

**ПРЕВОДНИ СТАТИИ
TRANSLATED ARTICLES**

Преводна статия от Европейското списание по болнична фармация, публикувана с разрешение на Европейската асоциация на болничните фармацевти (ЕАНР)

The original source of this article is: Scheepers HPA, et al. Impact of the Council of Europe Resolution on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients

Published by group.bmj.com.

Eur J Hosp Pharm 2017;24:218–223. doi: [10.1136/ejhpharm-2016-001017](https://doi.org/10.1136/ejhpharm-2016-001017)

**ЕФЕКТ ОТ РЕЗОЛЮЦИЯТА НА СЪВЕТА НА ЕВРОПА ОТНОСНО
ИЗИСКВАНИЯТА ЗА ОСИГУРЯВАНЕ НА КАЧЕСТВОТО И
БЕЗОПАСНОСТТА НА ПРИГОТВЯНИ В АПТЕКИ ЛЕКАРСТВЕНИ
ПРОДУКТИ ЗА СПЕЦИАЛНИТЕ НУЖДИ НА ПАЦИЕНТИ**

Х. П. А. Шийпърс^{1,2}, В. Нееруп Хандлос³, С. Уалсер⁴, М. Д. Б. Шутйенс⁵, К. Нийф^{2,6}

¹Инспекторат за здравеопазване, Министерство на здравеопазването, благосъстоянието и спорта, Утрехт, Холандия

²CAPHRI – Училище за обществено здраве и първични грижи, Маастрихтски университет, Медицински център, Маастрихт, Холандия

³Capital Region Pharmacy, Херлев, Дания

⁴Европейски директорат за качество на лекарствата и здравеопазването (EDQM), Съвет на Европа, Страсбург, Франция

⁵Университет по фармация в Утрехт, Утрехт, Холандия

⁶Катедра по клинична фармация и токсикология, Маастрихтски университет, Медицински център, Маастрихт, Холандия

**IMPACT OF THE COUNCIL OF EUROPE RESOLUTION ON QUALITY AND
SAFETY ASSURANCE REQUIREMENTS FOR MEDICINAL PRODUCTS
PREPARED IN PHARMACIES FOR THE SPECIAL NEEDS OF PATIENTS**

H P A Scheepers^{1,2}, V Neerup Handlos³, S Walser⁴, M D B Schutjens⁵, C Neef^{2,6}

¹Health Care Inspectorate, Ministry of Health, Welfare and Sport, Utrecht, The Netherlands

²CAPHRI School for Public Health and Primary Care, Maastricht University, Medical Centre, Maastricht, The Netherlands

³Capital Region Pharmacy, Herlev, Denmark

⁴European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM), Council of Europe, Strasbourg, France

⁵Pharmaceutical Law University of Utrecht, Utrecht, The Netherlands

⁶Department of Clinical Pharmacy and Toxicology, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, The Netherlands

РЕЗЮМЕ

Увод и цел: Регламентирането на аптечното приготвяне, особено относно стандартите за осигуряване на качеството и безопасността, не е хармонизирано в Европа и попада в сферата на компетентност на отделните държави. Има опасения относно контрола на качеството и безопасността на лекарствените продукти, приготвяни в аптеки, които са широко разпространени в европейските държави. Обаче има основателни причини за тази практика, която позволява специално приготвяне на лекарства за специфичните нужди на отделен пациент или група пациенти и осигуряване на допълнителен източник на доставки, когато даден промишлено произвеждан продукт, разрешен за пласмент, не е наличен или когато има временен дефицит на лицензирани лекарства. В опит да даде законодателни насоки и действайки по съвет на експертна група, занимаваща се с фармацевтични практики, през 2011 г. Комитетът на министрите на Съвета на Европа прие една резолюция. Резолюцията предоставя на органите и аптекарите средства за засилване на мерките за безопасност за лекарствени продукти, приготвяни в аптеки, и за хармонизиране на стандартите за осигуряване на качество и безопасност. Тя определя аспекти на аптечно приготвяне на лекарства, като например стандарти за качество за приготвяне и разпространение, разрешаване на пласмент, досиета на продукта, етикетирание, отчитане и безопасност. През 2013 г. и 2014 г. Комитетът на експертите проведе проучване за оценяване на ефекта от резолюцията в представителна извадка на държавите членки.

Целите на това проучване бяха както да се наблюдава степента, в която препоръките са залегнали в националното законодателство, така и да се разберат настоящите разлики в законодателството и практиката между държавите членки.

Методи: В резолюцията от 2011 г. на държавите членки бе препоръчано да адаптират законодателството си в съответствие с нейните разпоредби. Проведеното през 2013 г. и 2014 г. проучване следваше препоръките в резолюцията. Бе съставен въпросник, който бе разпратен до представителна извадка на държави членки.

