

ZAPISNIK

39. sjednice Povjerenstva za farmakopeju Agencije za lijekove i medicinske proizvode održane 6. 3. 2025.

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

Prisutni članovi:

1. Goran Benković (GB) – predsjednik Povjerenstva
2. Željka Jug (ŽJ)
3. Lovre Zekan (LZ) – zapisničar
4. Biljana Nigović (BN)
5. Kristina Janeković Petras (KJP)
6. Hrvoje Pavasović (HP)
7. Marina Kukalj Banović (MKB)
8. Biljana Blažeković (BB)
9. Maria Luise Stričak (MLS)
10. Josipa Cvek (JC)
11. Melita Brčić Kostić (MBK)
12. Davorka Jakšić (DJ)

Odsutni članovi:

1. Maja Osenički Švarc (MOŠ) – zamjenica predsjednika Povjerenstva, ispričala se

1. Utvrđivanje dnevnog reda sjednice Povjerenstva za farmakopeju

2. Utvrđivanje eventualnog postojanja sukoba interesa članova Povjerenstva za farmakopeju

3. Usvajanje zapisnika prethodne sjednice Povjerenstva za farmakopeju

4. Novosti:

4.1. HALMED

4.2. EDQM

4.3. Novosti članova Povjerenstva HRF

5. Zajednički pregled novih prijevoda u Farmakopejskom rječniku

6. Objavljen dodatak Hrvatske farmakopeje 6.7

7. Nazivi polimera u HRF

8. Upit o prijevodima monografija imunoseruma za HRF – Imunološki zavod d.d.

9. Radna grupa za biljne droge – izvještaj o radu

10. Prijedlozi za objavljivanje novih tekstova u Hrvatskoj farmakopeji

11. Razno – upute članovima Povjerenstva za instalaciju HRF

12. Termini sjednica Povjerenstva u 2025. godini:

39. sjednica: četvrtak, 6. 3. 2025. god.

40. sjednica: četvrtak, 5. 6. 2025. god.

41. sjednica: četvrtak, 6. 11. 2025. god.

Ad 1.

Dnevni red jednoglasno je usvojen uz dodatak kratkih uputa za instalaciju HRF za članove Povjerenstva za farmakopeju pod točkom 11. Razno.

Ad 2.

Nitko od prisutnih nije iskazao postojanje sukoba interesa ni po jednoj točki dnevnog reda.

Ad 3.

Zapisnik 38. sjednice jednoglasno je usvojen.

Ad 4.

Prisutni članovi Povjerenstva za farmakopeju (dalje: Povjerenstvo) informirani su o najvažnijim novostima iz HALMED-a i EDQM-a.

GB je članovima prvo prezentirao novosti iz HALMED-a. Slijedi kratki sažetak.

Uveden je obrazac o očekivanom prekidu ili prestanku opskrbe medicinskim proizvodima. Obveza proizvođača o obavješćavanju o očekivanom prekidu ili prestanku opskrbe medicinskim proizvodima stupila je na snagu 10. siječnja 2025. godine.

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) revidirala je u 2024. godini određeni broj ATK šifri za djelatne tvari. Pojedini nositelji odobrenja prema tome moraju prijaviti izmijene nadležnom tijelu.

Sjeverna Irska je izašla iz sustava za provjeru autentičnosti lijekova. Više se ne provodi automatizirano za lijekove namijenjene tržištu Ujedinjenog kraljevstva. Pakiranja koja su istovremeno prijavljena na tržište UK i drugo tržište unutar EU biti će provjeravana kao i do sada. Direktiva o krivotvorinama se više ne primjenjuje na tržište UK.

Predstavnici HALMED-a su bili u posjeti Kijevu državnim institucijama nadležnima za lijekove u sklopu pretpristupnih aktivnosti za prijem Ukrajine u Europsku uniju. Ukrajina je uspostavila novo nadležno tijelo za lijekove spajanjem nekoliko institucija u jednu.

