

**Az Európa Tanács Miniszterek Tanácsának ResAP (2011) 1. számú ajánlása a betegek speciális szükségleteinek kielégítése céljából gyógyszerertárban készített (magisztrális) gyógyszerek minősége és ártalmatlansága biztosításának feltételeiről**

*(a Miniszterek Tanácsa elfogadta 2011. január 19-én, a Miniszterhelyettesek 1103. ülésén)*

A Miniszterek Tanácsa, melynek összetétele az Európai Gyógyszerkönyv kidolgozásáról szóló egyezmény<sup>1</sup> (ETS, Európai Szerződések 50. szám) részes államaira korlátozódik,

- Figyelembe véve, hogy az Európa Tanács célja a tagjai közötti nagyobb összhang elérése, és e célt – többek között – a közegészségügy területén együttes fellépéssel kívánja elérni, beleértve ebbe a közös szabályok meghozatalát;
- Figyelemmel az Európai Gyógyszerkönyv kidolgozásáról szóló egyezménynek, valamint az e dokumentumhoz kapcsolódó Jegyzőkönyvnek (ETS, Európai Szerződések 134. szám) iránymutatására, mely mind a szociális szférában, mind az ahhoz kapcsolódó közegészségügyben igyekszik – a lehetőségekhez mérten – elősegíteni a haladást a gyógyszeranyagok minőségi követelményeinek összehangolása révén; tekintettel arra, hogy a gyógyszeranyagok eredeti állapotukban vagy gyógyszerkészítmények formájában az európai emberek általános érdeklődésre tarthatnak számot és számukra kiemelkedő fontosságúak;
- Hangsúlyozva a nemzetközi előírások – többek között az Egészségügyi Világszervezet, valamint a Gyógyszerfelügyeleti Egyezmény és Gyógyszerfelügyeleti Együttműködés (PIC/S) által létrehozottak – használatának szükségességét minden lehetséges helyzetben;
- Figyelembe véve az Európai Gyógyszerkönyv azon fejezeteit és cikkelyeit, amelyek magisztrális gyógyszerekre vonatkozó általános és speciális előírásokat tartalmaznak, különösen a hatóanyagok és segédanyagok kémiai, gyógyszerészeti és mikrobiológiai minőség-ellenőrzésének követelményeivel és módszereivel, valamint a gyógyszerformákkal és csomagolással kapcsolatban;
- Figyelembe véve a Miniszterek Tanácsának ResAP (93) 1. számú ajánlásában javasolt, a közforgalmú gyógyszerertárban dolgozó gyógyszerészek szerepére és képzésére vonatkozó intézkedéseket; illetve a ResAP (94) 1. számú ajánlásban a gyógyszerek ésszerű használatára vonatkozóan javasolt; valamint a ResAP (97) 2. számú ajánlásban a gyógyszerészek szerepkörének fejlődésére és alapképzésük átalakítására vonatkozóan javasolt intézkedéseket; és szem előtt tartva az említett ajánlások megvalósításának szükségességét;
- Figyelembe véve a Miniszterek tanácsának ResAP (2001) 1. számú határozata által javasolt intézkedéseket a gyógyszerész egészségbiztonságban betöltött szerepére vonatkozóan, többek között kihangsúlyozva, hogy a közforgalmú gyógyszerertárban dolgozó gyógyszerész a betegek számára legkönnyebben elérhető egészségügyi szakember, aki a személyre szabott beteg gondozásban segít;
- Figyelembe véve a „European cooperation and synergy in quality standards beyond the European Pharmacopoeia” („európai együttműködés a minőségi előírások területén, az Európai gyógyszerkönyvön túl”) című, 2007. június 15-16-án tartott nemzetközi szimpózium;

valamint a 2009. szeptember 24-én Strasbourgan, az Európa Tanács Gyógyszerminőségi Európai Igazgatóságán (EDQM) tartott, „Promoting standards for the quality and safety assurance of pharmacy-prepared medicinal products for the needs of patients” („a gyógyszertárban készített gyógyszerekre vonatkozó minőségbiztosítási és biztonsági követelmények kidolgozásának elősegítése”) című szakértői munkaértekezlet eredményeit;