Резултати: Измежду участващите в проучването държави членки резултатите от това проучване показват ясен ангажимент за изпълнение на препоръките от резолюцията.

Изводи: Настоящият доклад представя резултатите от проучването с обсъждане на нерешените проблеми.

ABSTRACT

Introduction and objective: The regulation of pharmacy preparations, especially for standards for quality assurance and safety, is not harmonised across Europe and falls under the national competencies of individual states. There are concerns about quality control and safety for the medicinal products made in pharmacies, which is widespread in European countries. There are, however, good reasons to continue this practice, which is able to tailor preparations to the specific needs of a particular patient or patient group and to provide a supplementary source of supply when an industrially manufactured product, which is authorised for marketing is not available or when there are temporary shortages of licensed medicines. In seeking to provide guidelines for legislation and acting on the advice of an expert group dealing in pharmaceutical practices, the Committee of Ministers of the Council of Europe passed a resolution in 2011. The Council of Europe Resolution provides authorities and pharmacists with the means to reinforce safety measures for medicinal products prepared in pharmacies and to harmonise quality assurance and safety standards. It dealt with aspects of pharmacy preparation such as quality standards for preparation and distribution, marketing authorisation, product dossiers, labelling, reporting, and safety. In 2013 and 2014 the Committee of Experts carried out a survey to evaluate the impact of the resolution within a cross section of member states.

Methods: In the resolution of 2011 the member states were recommended to adapt their legislation in line with its provisions. The survey that was carried out in 2013 and 2014 followed the recommendations in the resolution. A questionnaire was made and sent to a cross section of member states.

Results: Among the member states involved, the results of this survey show a clear commitment to implement the recommendations of the resolution.

Conclusions: This report presents the results of the survey with a discussion of outstanding issues.

УВОД

В европейските държави приготвяните в аптеки лекарства продължават да осигуряват един важен ресурс за пациентите, особено ако даден лекарствен продукт, произвеждан в промишлени мащаби и разрешен за пласмент, не е наличен на пазара или е в недостатъчно количество. Обаче регламентирането на аптечното приготвяне на лекарства, особено що се отнася до стандартите за осигуряване на качеството и безопасността, не е хармонизирано в цяла Европа и попада в сферата на националната компетентност на отделните държави. В продължение на много години тази ситуация привлича вниманието на Комитета на експертите по стандарти за качество и безопасност на фармацевтични продукти и фармацевтични грижи (CD-P-PH/PC), координиран от Европейската дирекция за качество на лекарствата и здравеопазването на Съвета на Европа.

Проучване, проведено през 2008–2009 г. сред държавите, страни по Конвенцията за разработване на европейска фармакопея, заключи, че има значителни разлики в регламентирането на приготвяните в аптеки лекарствени продукти, както и разминаване в осигуряването на качеството между лекарствата, приготвяни в аптеки и произвежданите от фармацевтичната индустрия такива (1). На семинар през 2009 г. CD-P-PH/PC обсъди резултатите от проучването с експерти от органите по здравеопазване и с практики, работещи в тази сфера. Благодарение на това те установиха някои съществени елементи за стандартите за аптечно приготвяни лекарства в Европа (2).

През 2010 г. Комитетът на експертите отправи предложения за хармонизиране на стандартите за качество и безопасност за аптечно приготвяне на лекарствени продукти в Европа, които през 2011 г. доведоха до приемането от страна на Комитета на министрите на Резолюция CM/Res AP (2011)1 (тук наричана „Резолюцията“) (3). Тя предоставя на органите и аптекарите средствата за засилване на мерките за качество и безопасност за лекарствени продукти, приготвяни в аптеки, а на държавите членки се препоръчва да адаптират законодателството си в съответствие с разпоредбите ѝ.

През 2013 г. и 2014 г. Комитетът на експертите проведе проучване, за да оцени ефекта от Резолюцията в представителна извадка от държавите членки. Целите на това изследване бяха както да се наблюдава степента, в която препоръките са залегнали в националното законодателство, така и да се разберат настоящите разлики в законодателството и прак-

тиката между държавите членки. Резултатите са описани в настоящата статия.

Важно е да се има предвид, че регулацията на ЕС на лекарствени продукти има два стълба: разрешителното за пласмент на лекарствения продукт и разрешителното за производство и търговия на едро.

Тези юридически аспекти са разгледани и обяснени в статията на Scheepers et al. (4).

МЕТОДИ

Една от работните страни в CD-P-PH/PC изготви въпросник за проучването, координиран със съответния автор. Той бе разпратен на експерти от държавите, които са страни по Конвенцията за изработване на европейска фармакопея и делегациите на Европейския комитет за фармацевтични продукти и фармацевтични грижи (CD-P-PH).

