

Obeležavanje galenskih i magistralnih lekova – nacionalni i međunarodni propisi i praksa

Gordana Vuleta¹, Marija Dabović², Ljiljana Đekić^{1*}

¹ Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Katedra za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

² Apoteka Čačak, Gradsko šetalište 6, 32000 Čačak, Srbija

Kratak sadržaj

Izrada galenskih i magistralnih lekova, kao jednog vida farmaceutske delatnosti, delimično je regulisana zakonskim/podzakonskim propisima i odgovarajućim standardima. U Republici Srbiji izrada i promet galenskih lekova odvija se u skladu sa *Zakonom o zdravstvenoj zaštiti* (Sl. glas. RS 107/2005, 72/2009, 88/2010, 99/2010 i 57/2011), *Zakonom o lekovima i medicinskim sredstvima Republike Srbije* (Sl. glas. RS 30/20120 i 107/2012) i pravilnicima koji su usvojeni u skladu sa ovim propisima, dok se pitanje izrade magistralnih lekova tek spominje samo u nekim članovima zakona.

Obeležavanje galenskih lekova u Srbiji je regulisano odgovarajućim pravilnicima, što nije slučaj sa obeležavanjem magistralnih lekova. U SAD je obeležavanje magistralnih lekova definisano u određenim poglavljima/monografijama USP, državnih/saveznih zakona, vodiča za dobru praksu u izradi magistralnih lekova, a na sličan način je regulisano i u zemljama EU – zakonskim propisima, dodacima farmakopeja, odgovarajućim vodičima, kao i *Rezolucijom CM/ResAP(2011)1*.

Obeležavanje lekova je suštinsko za bezbednost pacijenta. Signatura na leku omogućava njegovu identifikaciju i ukazuje pacijentu na koji način da taj lek koristi i koliki je njegov rok upotrebe. Pravilno obeležavanje magistralnih lekova je naročito važno za prihvatanje preparata od strane pacijenta i može imati značajan uticaj na njihovu bezbednu primenu i adherencu. Predlog za obeležavanje magistralnih lekova treba da potekne iz Farmaceutske komore Srbije i bude upućen Republičkoj stručnoj komisiji za farmaciju koja bi ga razmotrila i prosledila Ministarstvu zdravlja Republike Srbije.

Ključne reči: magistralni lekovi, galenski lekovi/preparati, obeležavanje lekova, propisi

1. Uvod

Za zdravstveni sistem svake zemlje je od velikog značaja da se izradom magistralnih ili galenskih lekova/preparata reši problem nestašica, kada je to moguće, obezbede potrebni lekovi za bolesnike, koji se iz različitih razloga ne mogu proizvoditi u farmaceutskoj industriji ili zadovolje specifične individualne potrebe pacijenata koje ne mogu biti podmirene upotrebom „registrovanih” lekova koji su dostupni na tržištu (1, 2). Izrada magistralnih i galenskih lekova predstavlja važan segment farmaceutske zdravstvene delatnosti u mnogim zemljama (3 - 5). Uporedo sa porastom značaja izrade magistralnih i galenskih lekova rasla je i potreba za sistemskim uređivanjem ovog vida farmaceutske delatnosti kroz zakonske i podzakonske propise, kao i za razvojem i harmonizacijom odgovarajućih standarda koji se odnose na obezbeđenje njihovog kvaliteta i bezbednosti. Prilikom izrade ovakvih lekova farmaceut je dužan da posebnu pažnju posveti aspektu njihovog obeležavanja. U radu je dat pregled zakonskih i podzakonskih odredbi i podataka iz stručne literature koji se odnose na obeležavanje galenskih i magistralnih lekova u Republici Srbiji, zemljama u okruženju, Evropskoj uniji (EU) i Sjedinjenim Američkim Državama (SAD).

2. Obeležavanje galenskih lekova

Prema Zakonu o lekovima i medicinskim sredstvima Republike Srbije (6), galenski lek je lek izrađen na osnovu važećih farmakopeja ili magistralnih formula u galenskoj laboratoriji apoteke, u malim serijama (najviše do 300 gotovih pojedinačnih pakovanja po seriji) i namenjen je za pacijente apoteke, odnosno druge zdravstvene ustanove, odnosno za drugi oblik zdravstvene službe kada ne postoji ili nije dostupan lek za koji je izdata dozvola za lek.

Pravilnikom o galenskim lekovima koji se upotrebljavaju u humanoj medicini (7) propisan je spisak od 418 galenskih lekova koji se izrađuju u skladu sa monografijama Magistralnih formula 2008 (MF 2008), Formula magistrales et reagentia 1979 (FM 1979), Pharmacopoea Jugoslavica editio quarta (Ph. Jug. IV), Deutscher Arzneimittel Codex (DAC) i Pharmacopoea Helvetica editio VI (Ph. Helv. VI) (8).

Uslovi u pogledu prostora, opreme, kadra, kao i drugi uslovi za izradu galenskih lekova i Dobra praksa u izradi galenskih lekova propisani su *Pravilnikom o uslovima za izradu galenskih lekova* (9).

Obeležavanje galenskih lekova u **Republici Srbiji** je zakonski regulisano. U Pravilniku o sadržaju i načinu obeležavanja spoljnog i unutrašnjeg pakovanja leka, dodatnom obeležavanju, kao i sadržaju uputstva za lek (10) nalaze se detaljni zahtevi za obeležavanje spoljnog i unutrašnjeg pakovanja leka i sadržaju uputstva za lek. Zahtevi za obeležavanje galenskih lekova, shodno ovom pravilniku, istovetni su zahtevima za obeležavanje registrovanih lekova, osim što se kod galenskih lekova ne navode: naziv i

adresa nosioca dozvole za lek, broj i datum izdavanja dozvole za lek, anatomsko-terapijska-hemijska klasifikacija (ATC) i EAN kod.

