

ZAPISNIK

40. sjednice Povjerenstva za farmakopeju Agencije za lijekove i medicinske proizvode održane 5. 6. 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. Dodatak Hrvatske farmakopeje 6.8

7. Nazivi polimera u HRF – ispravak

8. Aminofilin – sustavno farmakopejsko nazivlje za smjese

9. Radna grupa za biljne droge – izvještaj o radu

10. (Re)nominacija stručnjaka u stručnim grupama Ph. Eur.

11. Prijedlozi za objavljivanje novih tekstova u Hrvatskoj farmakopeji

12. Razno

13. 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.

Ad 2.

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

Ad 3.

Zapisnik 39. sjednice jednoglasno je usvojen.

Ad 4.

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

Ažurirani su dokumenti namijenjeni nositeljima odobrenja i nadležnim tijelima za korištenje nove europske platforme za praćenje nestašica (engl. *European Shortages Monitoring Platform, ESMP*).

Europska agencija za lijekove (EMA) i Mreža nacionalnih agencija za lijekove (HMA) objavile su zajedničku *Strategiju Mreže europskih agencija za lijekove (EMANS) do 2028. godine* (engl. *EU medicines agencies' network strategy to 2028, EMANS*).

Istaknuto je održavanje dviju konferencija na kojima je sudjelovao HALMED preko svojih predstavnika ili u suorganizaciji. U Zagrebu je u travnju održana konferencija "EU Pharma Forum", a u Dubrovniku u svibnju međunarodna konferencija "PharmaConnect 2025". Na konferencijama se raspravljalo o aktualnim temama u području lijekova poput reforme europskog zakonodavstva o lijekovima, budućnosti Europske zdravstvene unije i financijske održivosti zdravstvenih sustava, jedinstvenog

europskog tržišta lijekova, uloge generičkih i biosličnih lijekova, izazovima u opskrbnom lancu lijekova i zakonu o kritičnim lijekovima.

Objavljeno je Izvješće o prvoj godini provođenja projekta IncreaseNET koje sadrži pregled provedenih koraka u svrhu implementacije i vođenja projekta, razvoja inovativnih programa obuke te analizu sredstava za educiranje. Izvješće je također usmjereno na pregled ostvarenih ciljeva i planiranih daljnjih koraka u izgradnji održivog okvira za edukaciju i profesionalni razvoj iz područja regulative lijekova.

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) objavila je publikaciju Potrošnja lijekova u Hrvatskoj za razdoblje od 2019. do 2023. godine. Navedena publikacija sadrži komparativno izvješće o potrošnji lijekova tijekom višegodišnjeg razdoblja koje može služiti kao osnova za planiranje potrošnje lijekova i racionalne farmakoterapije na svim razinama zdravstvene zaštite.

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

Na 181. sjednici Komisije Europske farmakopeje (dalje: Komisija) usvojeno je 58 tekstova koji će biti uvršteni u izdanje Ph. Eur. 12.2. sa stupanjem na snagu 1. 4. 2026.