Всеки от въпросите в проучването препраща към даден член от текста на Резолюцията. Във въпросника е включена подборка от най-относимите части от Резолюцията. Съобразно въпросите от респондентите се иска да отговорят какви промени са настъпили от приемането на текста на резолюцията на 19 януари 2011 г. насам. В резултатите от проучването са включени данни за следните 12 държави: Белгия (BE), Чешката република (CZ), Дания (DK), Финландия (F), Ирландия (IE), Италия (IT), Нидерландия (NL), Полша (PL), Португалия (PT), Сърбия (RS), Швейцария (CH) и Обединеното кралство (UK).

Подробности за въпросника на проучването са включени в допълващо онлайн приложение, което е приложено към настоящата статия. Целта на проучването е двойна:

- да се проверят ефектите от Резолюцията по отношение на мерките, предприети от държавите членки за адаптиране на законодателството им в съответствие с препоръките ѝ;
- да се направи оценка на разликите между държавите членки по отношение на регламентите им за аптечно приготвяни лекарства. В допълнение към въпросника бяха проведени множество видеоконференции между съответните страни, за да се разяснят съответните подходи, възприети от държавите членки.

РЕЗУЛТАТИ

Бяха събрани резултатите във връзка с практиката и законодателството в 12 държави членки, като същите са представени в Табл. 1. В обобщаващата таблица е указано дали държавите спазват различ-

ните препоръки на Резолюцията. В този контекст е важно да се има предвид, че резолюциите нямат юридически обвързваща сила и не са толкова строги, както например европейските директиви. В настоящия раздел са представени най-относимите коментари, направени от държавите.

Резултатите са обсъдени по-долу в поредност, която съответства на основните точки от Резолюцията (3).

В 6 от 12-те държави лекарства може да бъдат приготвяни в аптека, ако на пазара се предлага подходящ фармацевтичен еквивалент. Една от тези 6 държави отговаря, че няма законова забрана дадено лекарство да се приготвя в аптека, ако на пазара се предлага лицензиран еквивалент. Други две държави обмислят промяна в законодателството. Три държави отговарят, че аптекарите могат да предложат еквивалента, ако той се предлага на пазара, вместо

Табл. 1. Обобщена таблица

Резолюция за аптечно приготвяне	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Общо
	BE	DK	F	UK	NL	PL	CZ	IE	IT	PT	RS	CH	
Фармацевтични еквиваленти (3.1)	0	1	0	1	1	0	0	1	0	0	0	1	5
Подготовка и дозиране в аптека (регламенти или договорно споразумение; 3.2)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	11
Разрешение за приготвяне или лиценз за приготвяне в аптеки (10.1)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	11
Фирмен лиценз за аптечно приготвяне (10.2)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12
Процес на приготвяне (4) (Добра производствена практика за високорискови препарати)	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1	10
Досие на продукта (5) (необходимо за продуктите, които се складираат)	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	1	0	8
Разрешение за употреба (6) (ПУ за продукти приготвени в аптеката)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Етикетирание (7) с посочените елементи	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12
Съответствие с Фармакопеята (8)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12
Прозрачност и безопасност (11)													
Отчитане на качеството и безопасността (11.1)	1	1	1	1	1	0	0	1	0	1	1	1	9
Уведомление или обявяване (11.2)	0	1	1	1	1	0	0	0	1	0	0	1	6
Инвентарни аптечни приготвени продукти (11.3)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	3
Проследяване (11.5)	0	1	1	1	1	0	0	1	1	0	0	1	7
Дистрибуция (13)													
Съответствие с Добрата дистрибуторска практика	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	0	9
Износ и внос на аптечно приготвени продукти	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12

1 – отговаря на Резолюцията; 0 – не отговаря на Резолюцията.

Стойността на аптечно приготвяните лекарства и отговорността на здравните специалисти (точка 3)

Резолюцията предвижда аптечно приготвяните лекарства да не бъдат препоръчителни, ако се предлага подходящ фармацевтичен еквивалент с разрешение за пласмент. В 5 от 12-те държави, които са отговорили, в аптеката обикновено не се приготвят лекарства, ако на пазара се предлага подходящ разрешен лекарствен продукт.

да приготвят фармацевтичния продукт.

Една от държавите реагира допълнително, че често пъти има натиск от страна на фармацевтични производители, които проверяват дали аптекарите приготвят продукти, които са идентични или почти идентични на техния лекарствен продукт с разрешение за пласмент. Друга държава коментира, че е имало скорошни случаи, при които дадена аптека е трябвало да спре да приготвя лекарства по искане на органите или поради съдебно решение във връзка с жалба от страна на производител или частна фирма.