Zemlje regiona su takođe regulisale obeležavanje ove vrste lekova odgovarajućim pravilnicima. U **Sloveniji** se primenjuju odredbe *Pravilnika o obeležavanju magistralnih lekova i obeležavanju i uputstvu za upotrebu galenskih lekova* (11) za:

1. obeležavanje spoljnjeg pakovanja, odnosno unutrašnjeg ukoliko lek nema spoljnje pakovanje, koje obuhvata:
 - ime i farmaceutski oblik galenskog leka,
 - naznaku „galenski lek”,
 - sadržaj leka izražen u jedinicama mase, zapremine ili doziranja,
 - kvantitativni sastav aktivnih supstanci i kvalitativni sastav pomoćnih supstanci,
 - područje primene,
 - način primene i doziranje,
 - upozorenje „Čuvati van domašaja dece” i, ukoliko je potrebno, ostala upozorenja,
 - serijski broj,
 - rok upotrebe,
 - naziv i adresu galenske laboratorije,
 - način izdavanja,
 - posebne mere opreza pri odlaganju neiskorišćenog leka,
 - za lekove koji ispunjavaju definiciju tradicionalnih biljnih lekova navodi se da je to tradicionalni biljni lek čije je područje primene zasnovano na dugogodišnjem iskustvu, a da korisnik treba da se javi svom lekaru ili farmaceutu ukoliko ne dođe do poboljšanja znakova bolesti ili se jave neželjeni efekti koji nisu navedeni u uputstvu za lek,
 - ako je uz lek priloženo uputstvo, istaći upozorenje „Pre primene leka pročitati uputstvo za lek”;
2. obeležavanje unutrašnjeg pakovanja leka (koji ima i spoljnje pakovanje), pri čemu se navodi:
 - naziv galenskog leka,
 - naziv galenske laboratorije,
 - rok upotrebe,
 - serijski broj,
 - sadržaj leka izražen u jedinicama mase, zapremine ili doziranja.

Osim toga, galenski lekovi moraju imati uputstvo za lek u kome se navode: osnovni podaci o leku, terapijske indikacije, podaci koji se moraju pročitati pre upotrebe leka, podaci koji su neophodni za pravilnu upotrebu leka, podaci o neželjenim reakcijama na lek, ostali podaci (12).

U Hrvatskoj, na snazi su Pravilnik o mjerilima za razvrstavanje lijekova te o propisivanju i izdavanju lijekova na recept (13) i Formulae Magistrales Croaticae (14) u kojima se navode sledeći zahtevi za obeležavanje galenskih lekova:

- naziv i adresa apoteke u kojoj je izrađen galenski lek,
- naziv ili sadržaj galenskog leka,
- propis kojem odgovara galenski lek,
- način upotrebe,
- količina galenskog leka,
- broj pod kojim je lek upisan u Laboratorijski dnevnik/kontrolni broj,
- datum izrade i rok upotrebe,
- paraf osobe koja je izradila galenski lek,
- način čuvanja galenskog leka.

Sličan je i način obeležavanja galenskih lekova u **Republici Srpskoj** koji je regulisan *Pravilnikom o izmenama i dopunama pravilnika o smjernicama dobre proizvođačke prakse u izradi galenskih preparata* (15). Signatura treba da bude na vidnom mestu i sadrži:

- naziv galenske laboratorije,
- naziv preparata,
- doziranje,
- sastav preparata i sadržaj aktivne supstance u preparatu,
- oznaku količine galenskog preparata,
- broj serije,
- datum izrade i rok upotrebe,
- potpis lica odgovornog za izradu galenskog leka.

Takođe, navodi se da signiranje galenskih lekova treba vršiti odmah nakon punjenja i zatvaranja, kako bi se izbegle greške.

U važećem dodatku Nemačke farmakopeje – **DAC/NRF 2013** (16), kao i prethodnim izdanjima (DAC/NRF 2007), nalaze se brojni korisni podaci i monografije za galenske preparate u različitim farmaceutskim oblicima za različite puteve primene. U monografiji svakog farmaceutskog preparata oficinalnog prema DAC/NRF 2013, navodi se način njegovog obeležavanja, koji je jedinstven za dati preparat. Na signaturi mogu da se navode:

- naziv preparata i odgovarajući broj NRF monografije,
- informacije koje zahteva *Uredba o radu apoteke* (17) (odjeljak 14 ove uredbe - §14 ApBetrO se odnosi na obeležavanje lekova i sadrži zahteve u pogledu navođenja: naziva i adrese apoteke; naziva preparata, njegove jačine i količine; uputstva za upotrebu leka; sastava preparata; datuma izrade; roka upotrebe (dan, mesec i godina) i ako je potrebno, roka upotrebe nakon otvaranja preparata; informacije o posebnim uslovima čuvanja ili načinu odlaganja neupotrebljenog leka, kada je to potrebno; ime pacijenta),
- ukoliko je preparat konzervisan – ime dodatog konzervansa,
- ukoliko je preparat stabilisan – ime dodatog sredstva za stabilizaciju,
- različite napomene, npr. „Pre upotrebe promućkati”, „Paziti da preparat ne dođe u kontakt sa oštećenom kožom, sluzokožom ili očima”.

Na simpozijumu „Evropska saradnja i sinergija u standardima kvaliteta izvan Evropske farmakopeje”, održanom 2007. godine u Strazburu, pod okriljem Evropskog direktorata za kvalitet lekova i zdravstvenu zaštitu (European Directorate for Quality of Medicines & Healthcare, EDQM) pokrenuta je inicijativa za razvoj i harmonizaciju standarda za obezbeđenje kvaliteta i bezbednosti lekova koji se izrađuju u evropskim apotekama. Na skupu su izneta iskustva o izradi lekova u Velikoj Britaniji, Italiji, Belgiji, Nemačkoj i Francuskoj. EDQM je 2009. godine organizovao stručnu radionicu na temu „Promovisanje standarda za obezbeđenje kvaliteta i bezbednosti lekova koji se izrađuju u apotekama za potrebe pacijenata”, na kojoj je zaključeno da je neophodno definisati standarde za ovu grupu lekova u cilju poboljšanja njihovog kvaliteta, terapijske efikasnosti i bezbednosti (18). Na osnovu zaključaka sa pomenutih stručnih skupova pripremljena je **Rezolucija CM/ResAP(2011)1 o zahtevima za obezbeđenje kvaliteta i bezbednosti lekova izrađenih u apotekama za specijalne potrebe pacijenata** (*Resolution CM/ResAP(2011)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients*) (4) i usvojena od strane Komiteta ministara Saveta Evrope na 1103. zasedanju održanom 19. januara 2011. godine. Komitet ministara je sačinjen od članova zemalja potpisnica Konvencije o izradi Evropske farmakopeje, a Srbija je potpisnica pomenute konvencije. U Rezoluciji se podvlači primena, gde je to moguće, međunarodnih standarda, kao što su standardi razvijeni od strane Svetske zdravstvene organizacije (SZO), i PIC/S *Smernica Dobre prakse u izradi lekova u zdravstvenim ustanovama* (PIC/S PE 010-3) (19), pri čemu se ističe da:

- izrada lekova nije usaglašena širom Evrope i da to spada pod nadležnost država potpisnica Konvencije o elaboraciji Evropske farmakopeje;
- lekovi koji se izrađuju u apoteci moraju ispunjavati zahteve za bezbednost pacijenata i postizanje terapijskog cilja, kao i posebne zahteve koji se odnose

na kvalitet, bezbednost i efikasnost, a da im nije potrebna dozvola za stavljanje leka u promet;

- u cilju izbegavanja razlika u kvalitetu i bezbednosti farmaceutskih preparata izrađenih u apotekama i onih proizvedenih u industriji, preporučuje se da vlade država potpisnica Konvencije o izradi Evropske farmakopeje, prilagode svoje propise principima postavljenim ovom rezolucijom u pogledu: efikasnosti magistralnih preparata i odgovornosti zdravstvenih radnika; postupka izrade; dokumentacije o izrađenom leku; registracije; **obeležavanja**; usklađenosti sa farmakopejskim zahtevima; rekonstitucije lekova u zdravstvenim ustanovama; akreditacije apoteka; transparentnosti i bezbednosti; racionalne upotrebe; nadzora; komunikacije i informisanja pacijenata; distribucije farmaceutskih preparata.

Osim magistralnih lekova, koji se prema ovoj Rezoluciji nazivaju preparati izrađeni *ex tempore*, navode se i *stock preparations* koji bi odgovarali galenskim lekovima (4). Prema ovom dokumentu, pravilno obeležavanje lekova izrađenih u apotekama i bolničkim apotekama (galenskih i magistralnih lekova) je od suštinskog značaja za bezbednost pacijenta i podrazumeva navođenje:

- naziva, adrese i telefonskog broja apoteke koja izdaje lek;
- naziva i adrese apoteke u kojoj je izrađen lek;
- imena preparata, ako je primenljivo;
- potpunog kvalitativnog sastava i količine aktivnih supstanci;
- serijskog broja, ako je primenljivo;
- datuma isteka roka upotrebe i informacija o ograničenjima upotrebe;
- specijalnih uslova čuvanja i predostrožnosti pri rukovanju;
- uputstva za upotrebu, upozorenja i predostrožnosti;
- puta primene.

3. Obeležavanje magistralnih lekova

Magistralni lekovi se definišu kao lekovi izrađeni u apoteci po receptu (formuli) za određenog pacijenta, odnosno korisnika (2).

3.1. Obeležavanje magistralnih lekova u Srbiji

Obeležavanje magistralnih lekova (izgled i sadržaj signature) u **Srbiji** nije propisano zakonom/pravilnicima iz oblasti lekova. Nasuprot praksi u drugim zemljama, u apotekarskoj praksi Srbije još uvek se koristi stari način obeležavanja/signiranja magistralnih lekova koji podrazumeva upotrebu signatura crvene boje kod preparata za spoljašnju upotrebu i signatura bele boje na preparatima za oralnu upotrebu. Obično je na signaturi odštampan naziv i adresa apoteke, a farmaceut navodi način upotrebe,

datum izrade i svoje inicijale. Osim navedenog, na signaturi se mogu navesti i druge informacije značajne za pacijenta (npr. „Pre upotrebe promućkati”, rok upotrebe preparata, naziv upotrebljenog konzervansa, uslovi čuvanja). Generalno, u praksi, na signaturama se navodi jako malo informacija, uglavnom nedovoljno za pacijenta i neusaglašeno sa međunarodnim stručnim propisima (20, 21).

Dobra apotekarska praksa (DAP), dokument koji je pripremila radna grupa u Farmaceutskoj komori Srbije, a koji za sada nije odobrilo Ministarstvo zdravlja Srbije, navodi da je izrada magistralnih lekova jedna od osnovnih aktivnosti farmaceuta u okviru uloge 1 (Izrada, nabavka, skladištenje, čuvanje, distribucija, administriranje, izdavanje lekova i medicinskih sredstava, odlaganje farmaceutskog otpada, vođenje evidencija u vezi sa izdavanjem lekova i medicinskih sredstava) (22). Odeljak X ovog dokumenta odnosi se na standarde za izradu i izdavanje magistralnih lekova u okviru kog se nalaze i preporuke za obeležavanje ove grupe lekova. Signiranje preparata treba da bude na srpskom jeziku u skladu sa važećim zakonskim propisima iz ove oblasti. Kod lekova namenjenih za spoljašnju upotrebu mora postojati naznaka „Za spoljašnju upotrebu”. Obavezno je na signaturi čitko napisati:

- kratko uputstvo za upotrebu leka;
- datum izrade;
- potpis farmaceuta koji je izradio lek;
- rok upotrebe (ukoliko je definisan u stručnim propisima);
- broj pod kojim je recept zaveden u evidenciji izrađenih magistralnih lekova (obezbeđivanje sledljivosti magistralnog leka);
- način čuvanja leka (kada postoje posebni zahtevi za čuvanje leka).

Ukoliko je potrebno, treba obezbediti pomoćnu signaturu koja daje dodatna uputstva ili upozorenja.

U bolničkoj apoteci signiranje magistralnih lekova je na latinskom jeziku i bez uputstva, jer izrađeni lek ne ide u ruke pacijentu već zdravstvenom radniku. Ako je potrebno dati detaljnije uputstvo pacijentu o upotrebi leka. Dužnost farmaceuta je da to uputstvo napiše na posebnom papiru i overi pečatom i potpisom. Tokom izdavanja magistralnog leka, pacijentu se skreće pažnja na način i dužinu korišćenja leka, način čuvanja, rok upotrebe (neotvorenog) leka i rok upotrebe leka od otvaranja (posebno važno kod lekova izrađenih pod aseptičnim uslovima), što bi trebalo da bude napisano i na signaturi leka (21). Ovaj dokument bi krajem 2014. godine morao biti detaljno pregledan i po potrebi izmenjen, s obzirom da je pisan pre nekoliko godina, a u međuvremenu je došlo do određenih izmena i dopuna zakonskih i stručnih propisa u Srbiji i zemljama EU (8).