Kao jednu od najvažnijih odluka koju je na ovoj sjednici donijela Komisija izdvaja se prihvaćanje na program rada prijedloga revizije općih poglavlja *Bakterijski endotoksini* (2.6.14), *Smjernice za korištenje ispitivanja bakterijskih endotoksina (BET)* (5.1.10.) i *Pirogenost* (5.1.13). Izmjenu je predložila stručna grupa za bakterijske endotoksine (BET WP). Smisao predloženih izmjena je u daljnjem promoviranju *in vitro* metode za određivanje bakterijskih endotoksina u kojoj se koristi rekombinantni faktor C (rFC) dobiven na temelju genskog slijeda reagensa proizvedenog iz raka bodljaša (*Limulus polyphemus* ili *Tachypleus tridentatus*). Sadašnje metode opisane u poglavlju 2.6.14 temelje se na korištenju amebocitnog lizata koji se dobiva iz spomenutog raka kao glavnog reagensa. Kako je ova životinja ugrožena, traže se alternativni načini kontrole bakterijskih endotoksina, a metoda temeljena na rFC-u već je neko vrijeme u opticaju i sve više korištena. Stoga je predloženo dodavanje ove metode u opće poglavlje 2.6.14. kao nove, sedme metode (Metoda G) za određivanje bakterijskih endotoksina. Posljedično bi bilo potrebno izbrisati dosadašnje opće poglavlje 2.6.32 u kojem je ova metoda opisana te također sve uputnice na isto. Tako se u novom poglavlju 5.1.13 predlaže brisanje poveznice na opće poglavlje 2.6.32 i dodavanje preporuke da se pri odabiru metode za bakterijske endotoksine razmotri pitanje održivosti. Revizija općeg poglavlja 5.1.10 predlaže se zbog boljeg uklapanja ispitivanja temeljenih na rFC-u, a predlaže se i spominjanje metoda temeljenih na rekombinantnom kaskadnom reagensu (eng. *recombinant cascade reagent*, rCR) radi dodatnog poticanja razvoja istih.

Također je istaknuta odluka Komisije o usvajanju općeg poglavlja o lijekovima temeljenim na stanicama (5.32 *Cell-based preparations for human use*) što je bilo označeno kao jedan od glavnih prioriteta Komisije u proteklom razdoblju.

Predstavljena je nova predsjednica Komisije Dr Eugenia Cogliandro koja na dužnost stupa na sjednici u lipnju i koja će s novim Predsjedništvom biranim na istoj sjednici upravljati radom Komisije tijekom iduće tri godine.

U Pharmeuropei je objavljena nova monografija Europskog pedijatrijskog formularija pod nazivom *Izoniazid 50 mg/mL, oralna otopina* te je dostupna za komentiranje do kraja lipnja.

Stručna grupa za izradu formularija za nestašice lijekova (EDSForm) izradila je nove tehničke preporuke za pripravke sulfametoksazola/trimetoprima koji su objavljeni na mrežnim stranicama EDQM-a.

LZ donosi vijesti vezano za odabir formulacije paracetamola za izradu monografije pri EDSForm stručnoj grupi. Naime, tijekom nestašice paracetamol oralne suspenzije / sirupa u RH izrađena je formulacija pri Galenskom laboratoriju Ljekarne SDŽ. Kao takva je predložena za uvrštenje u formularij jer je dokumentirana značajnim podacima o stabilnosti. U užem krugu je i formulacija koju je predložila Njemačka agencija za lijekove, međutim zbog nižeg sadržaja propilenglikola hrvatska formulacija odabrana je kao prioritetnija. EDQM će dodatno odraditi ispitivanja srodnih tvari te učinkovitost mikrobiološke zaštite u suradnji s portugalskim OMCL-om nakon čega će grupa odabrati formulaciju koja će se uvrstiti u odgovarajuću monografiju formularija.

Od 12. izdanja pristup elektroničkom izdanju Ph. Eur. bit će omogućen na novoj platformi. Također od 12. izdanja nema više papirnatu verziju, nego je korisnicima dostupna samo elektronička verzija. Nova platforma donosi i neke tehničke i konceptualne promjene, te će biti potrebno registrirati se kreiranjem novog računa. Za 1. 7. zakazan je webinar o novoj platformi Ph. Eur. Webinar će biti snimljen pa će se moći pogledati i kasnije. GB je preporučio članovima Povjerenstva da se prijave i sudjeluju na webinaru.

Nova skupina tekstova objavljena je za savjetovanje u Pharmeuropei 37.2, a GB je istaknuo tekstove koji se odnose na tehnike AAS, AES, ICP-AES i ICP-MS. Predložene izmjene su vezane za usklađivanje sa smjernicom ICH Q3D za određivanje elementnih onečišćenja i nastavljaju se na nedavne izmjene provedene u sklopu postupka farmakopejskog usklađivanja kada je nakon više godina rada usklađeno poglavlje o elementnim onečišćenjima.

