnateljstvo za kakvoću lijekova
FIP	International pharmaceutical federation	Međunarodna farmaceutska federacija
GDP/DDP	Good distribution practice	Dobra distribucijska praksa
GMP/DPP	Good manufacturing practice	Dobra proizvođačka praksa
GPP/DPP	Good preparation practice	Dobra preparativna praksa
GPP/DLJP	Good pharmacy practice	Dobra ljekarnička praksa
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	Međunarodno vijeće za harmonizaciju tehničke dokumentacije za lijekove
MHRA	Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency	Regulatorna agencija za lijekove i medicinske proizvode
NABP	National Association of Boards of Pharmacy	Nacionalno udruženje ljekarničkih odbora
PH.EUR.	European Pharmacopoeia	Europska farmakopeja
PIC	Pharmaceutical Inspection Convention	Farmaceutska inspekcijska konvencija
PIC/S	Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme	Kooperacijska shema farmaceutske inspekcijske konvencije
USP	United States Pharmacopoeia	Američka farmakopeja
WHO	World Health Organization	Svjetska zdravstvena organizacija