За аптеки, които приготвят и разпространяват лекарства (АПРЛ), които приготвят в аптеката лекарства и ги разпространяват към отпускаща аптека, изглежда националните изисквания са по-строги. В Нидерландия не е разрешено такива АПРЛ да приготвят и разпространяват даден лекарствен продукт, ако на пазара се предлага лицензирана фармакотерапевтична алтернатива (5). В Обединеното кралство производителят на дадено приготвяно в аптека лекарство следва да разполага със системи, които да гарантират, че лекарствата не се доставят, ако съществува лицензирана алтернатива. При поискване от страна на компетентния орган в Обединеното кралство следва да бъдат предоставени документални доказателства за специалната нужда на пациента (6).

Процес на приготвяне (точка 4)

Резолюцията препоръчва за „приготвяни лекарства с висока степен на риск” да се използва системата за качество за Добрата производствена практика (ДПП), а за „приготвяни лекарства с ниска степен на риск” да се използва Наръчникът за Добрите практики за приготвяне на лекарства (PIC/S ДППЛ) (3).

Една възможна еталонна процедура за оценяване на риска, описана в точка 5.2 и в бележка 1 от Резолюцията, предвижда помощно средство, с което да могат да бъдат различавани двете степени на риск за приготвяни лекарства („висока степен на риск” и „ниска степен на риск”). Съгласно Резолюцията е възможно прилагане на други стандарти за добри практики с еквивалентно ниво на качество в зависимост от националното законодателство или насоки.

В 10 от 12-те държави членки в проучването ДПП е изискваната система за качество за „приготвяни лекарства с висока степен на риск”, а в някои тя се изисква за всички приготвяни лекарства.

В Чешката република в случаите на „приготвяни лекарства с висока степен на риск” се прилага система за качество, съпоставима с Наръчника за PIC/S ДППЛ. В Италия за стерилно производство се изисква стандарт за по-високо качество, който се доближава до ДПП. В Швейцария минималните условия за системата за качество се определят от оценка на риска, която е задължителна за всеки продукт. Оценката на риска определя и компетентния орган (национален или на ниво кантон), който издава разрешителното за производство.

Досие на продукта (точка 5)

Резолюцията изисква за приготвяни и складирани лекарства да има досиета на продукти, съдържащи съществена информация за продукта. Както е

посочено в бележка 2 от тази Резолюция, досиетата на продукти съдържат информация за обосновката и процеса на приготвяне на приготвяните в аптека лекарства; състава; контролните механизми в хода на процеса и контролните механизми за качеството на готовия продукт; резултатите от тестовите партии; валидирането на процеса на приготвяне и аналитичните му методи; съображения относно устойчивостта и информация за пациента относно употребата. Относимата информация следва да бъде споделена с пациента и/или лицето, което полага грижи, въпреки че за приготвяни в аптеки лекарства не се изисква листовка за пациента.

За екстемпорални лекарства обикновено не е възможно да се състави пълно досие за продукта, тъй като това може да доведе до забавяне на доставката на необходимите лекарства.

Осем от 12-те държави изпълняват тези препоръки от Резолюцията. Въпреки че в белгийските наредби и наредбите от Обединеното кралство не се споменава досие на продукта, изискванията в тези държави са съпоставими с дадените в Резолюцията. В Полша има само екстемпорални лекарства.

В 4 от 12-те държави все още липсва изискване да има досие на продукта. Две държави са посочили, че се обмисля въвеждането на досие на продукта.

Разрешително за пласмент (точка 6)

Резолюцията изисква компетентните регулаторни органи по лекарствата да обмислят въвеждането на изискване за получаване на разрешително за пласмент, включително пълно съответствие с ДПП, ако приготвянето в аптека се извършва в мащаб, съпоставим с промишленото ниво, ако се извършва разпространение и ако разрешеният лекарствен продукт или фармацевтичен еквивалент се предлага на пазара.

Само в 1 от 12-те държави членки отчасти е въведено изискването за разрешително за пласмент за приготвяни в аптеки лекарства.

В Дания някои болнични аптеки произвеждат продукти, които са получили разрешително за пласмент през 80-те години на XX век, когато разрешението е получено без пространна документация на безопасността и ефикасността. Ако понастоящем болничните аптеки желаят да получат разрешително за търговия за даден лекарствен продукт, изискванията ще бъдат същите, както за всички останали лекарствени продукти. Все още няма такива заявления.

В Нидерландия процедурите за подаване на заявления за разрешително за търговия се използват предимно от фармацевтичната индустрия, въпреки

че има някои лекарствени продукти, приготвяни в аптеки, за които е получено разрешително за търговия.