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 i JC ističu kako od prethodne sjednice Povjerenstva nema novosti u vezi sustava za praćenje opskrbe tržišta lijekova u Republici Hrvatskoj. Prema obavijesti iz Ministarstva zdravstva projekt bi trebao biti dovršen do kraja lipnja 2025., ali kasni se sa samom implementacijom sustava u praksi. MBK upoznaje članove s novom praksom nenajavljenih regulatornih inspekcija od strane FDA na farmaceutskim proizvodnim lokacijama diljem svijeta.

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. Razmatranje preostalih izraza nastaviti će se na sljedećoj sjednici. 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.

Članovi Povjerenstva obaviješteni su o pripremi novog dodatka HRF 6.8. GB je istaknuo da su brojni tekstovi doživjeli veliku reviziju u ovom dodatku te da će zbog smanjenog kapaciteta rada UF priprema i objava kasniti u odnosu na uobičajene planove objavljivanja.

Ad 7.

Prema prijedlogu br. 2) s prethodne (39.) sjednice Povjerenstva predloženo je i prihvaćeno sljedeće:

„ (...) 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)***

Povjerenstvo je nakon rasprave prihvatilo navedene prijedloge da se u pisanju jednostavnih polimera, kod kojih je monomerna jedinica sastavljena od jedne riječi, izostavljaju zagrade. 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 (...).

Potrebno je ispraviti prijedlog br. 2) na način da se u razmatranje ne uključi naslov polimera **poli(etilen, vinilacetat)** (u naslovu poglavlja 3.1.7), jer se ne radi o klasičnom jednostavnom polimeru, već o kopolimeru etilena i vinilacetata. Za kopolimere vrijede drugačija nomenklatura pravila koja nisu raspravljana na 39. sjednici Povjerenstva i koje ubrajamo u preostale neusklađenosti u HRF u pogledu nazivlja polimera. Za iste vrijedi zaključak br. 3) usvojen na 39. sjednici:

„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.“

Svi ispravci u nazivima polimera dogovoreni i zaključeni na prethodnoj (39.) sjednici učinjeni su u pripremi izdanja HRF 6.8. Spomenuti naslov poglavlja 3.1.7 nije izmijenjen jer je već tada uočena neprimjenjivost donesenih zaključaka budući da se radi o kopolimeru, a ne o polimeru, kako je prvotno bilo navedeno u zapisniku 39. sjednice Povjerenstva. Stoga se predlaže da Povjerenstvo potvrdi navedeno postupanje UF i zaključi da se naziv kopolimera **poli(etilen, vinilacetat)** u naslovu poglavlja 3.1.7 zasada neće mijenjati u HRF. Povjerenstvo se složilo s prijedlogom.

Ad 8.

UF je iz Odjela za odobravanje lijekova (OZOL) zaprimio upit o hrvatskom nazivu za aminofilin. U HRF postoje dvije monografije za ovu djelatnu tvar: *Teofilin i etilendiamin* (0300) i *Teofilin i etilendiamin hidrat* (0301). U internoj raspravi postavilo se pitanje koliko je stručnjacima u RH poznat ovaj naziv djelatne tvari „teofilin i etilendiamin“. Obzirom na trenutni hrvatski naziv ove djelatne tvari postavilo se i pitanje sustavnog farmakopejskog naziva za smjese. Ovo je definicija smjese koju koristimo u farmakopeji: „*Smjesa je mješavina dviju ili više kemijskih tvari koje su i nakon miješanja zadržale svoja osebujna (karakteristična) svojstva.*“ (V. Grdinić, HRVATSKI FARMACEUTSKI JEZIK: nomenklatura pravila, stručni izrazi, farmaceutski pravopis i međunarodna praksa, JGL, Rijeka, 2021.).