Europski tjedan svjesnosti o antibioticima – otpornost na antibiotike jedna je od najozbiljnijih javnozdravstvenih prijetnji. Rezistencija predstavlja globalni problem, procjenjuje se da je 20% svih bakterijskih infekcija otporno na antibiotike.

U Zagrebu je održan međunarodni sastanak u sklopu projekta IncreaseNET, trogodišnjeg programa koji za cilj ima jačanje kompetencija iz područja ocjene lijekova nadležnih tijela za lijekove.

Od 1. veljače počeo je godišnji izračun najvećih dozvoljenih cijena lijekova za 2025. godinu.

GB je nastavio izlaganje s novostima iz EDQM-a i Europske farmakopeje (Ph. Eur.).

Na 180. sjednici Komisije Europske farmakopeje (dalje: Komisija) usvojeno je 109 tekstova koji će biti uvršteni u 12. izdanje. Nakon što je Komisija Europske farmakopeje na prethodnoj (179.) sjednici izglasala uklanjanje iz svih tekstova u Ph. Eur. (ukupno 57 tekstova) ispitivanje na pirogene (2.6.8 *Pirogeni*) koje se provodilo na kunićima, na ovoj je sjednici usvojen prijedlog brisanja i samog općeg poglavlja 2.6.8 *Pirogeni*. Postupajući prema 3R strategiji, Ph. Eur. već više godina pokušava ukloniti/umanjiti/zamijeniti broj ispitivanja na životinjama. Dio te strategije uključuje i ispitivanja koja se tiču određivanja histamina (na zamorcima) (2.6.10) i depresorskih tvari (na mačkama) (2.6.11). Višemjesečna pretraga arhiva Ph. Eur. pokazala je kako su ova ispitivanja često dodavana u monografije bez određenog razloga, te premda početno razvijena iz sigurnosnih razloga jedne određene tvari kasnije su rutinski dodavana u druge monografije. S obzirom na to da su spomenuta ispitivanja na životinjama zastarjeli koncept iz vremena prije uvođenja Dobre proizvođačke prakse i modernih tehnika pročišćavanja, Komisija je prethodno podržala strategiju kojom će se ukloniti nepotrebne izjave iz ukupno 14 pojedinačnih monografija, izbrisati poglavlja 2.6.10 *Histamin* i 2.6.11 *Depresorske tvari*, te revidirati opća monografija *Proizvodi fermentacije* (1468). Komisija je u sklopu iste strategije odlučila razviti novo poglavlje za otkrivanje histamina fizičko-kemijskim ili imunokemijskim metodama (npr. HPLC, LC-MS, ELISA) na koje će se potencijalno moći osvrnuti u općoj monografiji *Proizvodi fermentacije* (1468) i koje će omogućiti daljnji nadzor histamina u proizvodima fermentacije kod kojih se koristi riblji pepton. Dok je trenutno novo poglavlje u razvoju, na ovoj je sjednici Komisija odlučila izbrisati opća poglavlja 2.6.10 *Histamin* i 2.6.11 *Depresorske tvari* te posljedično revidirati 14 pojedinačnih monografija u kojima su se dosada provodila ova ispitivanja. Zajedno s brisanjem općeg poglavlja 2.6.9 *Abnormalna toksičnost* u 2017. godini, ova odluka Komisije predstavlja kraj općim ispitivanjima sigurnosti lijekova na životinjama u Ph. Eur. Sve navedene promjene stupit će na snagu s 12. izdanjem Ph. Eur. 1. 1. 2026.

Najavljen je izbor novog predsjedništva i (re)nominacija stručnjaka u Ph. Eur. – ciklus 2025. -2028. Novi predsjednik Komisije bira se na sjednici u ožujku, dva potpredsjednika na sjednici u lipnju, a voditelji i članovi stručnih grupa na sjednici u studenom 2025.

Usvojena su tri nova opća poglavlja u području materijala za izradu spremnika za lijekove – polimeri i kopolimeri.