В Швейцария разрешителното за търговия за дадено приготвяно в аптека лекарство може да бъде получено посредством опростена процедура за одобряване, която е определена в швейцарските наредби.

Етикетирание (точка 7)

Резолюцията посочва, че правилното етикетирание с диапазон предписани подробности е съществено за безопасността на пациента. Например наименованието и адресът на приготвящата лекарството аптека и наименованието и адресът на отпускащата аптека следва да бъдат посочени на етикета. Освен това се изискват и някои подробности относно самото приготвяно от аптеката лекарство, като например съставът, срокът на годност, специални условия за съхранение, указания за употреба и начин на прием.

Всички 12 държави членки съобщават, че препоръките на Резолюцията по отношение на етикетиранието са включени в нормативните им изисквания.

Спазване на фармакопейните изисквания (точка 8)

В Резолюцията спазването на фармакопейните изисквания е задължително. Активните фармацевтични съставки и спомагателните вещества, използвани за приготвяното в аптека лекарство, формите за дозировка и контейнерите трябва да съответстват на съответните глави и монографии на Европейската фармакопея или – при липсата ѝ – на националната фармакопея.

Ако не съществуват приложими общи фармакопейни глави или отделни монографии, то химическото, фармацевтичното и микробиологичното качество на изходните вещества следва да е подходящо за фармацевтична употреба, съобразно доказаното с валидирани методи.

Във всички 12 държави членки спазването на фармакопейните изисквания е задължително.

РАЗРЕШЕНИЯ ЗА АПТЕКИ ИЛИ ЛИЦЕНЗИ ЗА ЧАСТНИ ФИРМИ, КОИТО ПРИГОТВЯТ ЛЕКАРСТВА ЗА АПТЕКИ (ТОЧКА 10)

Разрешителни за аптеки (точка 10.1)

По принцип разрешителното от компетентните органи или власти е предварително условие за извършване на дейност от страна на всяка аптека. Резолюцията препоръчва – ако това бъде счетено за удачно, за да се гарантира качеството и безопасността на приготвяните в аптеки лекарства – органите да предвидят допълнително разрешително или ли-

цензия за приготвяне на лекарства. Допълнителното разрешително или лицензия може да бъде предоставено или преустановено в зависимост от спазването на условията му/ѝ.

Единадесет от 12-те държави респонденти изпълняват тази препоръка. В Португалия препоръката се обмисля. В Белгия, Финландия, Дания и Обединеното кралство (6) има законови разпоредби, които позволяват при стриктни условия дадена аптека, която приготвя лекарства, да приготви лекарство за отпускаща аптека.

Лицензи за фирми (точка 10.2)

Резолюцията посочва, че в някои държави приготвянето на лекарствени продукти се извършва по искане на аптеки от фирми, които не са аптеки. В този случай следва да бъде задължителен лицензът за производство (за държавите членки на ЕС, лиценз за производство и пълно съответствие с ДПП), издаден от компетентния орган.

Седем от 12-те държави респонденти съобщават, че съществува лиценз за фирми за приготвяне на лекарства за аптеки. Останалите пет държави – Дания, Финландия, Полша, Нидерландия и Италия – също изпълняват Резолюцията, тъй като съобщават, че тези фирми не съществуват или че не е разрешено от закона фирми да приготвят лекарства за аптеки.

Регулация или договорно споразумение (точка 3.2)

Ако приготвящата лекарства аптека е различна от отпускащата аптека, различните им отговорности, включително споделянето на онези елементи от досието на продукта, които са съществени за безопасната употреба на продукта от страна на пациента, следва да бъдат определени или в регламенти, или в договорно споразумение (3). Приготвяните в аптеки лекарства следва винаги да се разпространяват към отпускаща аптека, защото тази аптека получава рецептата и предоставя приготвеното лекарство на пациента. Приготвящата аптека следва да отговаря за гарантиране наличието на подходяща система за осигуряване на качеството.

Осем от 12-те държави респонденти съобщават, че съществува споразумение между приготвящата и отпускащата аптеки. В Белгия законът изисква да има договорно споразумение между приготвящата и отпускащата аптеки, в което се изброяват всички продукти, на които е извършена дистрибуция към отпускащата аптека. В Дания не се изисква договор между приготвящата и отпускащата аптеки, тъй като това попада в обхвата на националното законодателство.

Три от 12-те държави респонденти съобщават, че приготвящата аптека трябва да е същата като отпуската аптека, което е позволено в Резолюцията.

Една държава не отговаря, защото се предвиждат промени в националното законодателство.

В ЕС лекарствените продукти са регламентирани с Директива 2001/83/ЕС и Регламент (ЕО) № 726/2004 (тук наричани „законодателство на ЕС“). Това законодателство на ЕС предлага възможности за приготвяните в аптеки лекарства, но единствено при определени стриктни условия съобразно посоченото в тези регламенти. Аптеките, специализирани в приготвянето на лекарства, не (винаги) изпълняват тези стриктни условия. Юридическите аспекти са разгледани и обяснени в статията на Scheepers et al. (4).