- Tekintettel arra, hogy a gyógyszeripar által előállított olyan gyógyszerek, amelyek egyes betegek speciális szükségleteit elégítik ki, nem minden esetben engedélyezettek vagy hozzáférhetők;
- Tudomásul véve, hogy az ipari méretekben gyártott gyógyszerek csak azt követően helyezhetők forgalomba, hogy az illetékes hatóság forgalomba kiadta a rájuk vonatkozó forgalomba hozatali engedélyt;
- Tekintve, hogy bizonyos gyógyszerek gyógyszertárban történő készítésére – melyre a betegek egyéni vagy egészségügyi állapotából adódóan, a megfelelő gyógyszerkészítmények hiánya vagy elérhetetlensége miatt szükség lehet – gyógyszertári készítése nélkülözhetetlen ahhoz, hogy egyes betegek speciális szükségleteit ki lehessen elégíteni Európában.
- Megállapítva, hogy a gyógyszerek gyógyszertárban történő készítése – európai harmonizáció hiányában – az Európai Gyógyszerkönyv kidolgozásáról szóló egyezményben részt vevő államok egyéni hatáskörébe tartozik;
- Tekintve, hogy a gyógyszerészek – szakképzettségük, működési igazolványuk és a gyógyszertár létesítési és működési engedélyénél fogva – törvény szerint jogosultak arra, hogy a gyógyszertárban gyógyszereket készítsenek;
- Hangsúlyozva, hogy a beteg biztonsága és a gyógyászati cél elérése megkívánja, hogy a gyógyszertárakban készülő gyógyszerek megfelelő és speciális minőségi, biztonsági és előnyre vonatkozó előírásoknak feleljenek meg, noha az adott készítményhez nem szükséges forgalomba hozatali engedély;
- Hangsúlyozva, hogy — a vonatkozó gyógyszerkönyvi előírásokon túl — a gyógyszertárban, speciális módon és eljárásokkal készített gyógyszerek esetében minőségi és ártalmatlansági követelmények szükségesek ahhoz, hogy Európában a megfelelő szintű betegbiztonságot, valamint a gyógyszerek gyógyszertárban történő készítésének előnyeit biztosítani tudjuk;
- Annak érdekében, hogy elkerüljük a gyógyszertárakban készített és az ipari méretben gyártott gyógyszerkészítmények minősége és biztonsága közötti eltéréseket, [a Miniszterek Tanácsa] javasolja az Európai Gyógyszerkönyv kidolgozásáról szóló egyezményben részt vevő államok kormányainak, hogy a jelen ajánlásban foglalt irányelveknek megfelelően módosítsák az alábbi területekre vonatkozó szabályozásaikat:
  - a gyógyszertárban készített (magisztrális) gyógyszerek előnye és az egészségügyi szakemberek felelőssége
  - gyógyszerkészítési eljárás
  - termék dokumentáció
  - forgalomba hozatali engedély

- címkeszöveg
- a gyógyszerkönyvi előírásoknak való megfelelés
- a gyógyszerek felhasználásra alkalmas állapotra történő előkészítése (a továbbiakban előkészítés)
- gyógyszertárak engedélyezése, illetve, amennyiben egyéb nemzeti jogszabályok és útmutatók nem rendelkeznek róla: engedélyek olyan cégek részére, amelyek a gyógyszertárak részére előállítják a magisztrális gyógyszereket
- átláthatóság és biztonság
- ésszerű (gyógyszer)alkalmazás
- felügyelet
- kommunikáció és betegtájékoztatás
- a magisztrális gyógyszerkészítmények kiadása.

A jelen ajánlás megvalósítása érdekében az Európai Gyógyszerkönyv kidolgozásáról szóló egyezményben részt vevő államoknak a jelen ajánlást további gyakorlati útmutatókkal kell kiegészíteniük, a nemzeti keretrendszerek figyelembe vételével.

## **1. Alkalmazási terület**

A jelen ajánlás kizárólag emberi felhasználásra szánt gyógyszerkészítményekre vonatkozik. Más termékek, például orvostechnikai eszközök vagy kozmetikai termékek a jelen ajánlás hatáskörén kívül esnek.

A jelen ajánlás gyógyszertárban készített, más néven forgalomba hozatalra nem engedélyezett (magisztrális) gyógyszerkészítményekre vonatkozik, tehát olyan gyógyszerekre, amelyeket közforgalmú és intézeti gyógyszertárban készítenek a betegek speciális szükségleteinek kielégítésére, valamint a 10.2. pontban hivatkozott, az ilyeneknek megfelelő eljárásokra és készítményekre. A jelen ajánlása gyógyszerkészítmények egészségügyi intézményekben történő előkészítésére is vonatkozik.