U Europskoj pedijatrijskom formulariju objavljena je nova monografija pod nazivom *Amiodaronklorid, kapsule (5-200 mg)*.

Radna skupina za izradu formularija za nestašice lijekova elaborirala je dva tipa različitih dokumenata koji će se donositi u radu skupine – monografije i „ad hoc“ tehničke preporuke.

U sklopu postupka farmakopejskog usklađivanja, nakon više godina usklađeno je poglavlje o elementnim onečišćenjima.

Novost je kako se Brazilsko nadležno tijelo za lijekove (ANVISA) oslanja na CEP-ove prilikom ocjenjivanja i odobravanja lijekova. JC navodi kako prevladava interes prebacivanja proizvodnje u države Afrike ili Južne Amerike u smislu diverzifikacije proizvodnje, a s ciljem smanjenja ovisnosti proizvodnje djelatnih tvari o Kini i Indiji.

Smjernice o farmakoterapijskom pregledu (eng. *medication review*) objavljene su od strane EDQM-a.

Ph. Eur. od 12. izdanja postaje isključivo elektroničko izdanje, nema više izdanja u obliku knjige. Mijenja se trogodišnji ciklus u jednogodišnji. HRF će pratiti ove promjene i sukladno tome nastaviti objavljivati nova izdanja.

Članovi su upućeni da za detaljnije informacije konzultiraju *PowerPoint* prezentaciju koja se nalazi u prilogu ovog zapisnika.

Pod točkom 4.3 Novosti članova Povjerenstva HRF KJP je izvijestila o problemima s najavljenim uvođenjem sustava za praćenje opskrbe tržišta lijekova u Republici Hrvatskoj. Dopis Ministarstva zdravstva (MZ) koji je pristigao na adresu njezine firme nije jasan jer nisu navedeni niti rokovi u kojima se očekuje da će sustav biti implementiran, a nije provedena niti edukacija korisnika. JC je odgovorila da je HALMED zajedno s drugim partnerima bio (i još uvijek jest) uključen u ovaj projekt MZ-a. Projekt je financiran od strane EU i ima za cilj unaprijediti otpornost zemalja članica EU na pojave nestašica lijekova. Iako je informatički dio vjerojatno spreman, razgovori su još uvijek u tijeku u vezi implementacije sustava te se u narednom razdoblju očekuje definiranje svih detalja potrebnih za uspješno korištenje sustava jer projekt mora završiti do lipnja 2025. prema zadanim rokovima od strane EU. Potrebno je još i uskladiti Zakon o lijekovima u skladu s najavljenim promjenama, a za to će biti potrebno više vremena te je za očekivati da će implementacija biti odgođena.

Ad 5.

Na sjednici je razmotreno uvrštavanje novih izraza i prijevoda u Farmakopejski rječnik. Rječnik je nadopunjen izrazima proizašlima iz prijevoda novih tekstova pripremljenih za posljednji dodatak HRF. Na sjednici su obrađeni i jednoglasno prihvaćeni predloženi novi izrazi i/ili izmjene postojećih izraza. Prihvaćene izmjene naznačene su u zasebnoj verziji farmakopejskog rječnika s označenim izmjenama i dopunama pomoću opcije Track Changes u Word-u. Takva verzija rječnika dostavljena je članovima Povjerenstva uz zapisnik kao zasebni dokument koji se smatra prilogom ovom zapisniku.

Ad 6.