Прозрачност и безопасност (точка 11)

Резолюцията изброява няколко пункта в рамките на този общ раздел:

- Докладване на проблеми с качеството и безопасността (точка 11.1)

Резолюцията препоръчва всички проблеми относно качеството и безопасността, произтичащи от употребата или направата на приготвяни в аптеки лекарства, да бъдат записвани и съобщавани на компетентните национални органи. Трябва да има налична подходяща система за докладване на проблеми с качеството и безопасността, която да позволява връзка между това известяване, продукта, приготвящата и отпуската аптеки и процеса на приготвяне на лекарства.

Девет от 12-те държави членки имат съществуваща система за докладване на проблеми с качеството и безопасността. В останалите държави такава система липсва или е нужно усъвършенстването ѝ.

- Система за известяване или обявяване (точка 11.2)

Резолюцията посочва, че с оглед третирането на приготвяни лекарства с висока степен на риск, компетентните национални органи следва да получат относима информацията относно дейностите по приготвянето, извършвани във всяка аптека. Следва да се обмисли въвеждането на подходяща система за известяване. В шест от 12-те държави респонденти има система за известяване за дейности по приготвяне на лекарства. В останалите държави аптеките не трябва да информират органите за дейностите си по приготвяне на лекарства.

В Ирландия не съществува система за известяване за аптеки, а за притежателите на специален лиценз се посочва кой вид продукти им е разрешено

но да приготвят и в случай на промени те следва да информират органите.

- Инвентарни списъци за приготвяни в аптеки лекарства

Резолюцията насърчава създаването на национални инвентарни списъци с оглед на прозрачността, що се отнася до приготвяните в аптеки лекарства на склад. Националният инвентарен списък следва да обхваща следните теми:

- А. наименования на приготвящите аптеки;

- В. пълен състав на наличните приготвяни в аптеки лекарства;

- С. портфейл с различни приготвяни лекарства на приготвящите аптеки.

Три от 12-те държави респонденти съобщават, че са въвели инвентарен списък или негова алтернатива. В Дания и Финландия изискваната информация е на разположение на органите чрез системата за известяване.

- Надзор

Компетентните органи следва да изпълняват основаващи се на риска инспекции, например като използват информацията, получена чрез системата за известяване. Компетентните органи следва да разполагат с правомощия за преустановяване на дейности по приготвяне, например в случай на недостатъци в качеството на продукта или ако аптеката не спазва нормативните разпоредби.

Седем от 12-те държави респонденти извършват основаващи се на риска инспекции в аптеки.

Разпространение на приготвяни в аптеки лекарства (точка 13)

Резолюцията съдържа два отделни пункта под това заглавие:

- Спазване на добрите практики за разпространение (ДПР)

- Резолюцията посочва, че аптеките или фирмите, които приготвят лекарствени продукти на своя отговорност по заявка от страна на аптеки, следва да спазват ДПР.

- Понастоящем такъв е случаят в девет от 12-те държави респонденти. Белгия, Чешката република и Ирландия съобщават, че ДПР се изискват за фирми, а не за аптеки.

- Износ или внос на приготвяни в аптеки лекарства

- Освен за удовлетворяване на нуждите на конкретен пациент, не следва да се извършва износ/внос на приготвяни в аптеки лекарства от една държава членка в друга, освен ако не съществуват двустранни споразумения. Докато няма единни и взаимно договорени изисквания за качество за ле-

карствени продукти без разрешително за търговия и докато компетенциите на инспекторатите не са регламентирани, износ не трябва да се извършва (3).

Всички държави спазват тези препоръки. В девет от 12-те държави няма износ или внос. В Дания, Обединеното кралство, Ирландия и Швейцария има известен внос или износ, но това е предимно за удовлетворяване на нужди на отделни пациенти, което е разрешено в Резолюцията.

ОБСЪЖДАНЕ

Резултатите от настоящото проучване показват, че по принцип препоръките на Резолюцията подходящите разрешени лекарствени продукти да имат приоритет и приготвяните в аптеки лекарства да се приготвят единствено в специални случаи, когато е налице медицинска нужда от това, се следват. Обаче по този въпрос трябва да се направи разграничение между аптеки, които отпускат лекарствените продукти, които са направили за собствените си пациенти и съответно аптеки, които разпространяват продукти, които са направили за други аптеки.