Signatura magistralnog leka treba da pruži informacije o:

- sadržaju kontejnera (unutrašnjeg pakovanja/ ambalaže);
- načinu primene preparata;
- načinu čuvanja preparata i koliki je/do kog datuma je rok upotrebe neotvorenog i otvorenog leka (rok upotrebe posle prve upotrebe);
- merama opreza i upozorenjima kojih pacijenti treba da budu svesni;
- apoteci u kojoj je izrađen lek i gde pacijent može da se obrati za bilo koje informacije o leku.

Osim toga, signatura mora biti postavljena na odgovarajućem mestu na ambalaži magistralnog leka i mora sadržavati jasne, tačne i precizne informacije, napisane da ih pacijent lako razume.

S obzirom na značaj pravilnog obeležavanja magistralnih lekova koje je naročito važno za prihvatanje preparata od strane pacijenta, pri čemu signatura predstavlja trajni podsetnik na ključne činjenice koje pacijent treba da zna, trebalo bi što pre preduzeti odgovarajuće mere za uređivanje ovog dela farmaceutske prakse u Srbiji.

3.2. Obeležavanje magistralnih lekova u različitim zemljama

U Republici Hrvatskoj i Republici Sloveniji obeležavanje magistralnih lekova je regulisano, a zahtevi odgovarajućih pravilnika (11-14) su dosta slični i odnose se na navođenje:

- imena i adrese apoteke u kojoj je izrađen magistralni lek,
- imena pacijenta,
- naziva ili sastava magistralnog leka,
- farmaceutskog oblika i količine magistralnog leka,
- načina upotrebe,
- upozorenja „Čuvati van domašaja dece” i drugih upozorenja, kao što su: „Otrov!”, „Sterilno”, „Pre upotrebe promućkati”, „Čuvati na hladnom mestu”,
- broja pod kojim je lek upisan u Laboratorijski dnevnik/ evidencioni broj,
- datuma izrade,
- roka upotrebe,
- potpisa farmaceuta koji je izradio magistralni lek.

U Hrvatskoj se koriste signature bele (preparati za oralnu upotrebu) i crvene boje (preparati za spoljašnju primenu), a u Sloveniji: bele signature sa crvenim okvirom (crna slova) – za preparate koji se primenjuju na koži i sluzokoži; bele signature (crna slova) – za sve ostale preparate; crne signature (bela slova) – za otrove i fluorescentno zelene signature (crna slova) – za sva ostala upozorenja (11, 13).

U zemljama EU kao i u SAD, zahtevi za obeležavanje magistralnih lekova se nalaze u odgovarajućim zakonskim i stručnim propisima.

Tema V kongresa Italijanskog društva farmaceuta koji izrađuju magistralne lekove, održanog u aprilu 2014. godine u Rimu, bila je **Dokument o stavu** (*Position paper*) o proceni rizika magistralnih lekova. Ovaj dokument daje konkretna uputstva za farmaceute prilikom odlučivanja kada je magistralni lek indikovani za određenog pacijenta i kako sprovesti tu odluku. Takođe, dokument ističe neophodnost evoluiranja u pogledu izrade magistralnih lekova i uloge farmaceuta koji ih izrađuju, u skladu sa odgovarajućim smernicama evropskog zakonodavstva. Opšte je mišljenje da postoje situacije u kojima se ne može bez magistralnog leka, gde pacijent dobija posebno prilagođen lek. Ključni činioci koji dovode do odluke da li izraditi određeni magistralni lek ili ne su procena dodatne vrednosti (magistralnog leka u odnosu na gotove lekove) i procena potencijalnih rizika (koji pre svega zavise od farmaceutskog oblika i složenosti postupka izrade) (23). *Dokument o stavu* farmaceutu daje empirijski zasnovan model koji mu pomaže u donošenju odluke i pruža mu vodič u odabiru standarda dobre prakse u izradi lekova. Sadrži tzv. „stablo odlučivanja” i kompjutersku matricu pomoću kojih se postiže visoka ujednačenost, ponovljivost, sigurnost, ali i eventualna zaštita samog farmaceuta (23).

U sedmom dodatku **Evropske farmakopeje 7.0 (Ph. Eur. 7.7)** (24) koji je stupio na snagu 2013. godine, nalazi se monografija *Farmaceutski preparati* koji se definišu kao lekovi koji sadrže aktivne supstance, mogu da sadrže pomoćne supstance (ekscipijense), u farmaceutskom obliku koji je pogodan za primenu, kada je neophodno, nakon rekonstitucije, i u pogodnom i na odgovarajući način obeleženom pakovanju. Razlikuju se dve grupe farmaceutskih preparata: farmaceutski preparati za koje se izdaje dozvola od strane kompetentnog regulatornog tela i farmaceutski preparati za koje se ne izdaje dozvola i izrađuju se zbog specifičnih potreba pacijenata, u skladu sa odgovarajućim propisima (3, 23). Farmaceutski preparati za koje se ne izdaje dozvola dele se u dve kategorije:

- farmaceutski preparati koji se izrađuju za pacijenta ili grupu pacijenata i izdaju se neposredno nakon izrade (*extemporaneous preparations*) – što odgovara kategoriji magistralnih preparata;
- farmaceutski preparati koji se izrađuju unapred i čuvaju dok ne stigne zahtev za njihovo izdavanje (*stock preparations*) - odgovarali bi galenskim lekovima.

U Ph. Eur. 7.0 u monografijama za određene farmaceutske oblike nalaze se zahtevi za njihovo obeležavanje, dati u Tabeli I (25).