Az ajánlásban foglalt rendelkezések mindenfajta gyógyszertárban készített gyógyszerre vonatkoznak: mind az egyedileg készített, mind a készletben tartott gyógyszerekre; és alkalmazhatóságuk a gyógyszertári készítésből eredő kockázatelemzés eredményétől függ.

## **2. Definíciók**

*Belső ellátás:* (ld. az 1. számú jegyzetet – Eljárásminta kockázatelemzéshez): az előállító gyógyszertár részéről a betegek közvetlen ellátása magisztrális gyógyszerkészítményekkel.

*Előkészítés:* az a művelet, amelynek során a forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező gyógyszert az alkalmazási előírás, illetve a betegtájékoztató szerinti felhasználásra alkalmassá tesszük

*Expediáló gyógyszertár:* az a gyógyszertár, amely megkapja a beteg részére felírt orvosi rendelvényt, és kiadja a beteg számára az elkészített gyógyszert (a gyógyszerkészítő és az expediáló gyógyszertár sok esetben megegyezik)

*Gyógyszerészetileg egyenértékű gyógyszer:* olyan gyógyszer, amely ugyanazokat a hatóanyagokat tartalmazza (függetlenül a felhasznált segédanyagoktól), ugyanazzal vagy hasonló céllal, hatáserőssége és adagolása megegyezik és alkalmazási módja is azonos vagy hasonló.

*Gyógyszerkészítő gyógyszertár:* a gyógyszert az expediáló gyógyszertár számára készíti (a gyógyszerkészítő és az expediáló gyógyszertár sok esetben egyezik)

*Helyes Gyógyszergyártási gyakorlat (GMP):* Az Európai Bizottság 2003/94/EC irányelvében, valamint az EudraLex „Emberi és állatgyógyászati felhasználásra szánt gyógyszerek helyes gyógyszergyártási gyakorlatára vonatkozó iránymutatás” című 4. kötetében meghatározott gyakorlat.

*Helyes Gyógyszerkészítési gyakorlat (PIC/S GPP):* a Gyógyszerfelügyeleti Egyezmény és PE 010. számú Gyógyszerfelügyeleti Együttműködési (PIC/S) Irányelve – „Guide to good

practices for the preparation of medicinal products in health care establishments” (Irányelv egészségügyi intézményekben történő megfelelő gyógyszerkészítési gyakorlatra)

*Helyes Gyógyszer-nagykereskedelmi gyakorlat (GDP):* az Európai Bizottság Helyes Gyógyszer-nagykereskedelmi gyakorlatra vonatkozó iránymutatójában (94/C 63/03) meghatározott gyakorlat.

*Külső ellátás:* (ld. az 1. számú jegyzetet – Eljárásminta kockázatelemzéshez): az előállító gyógyszertár általi olyan magisztrális gyógyszer-ellátás; amely nem közvetlenül a beteghez irányul.

*Nyílt rendszerű eljárás steril gyógyszerkészítmények esetén:* steril gyógyszer előállítása olyan eljárással, melynek során az oldat érintkezik a külső környezettel.

*Zárt rendszerű eljárás steril gyógyszerkészítmények esetén:* az az eljárás, melynek során a steril gyógyszer úgy készül, hogy a steril kiindulási anyagokat vagy oldatokat – közvetlenül vagy steril szállítóeszköz segítségével – előre sterilizett, zárt tartályba juttatjuk, anélkül, hogy az oldat a külső környezettel érintkezne (például intravénás infúzió-szolgáltatás citotoxikus gyógyszeres eszközök vagy a teljes parenterális táplálás /TPN/ esetén)

### **3. A magisztrális gyógyszerek előnye és az egészségügyi szakemberek felelőssége**

A gyógyszerek gyógyszertári elkészítése abban az esetben jár előnyökkel, ha orvosi, gyógyszerészeti vagy egyéni betegellátási érdekből egy speciális szükségletekkel rendelkező, meghatározott beteg vagy betegcsoport szükségleteinek a kielégítésére történik.

#### *3.1. Gyógyszerészileg egyenértékű gyógyszerek a nemzeti piacon*

A gyógyszertári készítés nem ajánlott, amennyiben gyógyszerészetileg egyenértékű, forgalomba hozatalra engedélyezett gyógyszer elérhető. A gyógyszer elkészítése előtt a gyógyszerésznek ellenőriznie kell, hogy rendelkezésre áll-e a nemzeti piacon gyógyszerészetileg egyenértékű gyógyszer, figyelembe véve a gyógyszerformát és hatáserősséget is.