В законодателството на ЕС не се забранява приготвянето в аптека на лекарство, ако на пазара се предлага фармацевтичен еквивалент, но това е ограничено до приготвящите лекарства аптеки, които отпускат направените от тях лекарствени продукти на собствените си пациенти. Обаче въпреки че това не е изрично забранено в законодателството на ЕС, приготвянето на даден лекарствен продукт в аптека принципно не се счита за удачна практика, ако на пазара се предлага фармацевтичен еквивалент.

Проучването показва, че в някои държави, като например Обединеното кралство и Нидерландия, не се разрешава аптеките, които разпространяват своите продукти за други аптеки, да приготвят лекарствени продукти, за които на пазара се предлага фармацевтичен еквивалент с разрешително за търговия.

Резолюцията препоръчва да има подходяща система за осигуряване на качеството за процеса по приготвяне на лекарства. Резултатите от това проучване подкрепят препоръката от Резолюцията, че ДПП са изискваната система за качество за „приготвяни лекарства с висока степен на риск“. В повечето държави респонденти ДПП е изискване за приготвяни лекарства с висока степен на риск, но има и държави, където в случаите на приготвяни лекарства с висока степен на риск се прилага система за качество, съпоставима с Наръчника за PIC/S ДППЛ.

Окуражаващо е, че препоръката от Резолюцията относно досиетата на продукти за приготвяни в

аптеки лекарства за складиране се следва в европейските държави. Има държави, където тази концепция за досиета на продукти вече съществува или се планира въвеждането ѝ, но има и държави, където въвеждането ѝ все още не се предвижда. Бихме искали да подчертаем важноста на досиетата на продуктите, в които се описват качествените свойства на всеки конкретен продукт, както и специфичните за обекта условия за приготвяне. По наше мнение никой продукт, направен съгласно изискването за ДПП, но с досие на продукта с недостатъчно качество, не е в интерес на пациента.

Настоящото проучване показва, че почти не се изпълнява препоръката от Резолюцията. Компетентните регулаторни органи по лекарствата следва да обмислят въвеждането на изискване за получаване на разрешително за търговия, включващо пълно съответствие с ДПП за конкретни приготвяни в аптеки лекарства и в специални случаи. Би било в интерес на пациента да се работи още по изпълнението на тази препоръка.

Що се отнася до темата за разрешителни за аптеки или лицензи за частни фирми, които приготвят лекарства за аптеки, настоящото проучване показва, че са налице големи различия между страните.

Законодателството на ЕС за лекарствените продукти — Директива 2001/83/ЕО и Регламент (ЕО) № 726/2004 — предвиждат множество изключения, посредством които законодателството на ЕС или конкретни разпоредби, например изискването за разрешително за пласмент, не се прилагат. Предвид скорошната съдебна практика на Европейския съд може да се твърди, че от юридическа гледна точка няма или има съвсем малка възможност специализираните в приготвяне на лекарства аптеки да разпространяват своите продукти в други аптеки (4). Считаме, че добре оборудваните аптеки, специализирани в аптечно приготвяне на лекарства, могат да осигурят по-високо ниво на осигуряване на качеството и безопасността и са в интерес на пациентите при стриктното условие, че изпълняват относимите изисквания, като споменатите в Резолюцията. Освен това тези аптеки могат да бъдат от полза за справяне с временни или други дефицити на лекарствени продукти, които понастоящем се случват относително често.

Що се отнася до прозрачността и безопасността на аптечното приготвяне на лекарства, проучването показва, че много държави спазват препоръките на Резолюцията, но все още има възможност за подобрения, в частност относно системата за известяване и националните списъци. По наша преценка, за

националните органи е съществено важно да имат поглед върху дейностите по приготвяне на лекарства, извършвани във всяка аптека, за да изпълняват основаваща се на риска програма за инспектиране, която включва всички фактори, които влияят на ефикасността, поносимостта и безопасността на лекарствения продукт за пациента.

Проучването показва, че фирмите, които приготвят лекарствени продукти на своя отговорност при поискване от страна на аптеки, принципно спазват ДПП, но не такъв е случаят в някои държави с аптеките, които приготвят и разпространяват лекарствени продукти за други аптеки. От гледната точка на пациента, спазването на ДПП следва да бъде задължително, по наше мнение, без оглед на това къде се произвежда продуктът.

Регламентирането на приготвяните в аптеки лекарства понастоящем не е хармонизирано в Европа. Въвеждането на стандарти, установени от Съвета на Европа за осигуряване на качеството и безопасността на лекарствата, приготвяни от приготвящи лекарства аптеки, може да помогне за предотвратяването на сериозни инциденти от вида на настъпилите в региони извън Европа, най-вече в САЩ (7–9).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нормите, установени от Съвета на Европа за осигуряване на качеството и безопасността на лекарствата, приготвяни от аптеки, специализирани в приготвяне на лекарства, са залегнали в Резолюция CM/ResAP(2011).