Tabela I Zahtevi za obeležavanje određenih farmaceutskih oblika koje propisuje Ph. Eur. 7.0 (25)

Table I Drug labelling requirements in accordance with Ph. Eur. 7.0 (25)

Farmaceutski preparat/farmaceutski oblik	Na signaturi se navodi:
Kapsule	- konzervans, ukoliko je prisutan
Preparati za uši	- naziv upotrebljenog konzervansa - kod preparata koji ispunjava zahteve za sterilnost, obeležava se da je sterilan - kod višedoznih preparata, rok upotrebe posle otvaranja; ako nije drugačije propisano i odobreno, ovaj period ne sme da bude duži od 4 nedelje
Preparati za oči	- naziv dodatog konzervansa
Kapi za oči	- kod višedoznih preparata, rok upotrebe posle otvaranja; ako nije drugačije propisano i odobreno, ovaj period ne sme da bude duži od 4 nedelje
Losioni za oči	- kod jednodoznih preparata, da sadržaj može da bude upotrebljen samo jedanput - kod višedoznih preparata, rok upotrebe posle otvaranja; ako nije drugačije propisano i odobreno, ovaj period ne sme da bude duži od 4 nedelje
Polučvrsti preparati za oči (masti, kremovi, gelovi)	- kod višedoznih preparata, rok upotrebe posle otvaranja; ako nije drugačije propisano i odobreno, ovaj period ne sme da bude duži od 4 nedelje
Oftalmološki inserti	- ukupna količina lekovite supstance po jednom insertu - količina lekovite supstance koja se oslobađa u jedinici vremena
Lekovite pene	- kod preparata koji ispunjava zahteve za sterilnost, mora da se naglasi da je sterilan
Tečni preparati za primenu na koži (rastvori, suspenzije, emulzije za primenu na koži)	- nazivi svih upotrebljenih konzervanasa - kod preparata koji su izrađeni kao sterilni, mora se naglasiti da je preparat sterilan
Tečni preparati za oralnu upotrebu (rastvori, suspenzije za oralnu upotrebu, sirupi i dr.)	- naziv dodatog konzervansa
Praškovi i granule za rastvorenje i suspenzije za oralnu upotrebu	- način izrade (rekonstituisanje) do rastvora ili suspenzije (vrsta i zapremina rastvarača/vehikuluma potrebnog za rekonstituciju) - uslovi čuvanja i rok upotrebe rekonstituisanog rastvora ili suspenzije
Kapi za oralnu upotrebu	- broj kapi po mililitru ili gramu preparata
Sirupi	- naziv i koncentracija poliola ili zaslađivača

Farmaceutski preparat/farmaceutski oblik	Na signaturi se navodi:
Preparati za nos	<ul style="list-style-type: none"> - naziv upotrebljenog konzervansa - kod preparata koji ispunjava zahteve za sterilnost obeležava se da je sterilan
Preparati za oralnu sluzokožu	<ul style="list-style-type: none"> - naziv dodatog konzervansa
Parenteralni preparati	<ul style="list-style-type: none"> - naziv i koncentracija upotrebljenog konzervansa - koristiti rastvor zajedno sa završnim filterom, gde je primenljivo - kod preparata koji ispunjava zahteve za apirogenost, obeležava se da je apirogen
Praškovi za injekcije ili infuzije	<ul style="list-style-type: none"> - način izrade injekcija ili infuzija
Transdermalni flasteri	<ul style="list-style-type: none"> - ukupna količina lekovite supstance (i) po jednom flasteru - količina lekovite supstance koja se oslobodi po jedinici vremena - površina sa koje se vrši oslobađanje lekovite supstance
Praškovi za spoljašnju upotrebu	<ul style="list-style-type: none"> - preparat je za spoljašnju upotrebu - kada je potrebno, obeleži se da je preparat sterilan
Preparati za inhalaciju	<ul style="list-style-type: none"> - broj aktiviranja uređaja u cilju obezbeđenja preporučene doze - naziv dodatog konzervansa
Preparati za irigaciju	<ul style="list-style-type: none"> - da preparat nije namenjen za injiciranje - da se preparat primenjuje samo jednom i da neutrošena količina mora da se baci
Farmaceutski preparati pakovani pod pritiskom	<ul style="list-style-type: none"> - način upotrebe - mere opreza pri rukovanju i čuvanju - količina lekovite supstance po jedinici raspršene doze (kod aerosola sa dozatorom)
Rektalni preparati	<ul style="list-style-type: none"> - naziv upotrebljenog konzervansa
Praškovi i tablete za rastvore i suspenzije za rektalnu upotrebu	<ul style="list-style-type: none"> - način pripreme rektalnog rastvora ili suspenzije - uslovi čuvanja i rok upotrebe rekonstituisanog rastvora ili suspenzije
Polučvrsti preparati za primenu na koži	<ul style="list-style-type: none"> - naziv svake pomoćne supstance - kod preparata koji su izrađeni kao sterilni, mora se naglasiti da je preparat sterilan
Štapići	<ul style="list-style-type: none"> - količina lekovite supstance(i) po jednom štapiću - za uretralne štapiće i štapiće koji se unose u rane, mora se naglasiti da je preparat sterilan
Lekoviti tamponi	<ul style="list-style-type: none"> - količina lekovite supstance(i) po jednom tamponu
Tablete za rastvore i suspenzije za vaginalnu primenu	<ul style="list-style-type: none"> - način pripreme rastvora ili suspenzije - uslovi čuvanja i rok upotrebe rekonstituisanog rastvora ili suspenzije

Američka farmakopeja (USP34/NRF29) (5) propisuje sledeći način obeležavanja magistralnih lekova:

- spisak svih komponenata leka ili ime preparata i referencu (zvanično ili opšteprihvaćeno ime - ne mogu se koristiti zaštićena imena gotovih lekova),
- farmaceutski oblik,
- jačinu preparata/sadržaj aktivne supstance,
- datum izrade,
- ime i adresu apoteke u kojoj je izrađen lek,
- pomoćne supstance,
- serijski ili lot broj,
- datum isteka roka upotrebe,
- nije dozvoljeno navođenje da je magistralni lek terapijski ekvivalentan gotovom leku,
- signatura treba da obaveštava da se radi o magistralnom leku.