Predstavljen je novi dodatak HRF 6.7 i istaknuti su najvažniji novi i revidirani tekstovi koje donosi. Istaknuto je da je u dodatku HRF 6.7 objavljena nova opća monografija *Lijekovi za gensku terapiju za humanu primjenu (3186)* koja je djelomično prevedena. Nova opća monografija daje okvir zahtjeva za proizvodnju i kontrolu lijekova za gensku terapiju (eng. *gene therapy medicinal products*, GTMPs) i dijelom ponavlja sadržaj općeg poglavlja *Lijekovi prijenosnici gena, za humanu primjenu (5.14)* koje je izrađeno dok na Europskom tržištu još nije bilo odobrenih takvih lijekova. Opća monografija *Lijekovi za gensku terapiju za humanu primjenu (3186)* zajedno s općim poglavljem *Dodatne informacije o lijekovima za gensku terapiju za humanu primjenu (5.34)* posljedično zamjenjuje dosadašnje opće poglavlje poglavlje *Lijekovi prijenosnici gena, za humanu primjenu (5.14)* koje je sada zastarjelo i kao takvo izbrisano iz Ph. Eur. u ovom dodatku. Nova monografija Europskog pedijatrijskog formularija *Amiodaronklorid, kapsule (5-200 mg) (F0022)* prevedena je u cijelosti i u dodatku HRF 6.7 uvrštena u odgovarajući neobvezujući dio HRF (poglavlje 15. Neobvezujući tekstovi).

Ad 7.

Na adresu Ureda za farmakopeju (UF) zaprimljen je upit od strane Odjela za odobravanje lijekova (OZOL) HALMED-a za pojašnjenjem naziva određenih polimera u HRF. Upit OZOL-a odnosi se na način pisanja polimera u HRF u naslovima četiri potpoglavlja 3.1 (3.1.3, 3.1.4, 3.1.5 i 3.1.6). Upitno je korištenje zagrada u nazivima jednostavnih polimera kod kojih se naziv monomerne jedinice sastoji od jedne riječi.

UF je stoga za ovu sjednicu dao sljedeći prijedlog za usklađivanje nazivlja polimera u HRF:

1) Nepotrebno korištenje zagrada u nazivima polimera u naslovima poglavlja 3.1.3, 3.1.4, 3.1.5 i 3.1.6 primijećeno je jedino na tim mjestima u HRF. Pogreška je očita i nakon njezinog ispravljanja nema potrebe za daljnjim usklađivanjem u HRF u pogledu tih polimera. Predlaže se stoga ispraviti pisanje polimera na način da se uklone zagrade:

poli(olefini) → **poliolefini**

poli(etilen) → **polietilen**

poli(propilen) → **polipropilen**

2) Za polimere poli(etilen, vinilacetat) – u naslovu poglavlja 3.1.7 i poli(etilen, tereftalat) – u naslovu poglavlja 3.1.15 predlaže se navođenje sastavnica monomera pisati kao jednu riječ, prema uobičajenim pravilima farmakopejskog nazivlja. Na taj način uskladio bi se pristup u cijeloj HRF jer je većina naziva polimera tvorena prema tom načelu.

poli(etilen, vinilacetat) → **poli(etilenvinilacetat)**

poli(etilen, tereftalat) → **poli(etilentereftalat)**

3) Preostale neusklađenosti u HRF u vezi pisanja naziva polimera poput izostavljanja zagrada za višerječne monomere unutar tekstova HRF i u naslovima određenih monografija ne bismo rješavali na ovoj sjednici zbog nedostatka specifičnog znanja iz područja. UF je već ranije zabilježio potrebu sređivanja stanja i usklađivanja pristupa nazivlju polimera u HRF i tu temu ima u tzv. „shopping listi“

svojih aktivnosti. Kada okolnosti budu omogućile, UF će se dodatno pozabaviti ovom temom kako bi se postiglo potpuno usklađivanje nazivlja polimera u HRF.

Povjerenstvo je nakon rasprave prihvatilo navedene prijedloge da se u pisanju jednostavnih polimera, kod kojih je monomerna jedinica sastavljena od jedne riječi, izostavljaju zgrade. U ostalim slučajevima kad se iza prefiksa „poli“ koristi zagrada, monomerna jedinica piše se kao jedna riječ, prema uobičajenim farmakopejskim pravilima pisanja višerječnih naziva. Nazivi u naslovima općih poglavlja u kojima se pojavljuju polimeri uskladit će se u HRF prema ovim prihvaćenim načelima.