1. Резолюцията е важен пробив в областта на защитата на безопасността на пациентите и на предотвратяването на разминавания в качеството и безопасността между лекарствените продукти, приготвяни в аптеки и тези, произвеждани в промишлена среда. Тук сме изследвали напредъка при въвеждането на Резолюцията в националното законодателство.

Националните органи трябва да използват цялата налична информация, когато адаптират законодателството си, а Резолюцията относно приготвяните в аптеки лекарства е един от факторите, които трябва да бъдат взети предвид от органите. Адаптирането на законодателството е дългосрочен процес и периодът между приемането на Резолюцията през 2011 г. и провеждането на настоящото проучване вероятно е твърде кратък, за да се оцени крайният ефект. С тази уговорка цялостните резултати от проучването сочат, че сред участващите в него държави принципно има ясен ангажимент за изпълнение на препоръките от Резолюцията.

Какъв е приносът на настоящото изследване?

Какво е вече известно по тази тема?

- Обичайна практика в държавите членки е да се разрешават приготвяни в аптеки лекарства за специалните нужди на пациенти, за които на пазара не се предлага лицензиран лекарствен продукт.

- С оглед на това да се гарантира подходяща безопасност на пациентите в Европа Резолюцията CM/ResAP(2011)1 на Съвета на Европа излага изискванията за осигуряване на качество и безопасност на приготвяните в аптеки лекарствени продукти за употреба от хора. Тя също така предвижда и едно помощно средство, с което да могат да бъдат различавани двете степени на риск за приготвяни лекарства („висока степен на риск” и „ниска степен на риск”).

Какъв е приносът на настоящото изследване?

- Статията дава сведения за хода на изпълнение на Резолюция CM/ResAP(2011)1 в представителна извадка от държави членки на Съвета на Европа.

- Статията подчертава и ролята на Резолюция CM/ResAP(2011)1 за предотвратяване на разминавания между качеството и безопасността на приготвяните в аптеки лекарствени продукти и произведените в промишлена среда такива и за защита на безопасността на пациента в лечебни заведения. Аптеките, специализирани в аптечно приготвяне, могат да осигурят по-високо ниво на осигуряване на качеството и безопасността и са в интерес на пациентите, ако изпълняват относимите изисквания, като например посочените в Резолюцията.

- Резолюцията е на разположение на органите и аптеките, за да се предотвратят сериозни инциденти с приготвяните в аптеки лекарствени продукти.

ЛИТЕРАТУРА

1. Scheepers HPA, Busch G, Hofbauer E, et al. Abridged survey report on quality and safety assurance standards for the preparation of medicinal products in Pharmacies. *Pharmeuropa* 2010;22.
2. “Promoting Standards for the Quality and Safety Assurance of Pharmacy-Prepared Medicinal Products for the Needs of Patients”—Expert Workshop Proceedings (24 September 2009, European Directorate for the Quality of Medicines & Health-Care (EDQM), Council of Europe, in Strasbourg). <http://www.edqm.eu/en/quality-and-safety-standards-1244.html>
3. Council of Europe Committee of Ministers Resolution CM/ResAP(2011)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients. <https://wcd.coe.int/ViewDoc.jsp?id=1734101>
4. Scheepers HPA, Langedijk J, Neerup Handlos V, et al. Legislation on the preparation of medicinal products in European

- pharmacies and the Council of Europe Resolution. *Eur J Hosp Pharm* 2016;0:1–6. doi:10.1136/ejhpharm-2016-001016
5. Scheepers HPA, Neerup Handlos V, Schutjens MH, et al. Inspectorate surveillance of preparing and distributing pharmacies in The Netherlands. *Eur J Hosp Pharm Published Online First*: 21 Jul 2016. doi:10.1136/ejhpharm-2015-000869
 6. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA, London, Regulating Medicines and medical devices, The supply of unlicensed medical products (“specials”), MHRA Guidance Note 14. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/373505/The_supply_of_unlicensed_medical_products_specials.pdf
 7. CDC. Centers for Disease Control and Prevention, Multistate Outbreak. Multistate Outbreak of Fungal Infection Associated with Injection of Methylprednisolone Acetate Solution from a Single Compounding Pharmacy—United States, 2012.
 8. US Food and Drug Administration (FDA). CDC and ADPH investigate outbreak at Alabama hospitals; products recalled. (29 March 2011).—<http://www.fda.gov/Safety/Recalls/ucm249068.htm>
 9. Wolfson H. Investigators piecing together tainted IV puzzle after deaths in Alabama hospitals. *The Birmingham News* (3 April 2011). http://blog.al.com/spotnews/2011/04/investigators_piecing_together.html