Vodiči za dobru praksu u izradi lekova (1, 26) navode da obeležavanje magistralnih lekova treba obaviti u skladu sa državnim/nacionalnim propisima i daju dodatne preporuke u vezi sa signiranjem ove vrste lekova. Signaturu treba pripremiti pre započinjanja same izrade, čime se smanjuje verovatnoća zamene i/ili izdavanja pogrešnog leka pacijentu. Podaci na signaturi treba da budu tačni i precizni i da jasno informišu pacijenta o primeni preparata. U stručnoj literaturi se nalaze i preporuke za:

1. izgled signature, uz naglašavanje značaja ispravnog položaja, čistoće i dobre pričvršćenosti signature na unutrašnjem pakovanju/primarnoj ambalaži;
2. informacije koje se nalaze na signaturi, tako da one treba da budu čitke, kratke, odgovarajuće, razumljive, napisane na jednostavan način i uz korišćenje nedvosmislenih termina, tačne, sa dovoljnim brojem podataka (1, 27).

Preporuke za signiranje magistralnih lekova u stručnoj literaturi su brojne i veoma detaljne (1, 26, 28) i obično ukazuju da na signaturi treba da se navede:

- ime i adresa pacijenta – poželjno je puno ime i prezime, ne inicijali i ukoliko je moguće status pacijenta (npr. gospođica, gospođa, gospodin) radi lakšeg razlikovanja članova porodice;
- ime lekara koji je propisao lek;
- naziv, adresa i broj telefona apoteke u kojoj je izrađen preparat;
- ukoliko se radi o oficinalnom preparatu, na signaturi treba navesti njegov naziv i propis u kojem se on nalazi, a u slučaju neoficinalnog preparata navodi se kompletan kvantitativni sastav (neohodno je napisati kompletan recept na osnovu koga je lek izrađen);
- farmaceutski oblik, jačina gde je to primereno i količina izdatog preparata;

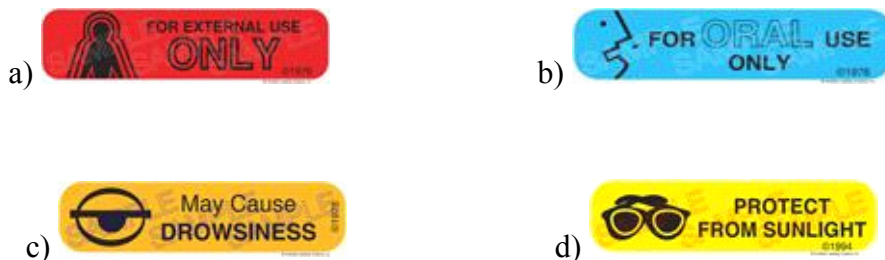
- kada je za izradu preparata korišćen registrovani lek sa tržišta, na signaturi se navodi njegovo generičko, a ne zaštićeno ime;
- kvalitativni sastav pomoćnih supstanci koje imaju potvrđeno dejstvo ili svih pomoćnih supstanci;
- datum izrade;
- uslovi čuvanja;
- datum isteka roka upotrebe leka (navođenje meseca i godine nakon kojih preparat ne treba upotrebljavati). Preporuka je da se rok upotrebe izrazi kao „Ne upotrebljavati posle 31.1.2014.” umesto: „Važi do 01/2014”, da se pacijenti ne bi doveli u zabunu;
- različita farmaceutska ili farmakološka upozorenja izražena kao potvrdna rečenica npr. kod supozitorija bolje je koristiti „Samo za rektalnu primenu” nego „Ne gutati” ili „Čuvati na temperaturi do 25 °C” umesto „Ne čuvati iznad 25 °C”;
- upozorenje „Čuvati van domašaja dece”;
- izjavu/obaveštenje koje će da ukaže pacijentu da se radi o magistralnom leku;
- preporuke za uputstva za upotrebu leka koje se navode na signaturama, i to: treba upotrebljavati imperativ; naznačiti farmaceutski oblik koji se primenjuje npr. „Uzmite po jednu **tabletu** svaki dan” umesto „Uzmite jednu svakog dana”; koristiti reči umesto brojeva npr. „Uzmite po **jednu** tabletu svaki dan” umesto „Uzmite po 1 tabletu svaki dan”; mada postoje i suprotne preporuke, koristiti brojeve umesto reči zbog pacijenata slabije pismenosti; koristiti precizne termine npr. „...**ujutru i uveče**” umesto „...dva puta dnevno”; izraziti količine koje treba da se primene u jedinicama bliskim pacijentu i za koje verovatno ima odgovarajuće merne posude npr. „Uzmite **dve kafene kašičice** na svakih šest sati” umesto „Uzmite 10 ml...”; u nekim slučajevima može biti teško primeniti tačnu zapreminu (npr. 2 ml) i tada farmaceut treba da obezbedi pravilno kalibrisanu mernu posudu uz lek; navesti put primene ukoliko lek nije namenjen za oralnu upotrebu npr. „Stavite po jednu vagitoriju **vaginalno** svako veče pred spavanje”; ne koristiti skraćenice npr. „Uzmite **dve kapsule** dva puta dnevno”, a ne „Uzmite dve caps dva puta dnevno”; ne koristiti izraz „Uzmite” na preparatima koji nisu namenjeni za oralni put primene; koristiti „Dajte” u uputstvu za doziranje preparata za decu, kod kojih se očekuje da će im lek davati odrasle osobe.

Farmaceut mora uvek biti spreman da pacijentu da usmeno objašnjenje o informacijama koje se nalaze na signaturi. Ne preporučuje se upotreba specijalnih kovanica ili skraćenica u cilju olakšavanja obeležavanja preparata. Takva imena mogu napraviti probleme hitnim službama u slučaju predoziranja i trovanja, ili zdravstvenim radnicima koji prilikom lečenja treba da znaju šta pacijent koristi (26).

Preporučuje se određivanje kritičnih informacija na signaturi i njihovo isticanje odgovarajućim fontom i veličinom slova, intezitetom boje, povećanjem razmaka između redova i dr. Kritične informacije su: ime pacijenta, uputstvo za upotrebu, ime leka i njegova jačina, rok upotrebe leka (28).

Ponekad je neophodna upotreba pomoćnih signatura koje naglašavaju važne aspekte leka i obezbeđuju informacije u vezi sa pravilnom i bezbednom primenom, rukovanjem, upotrebom ili čuvanjem preparata i potencijalnim neželjenim efektima. Pomoćne signaturu su dostupne u različitim bojama koje ih ističu, sa lako prepoznatljivim grafičkim simbolima, jasnim i sažetim podacima, ali treba voditi računa da budu dopuna glavnim signaturama. Postavljaju se na upadljivo mesto na pakovanju leka. Broj upotrebljenih pomoćnih signatura treba da bude minimalan da se pacijenti ne bi dovodili u zabunu nepotrebnim i nebitnim informacijama (28).