Ad 8.

Na adresu UF zaprimljen je upit od strane Imunološkog zavoda d.d. (IMZ) s molbom za prijevodima dvaju tekstova Ph. Eur. iz područja imunoseruma: opće monografije 07/2025:0084 *Immunosera for human use, animal* i pojedinačne monografije 01/2008:0145 *Viper venom antiserum, european*.

HRF ne sadrži cjelovite prijevode tekstova Ph. Eur. iz ovoga područja. Trenutno je preveden samo uvodni dio (OPIS) opće monografije *Immunoserumi (životinjski), za humanu primjenu* (0084). Uz ovu monografiju, u HRF je također preveden i uvodni dio srodne opće monografije *Immunoserumi za veterinarsku primjenu* (0030) koja nije predmet ovog zahtjeva. Shodno tome, u HRF nemamo uspostavljenu terminologiju u traženom području.

Prednosti koje UF prepoznaje u ovom zahtjevu IMZ-a jesu mogućnost uspostavljanja nove suradnje u području u kojem dosad nismo imali mogućnosti razvijati HRF i prilika da se ostvari određeni napredak ka standardizaciji hrvatskog stručnog nazivlja u području. Slično kao u slučaju ranijeg zahtjeva našeg proizvođača za uvrštavanjem monografija zavojnog i kirurškog materijala, udovoljavanje zahtjevu za prijevodima ovih monografija neće zadovoljiti potrebe velikog broja korisnika. Shodno tome udovoljavanje ovom zahtjevu ne predstavlja glavni prioritet za UF. JC je istaknula kako bi prijevod i uvrštavanje ovih monografija imunoseruma u HRF mogao biti doprinos javnom zdravlju i domaćoj proizvodnji. DJ obavještava članove Povjerenstva kako u bolnicama imaju samo imunoserume za tri vrste zmija, dok je IMZ pokrivao pet različitih vrsta. LZ se slaže kako bi bilo dobro dati doprinos razvoju IMZ-a. HP navodi kako se i u veterini primjenjuju isti serumi te je i interes veterinarske struke prepoznao kao dodatnu prednost ako se udovolji ovom zahtjevu.

Uzimajući sve dosad navedeno u obzir preporuka je UF da se na zahtjev IMZ-a odgovori pozitivno i pristupi izradi prijevoda navedenih monografija, uz napomenu da ovaj posao nije glavni prioritet u predstojećem razdoblju. Povjerenstvo se složilo s prijedlogom.

Ad 9.

GB je izvijestio o napretku rada podgrupe Povjerenstva koja se bavi proširenjem sadržaja HRF u pogledu biljnih droga i povezanih tekstova. U prezentaciji je podsjetio na dosadašnje poduzete korake i dogovorene planove. U odnosu na prethodnu sjednicu Povjerenstva nije bilo novih aktivnosti, ali je zaključeno da smo još uvijek u dobroj situaciji što se rokova tiče zbog bržeg napretka u prvoj fazi projekta. Članovi su upućeni da za detaljnije informacije konzultiraju *PowerPoint* prezentaciju koja se nalazi u prilogu ovog zapisnika.

Ad 10.

Nije bilo prijedloga za objavljivanje novih tekstova u HRF.

Ad 11.

Budući da su neki članovi Povjerenstva imali poteškoća s pristupom HRF, GB je sa svima provjerio imaju li pristup i dao pisane upute za registraciju i instalaciju HRF. Članovi su upućeni da za detaljnije informacije konzultiraju *PowerPoint* prezentaciju koja se nalazi u prilogu ovog zapisnika.

Ad 12.

Potvrđeni su datumi sljedećih sjednica Povjerenstva (za 2025. godinu):

- 39. sjednica: četvrtak, 6. 3. 2025. god.
- 40. sjednica: četvrtak, 5. 6. 2025. god.
- 41. sjednica: četvrtak, 6. 11. 2025. god.