U Ph. Eur. nisu dani dodatni detalji o strukturi aminofilina, ali može se pretpostaviti da se najvjerojatnije radi o soli (ili molekulskom kompleksu) etilendiamina kristaliziranog s teofilinom u definiranom omjeru (1:2 u korist teofilina). Prema literaturinim podacima, ovaj je oblik topljiviji u vodi u odnosu na teofilin i to ga čini pogodnim za *iv.* primjenu. Dakle, oblik soli ima promijenjena svojstva u odnosu na čisti teofilin. Pretpostavka je da se nova svojstva ne bi očekivala u običnoj smjesi teofilina i etilendiamina. Uzimajući u obzir pojašnjenje dano iznad, aminofilin ne možemo svrstati u smjese i na njega primijeniti nomenklatura pravila koja se odnose na iste. Slična molekula u HRF *Ciklopirox olamine* (1302) je sol olamina (2-aminoethanol) s ciklopiroksom u omjeru 1:1. U HRF je ta molekula logično pisana kao jedna riječ "ciklopiroksolamin". Stoga se predlaže i za aminofilin pisati "teofilinetilendiamin".

Povjerenstvo je nakon rasprave prihvatilo prijedlog kojim se predlaže da se hrvatski naziv za tvari koje nisu smjese oblikuje kao jedna riječ, tj. pisanjem zajedno (kao jedne riječi) djelatnog dijela i dijela strukture koji se odnosi na sol, ko-kristal, molekulski kompleks i sl., dok će se o ostalim prijedlozima za rješavanje sustavnog farmakopejskog naziva za smjese u HRF raspravljati naknadno kad se postigne napredak u otklanjanju trenutnih nejasnoća. Sukladno tome, u HRF će se izmijeniti naslovi triju monografija na sljedeći način:

Teofilin i etilendiamin (0300) → **Teofilinetilendiamin (0300)**

Teofilin i etilendiamin hidrat (0301) → **Teofilinetilendiamin hidrat (0301)**

Tehnecij[^{99m}Tc] i etifenin, injekcija (0585) → **Tehnecij[^{99m}Tc]etifenin, injekcija (0585)**

Ad 9.

GB je izvijestio o napretku rada podgrupe Povjerenstva koja se bavi proširenjem sadržaja HRF u pogledu biljnih droga i povezanih tekstova. Zbog smanjenog radnog kapaciteta UF, u odnosu na prethodnu sjednicu Povjerenstva nije bilo novih aktivnosti. S projektom će se nastaviti nakon dovršetka i objave izdanja HRF 6.8 koje je trenutno prvi prioritet.

Ad 10.

GB je izvijestio Povjerenstvo o predstojećim (re)nominacijama stručnjaka u stručne grupe Ph. Eur. za sljedeći ciklus (ili mandat) od tri godine (2025. – 2028.). UF će kao nacionalno farmakopejsko tijelo (NPA) kontaktirati sve hrvatske stručnjake u vezi produženja njihovih mandata u narednom ciklusu i poslati konačni popis hrvatskih stručnjaka u tajništvo EDQM-a najkasnije do 7. listopada 2025. O

njihovim renominacijama odlučivat će Komisija na svojoj redovnoj sjednici u studenome ove godine. Članovi su upoznati s novom platformom za izjave o sukobu interesa (DOIX) koju uvodi EDQM. Dosada se ova izjava popunjavala i potpisivala u papirnatom obliku, a odsada će se voditi elektronički putem nove platforme počevši od ovog ciklusa. Postojeći stručnjaci dobit će upute za registraciju i popunjavanje izjave u novoj platformi direktno od EDQM-a u razdoblju od lipnja do listopada.

Ad 11.

Nije bilo prijedloga za objavljivanje novih tekstova u HRF.

Ad 12.

Nije bilo dodatnih prijedloga za razmatranje.

Ad 13.

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.