U stručnoj literaturi se nalaze preporuke za primenu pomoćnih signatura, npr. „Pre upotrebe promućkati” se stavlja kod preparata tipa suspenzija i emulzija, „Samo za spoljašnju upotrebu” kod masti, kremova, gelova, pasta i kapi za uši; kod praškova za primenu na koži mogu se stavljati pomoćne signaturu „Samo za spoljašnju upotrebu”, „Ne nanositi na otvorene rane”, „Čuvati na suvom mestu”. Farmaceuti treba da koriste svoja profesionalna znanja prilikom odlučivanja koje pomoćne signaturu treba primeniti na različite farmaceutske oblike (1). Na Slici 1 prikazani su primeri pomoćnih signatura koje sadrže odgovarajuće grafičke simbole.



Slika 1. Primeri pomoćnih signatura koje se mogu koristiti pri obeležavanju magistralnih lekova: a) Samo za spoljašnju upotrebu b) Samo za unutrašnju primenu c) Može izazvati pospanost d) Čuvati zaštićeno od svetlosti (29).

Figure 1. Examples of additional signatures that can be used in labelling of extemporaneous drugs: a) For external use only b) For oral use only c) May cause drowsiness d) Protect from sunlight (29).

4. Zaključak

Obeležavanje galenskih lekova u Srbiji, kao i u zemljama regiona, zakonski je regulisano. Poređenjem zahteva koji se nalaze u *Pravilniku o sadržaju i načinu obeležavanja spoljnog i unutrašnjeg pakovanja leka, dodatnom obeležavanju, kao i sadržaju uputstva za lek* u Republici Srbiji sa zahtevima odgovarajućih pravilnika u Sloveniji, Hrvatskoj, Republici Srpskoj, zahtevima o obeležavanju koje navodi DAC/NRF 2013, kao i preporukama Rezolucije CMResAP(2011)1, može se zaključiti da su zahtevi za obeležavanje galenskih lekova u našoj zemlji na visokom nivou - zahteva se navođenje podataka kao i kod registrovanih lekova, sem naziva i adrese nosioca dozvole za lek, broja i datuma izdavanja dozvole za lek, ATC klasifikacije i EAN koda. Ovakav zahtevan način obeležavanja ove grupe lekova je dodatna, otežavajuća okolnost za inače nezavidnu situaciju u kojoj se trenutno nalaze galenske laboratorije apoteka u Srbiji. Možda bi trebalo razmotriti smanjenje zahteva za obeležavanje galenskih lekova izmenama u postojećim pravilnicima iz oblasti galenskih lekova, po ugledu na zemlje u okruženju i EU.

Dosta drugačija situacija je sa obeležavanjem magistralnih lekova, jer nema zahteva u važećem zakonu i pravilnicima u oblasti lekova, a obeležavanje ovih lekova u apotekama u Srbiji je više tradicionalno, a manje usklađeno sa savremenim zahtevima i navodi se minimalan broj informacija koje nisu dovoljne za pacijenta. Obeležavanje u apotekarskoj praksi je neusaglašeno - većina apoteka koristi stari način obeležavanja, druge primenjuju neke od preporuka stručne literature, a u nekim apotekama se magistralni lekovi obeležavaju na način koji nije u skladu sa savremenim stručnim propisima ili je u suprotnosti sa njima.

U stručnom dokumentu DAP, koji je usvojen od strane Skupštine Farmaceutске komore Srbije, ali koji još uvek nije odobren od strane Ministarstva zdravlja, nalaze se standardi za izradu i izdavanje magistralnih lekova, u okviru kojih se navode i preporuke za obeležavanje/signiranje magistralnih lekova.

Obeležavanje magistralnih lekova u zemljama u okruženju, Evropi i SAD je više uređeno zakonskim i stručnim propisima.

Shodno iznetim podacima, potrebno je da se u Srbiji ubrzo pripremi predlog za adekvatno obeležavanje magistralnih lekova i uvrsti u dopune i/ili izmene Pravilnika o načinu propisivanja i izdavanja lekova, koji je na snazi od 2003. godine (Službeni list SRJ, br. 16/1994, 22/1997, 52/2002 i 1/2003 - Ustavna povelja) (30). Predlog za obeležavanje magistralnih lekova treba da pripremi Farmaceutska komora Srbije i uputi ga na razmatranje nadležnim telima (Republičkoj stručnoj komisiji za farmaciju i Ministarstvu zdravlja Republike Srbije).

5. Literatura

1. Langley CA, Belcher D. Pharmaceutical Compounding and Dispensing. London: Pharmaceutical Press; 2008.
2. The Pharmaceutics and Compounding Laboratory [Internet]. Chapel Hill: University of North Carolina; 2012. [Internet] [cited 2014 Dec 14]. Available from: <http://pharmlabs.unc.edu/labs/prescriptions/prep.htm>.
3. Zakon o zdravstvenoj zaštiti, Službeni glasnik RS, br. 107/05, 72/09, 88/10, 99/10, 57/11, 119/12, i 45/13.
4. Resolution CM/ResAP(2011)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients. Council of Europe, Committee of Ministers, 2011.
5. The United States Pharmacopoeia 34th edition, The National Formulary 29th edition (USP34/NF19). Rockville: United States Pharmacopoeial Convention; 2011.
6. Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima Republike Srbije, Službeni glasnik RS, br. 30/2010 i 107/2012.
7. Pravilnik o galenskim lekovima koji se upotrebljavaju u humanoj medicini, Službeni glasnik RS, br. 85/2011.
8. Đekić Lj, Čalića B, Vuleta G, Izrada magistralnih i galenskih lekova – propisi i standardi. Arh. farm. 2013; 5: 443-69.
9. Pravilnik o uslovima za izradu galenskih lekova, Službeni glasnik RS br. 10/2012.
10. Pravilnik o sadržaju i načinu obeležavanja spoljnog i unutrašnjeg pakovanja leka, dodatnom obeležavanju, kao i sadržaju uputstva za lek, Službeni glasnik RS, br. 41/2011.
11. Pravilnik o označavanju magistralnih pripravkov in o označavanju ter navodilu za uporabo galenskih izdelkov, Uradni list RS, št. 15/07. [Internet] [cited 2014 Dec 14]. Available from: <http://www.uradni-list.si/1/objava.jsp?urlid=200715&stevilka=687>.
12. Pravilnik o označavanju in navodilu za uporabo zdravil za uporabo v humani medicini, Uradni list RS, št. 21/2012. [Internet] [cited 2014 Dec 14]. Available from: <http://www.uradni-list.si/1/content?id=107851>.
13. Pravilnik o mjerilima za razvrstavanje lijekova te o propisivanju i izdavanju lijekova na recept, Narodne novine, br. 86/13 i 90/13. [Internet] [cited 2014 Dec 14]. Available from: http://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_07_86_1937.html.
14. Formulae Magistrales Croaticae. Zagreb: Hrvatska ljekarnička komora; 2010.
15. Pravilnik o izmjenama i dopunama pravilnika o smjernicama dobre proizvodjace prakse u izradi galenskih preparata. Službeni glasnik Republike Srpske, br. 47/12. [Internet] [cited 2014 Dec 14]. Available from: <http://www.vladars.net/sr-SP-Cyrl/Vlada/Ministarstva/MZSZ/dokumenti/DocLib3/Pravilnik%20o%20izmjenama%20i%20dopunama%20Pravilnika%20o%20smjernicama%20dobre%20proizvodjace%20prakse%20u%20izradi%20galenskih%20preparata.pdf>.
16. Deutscher Arzneimittel Codex/Neues Rezeptur Formularium (DAC/NRF). Stuttgart. Govi - Verlag Pharmazeutischer Verlag GmbH, Eschborn Deutscher Apotheker Verlag. 2013/1, 2013/2.

17. Verordnung über den Betrieb von Apotheken (Apothekenbetriebsordnung - ApBetrO), Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, Berlin. [Internet] [cited 2014 Dec 14]. Available from: http://www.gesetze-im-internet.de/apobetro_1987/14.html
18. Expert Workshop Promoting standards for the quality and safety assurance of pharmacy-prepared medicinal products for the needs of patients Proceedings. 24, September 2009, European Directorate for Quality of Medicines & Healthcare (EDQM), Strasbourg.
19. PIC/S Guide to Good Practices for Preparation of Medicinal Products in Healthcare Establishments 2008 Oct 01 [Internet] [cited 2014 Dec 14]. Available from: http://www.picscheme.org/pdf/23_pe0103-revisedgppguide.pdf
20. Vuleta G, Pantelić I, Savić S. Magistralni i galenski lekovi u dermatologiji – prošlost ili sadašnjost. Arh. farm. 2013; 63: 129-46.
21. Vasiljević D, Krajišnik D, Grbić S, Đekić Lj. Farmaceutska tehnologija I, praktikum. Farmaceutski fakultet, Beograd, 2012.
22. Dobra apotekarska praksa, Farmaceutska komora Srbije, 2013. [Internet] [cited 2014 Dec 14]. Available from: <http://www.apoteka-smederevo.rs/doc/predlog-dap-20130719.pdf>.
23. Giani F. Sifap, position paper su valutazione rischio in galenica. Farmacista33: 06-04-2014. [Internet] [cited 2014 Dec 14]. Available from: <http://www.farmacista33.it/sifap-position-paper-su-valutazione-rischio-in-galenica/politica-e-sanita/news-50590.html>.
24. European Pharmacopoeia 7th Edition, Supplement 7.7, Strasbourg, EDQM, 2012. p. 5291-3.
25. European Pharmacopoeia 8.0. 8th Edition. Strasbourg: Council of Europe; 2013.
26. Allen LV. The Art, Science, and Technology of Pharmaceutical Compoundig, 4th ed. Oklahoma: International Journal of Pharmaceutical Compoundig; 2012.
27. Jackson M, Lowey A. Handbook of Extemporaneous Preparation. London: Pharmaceutical Press; 2010.
28. Remington – The Science and Practice of Pharmacy, 22nd ed. London: Pharmaceutical Press; 2013.
29. Medi-Dose, Inc./EPS, Inc., U.S. & Canada. [Internet] [cited 2014 Dec 14]. Available from: <http://www.medidose.com/PharmacyAuxiliaryLabels.aspx>.
30. Pravilnik o načinu propisivanja i izdavanja lekova, Službeni list SRJ, br. 16/1994, 22/1997, 52/2002 i Službeni list SCG, br. 1/2003 - Ustavna povelja.

Labelling of stock preparations and extemporaneous drugs - national and international legislation and practices

Gordana Vuleta¹, Marija Dabović², Ljiljana Đekić^{1*}

¹ University of Belgrade – Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical technology and Cosmetology, Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

² Apoteka Čačak, Gradsko šetalište 6, 32000 Čačak, Serbia

Summary

The pharmaceutical industry has provided drug production of uniform quality, safety and efficacy, and the same is necessary for the preparation of stock preparations and extemporaneous drugs. Therefore, this type of pharmaceutical activity follow relevant legislation and harmonize by applying the relevant standards. In Serbia, production and trade of stock preparations and extemporaneous drugs takes place in accordance with the *Zakon o zdravstvenoj zaštiti* (Sl. glas. RS 107/2005, 72/2009, 88/2010, 99/2010, and 57/2011), *Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima Republike Srbije* (Sl. glas. RS 30/20120, and 107/2012) and the rulebooks adopted in accordance with these regulations. Labelling of stock preparations in Serbia is regulated by two sets of the rulebooks, but there are no regulations for the labeling of extemporaneous drugs. In the US, labeling of extemporaneous drugs is regulated through Pharmacopoeia, state/federal laws, guides to good practice in the development of extemporaneous drugs. This field is regulated similarly in the EU - through legislation, Pharmacopoeia Supplements, corresponding guidelines and *Resolution CMResAP EU (2011)1*. Drug labelling is essential for patient safety. Drug signature enables his identification and indicates the way of his administration by the patient. Proper labelling of extemporaneous drugs is especially important for the acceptance of the drug by the patient and can have a significant impact on its safe use and adherence.

Key words: extemporaneous drugs, stock preparations, drug labelling