#### *3.2. Az egészségügyi szakemberek felelőssége és előnye*

A betegellátásban részt vevő szakembereknek együttesen kell felelősséget vállalniuk azért, hogy eldöntsék, milyen esetekben jelent előnyt, ha a gyógyszert gyógyszertárban készítik el. Figyelembe kell venniük a beteg egészségügyi szükségleteit. A gyógyszerésznek vissza kell utasítania a rendelt gyógyszer gyógyszertári elkészítését, amennyiben rendelkezésre áll a piacon gyógyszerészetileg egyenértékű gyógyszer, tájékoztatnia kell az orvost e gyógyszer létezéséről, és meg kell beszélnie vele, van-e speciális szükség magisztrális gyógyszerkészítmény kiadására.

Amennyiben a gyógyszerkészítő és az expedáló gyógyszertár nem ugyanaz, a két gyógyszertár eltérő felelősségét – ide értve a termékdokumentáció azon részeinek megosztását, amely a gyógyszer beteg általi biztonságos felhasználásához elengedhetetlen – szabályozás vagy szerződés útján kell lefektetni. A magisztrális gyógyszerkészítményeket minden esetben expedáló gyógyszertárnak kell kiadnia, mivel ez a gyógyszertár kapja kézhez

a betegről az orvosi vényt. A gyógyszerkészítő gyógyszertár felelős annak biztosításáért, hogy megfelelő minőségbiztosítási rendszer működik.

#### **4. A gyógyszerkészítési folyamat**

A gyógyszertárban minden gyógyszer csak megfelelő minőségbiztosítási rendszert működtetve készíthető. A gyógyszerkészítés megkezdése előtt minden esetben kockázatelemzést kell végezni, hogy megállapítható legyen, milyen szintű minőségbiztosítási rendszerre van szükség az adott gyógyszer esetében.

Az 5.2. szakaszban és az 1. számú jegyzetben leírt, kockázatelemzésre vonatkozó eljárás minta segítséget nyújt abban, hogy különbséget tegyünk két kockázati szint között („nagy kockázatú készítmények” és „alacsony kockázatú készítmények”), valamint a minőségi rendszer két szintje között, melyek minőségbiztosítási elvek – kockázati szinttől függő – alkalmazásából adódnak.

Referenciaként ajánlott a GMP-iránymutató a „nagy kockázatú készítmények” minőségbiztosítási rendszerére vonatkozóan, míg az „alacsony kockázatú készítmények” esetében a PIC/S GPP-iránymutató alkalmazása. Más – azonos minőségi szintre vonatkozó – útmutató is alkalmazható, a nemzeti jogszabályoktól és útmutatóktól függően.

A gyógyszerkészítésre szolgáló épületek, berendezések és gyógyszerészeti ismeretek feleljenek meg e célnak.

#### **5. A termékdokumentáció**

A 2. számú jegyzetben bemutatott termékdokumentáció csak készletezett készítmények esetében szükséges.

Egyedi rendelésű gyógyszerek készítéséhez általában nem lehetséges teljes, az 5.1. szakasz szerinti, minden adatot tartalmazó termékdokumentációt összeállítani, mivel ez késleltethetné a szükséges gyógyszerekkel való ellátást. E gyógyszerek esetében azonban a gyógyszerésznek és a gyógyszert rendelő orvosnak mérlegelnie kell a betegre vonatkozó kockázatokat – nevezetesen, hogy mi tekinthető nagyobb kockázatnak, az olyan gyógyszer okozta kockázat, melyhez nem áll rendelkezésre olyan dokumentáció, amely ismertetné a gyógyszertári készítés előnyeit, valamint részletezné a készítés során alkalmazott minőségbiztosítási rendszert; vagy az, ha az adott gyógyszer nem elérhető.

##### *5.1. A termékdokumentációban szerepeltetendő információk*

A gyógyszertárnak ügyelnie kell a gyógyszer helyi előállításából fellépő lehetséges hátrányok és előnyök közötti egyensúly megtartására. A termékdokumentációban fel kell tüntetni a termékspecifikus minőségi jellemzőket, valamint a helyszínrre jellemző gyógyszerkészítési körülményeket.

A termékdokumentációnak a következő tárgyakat kell érintenie:

a) a magisztrális gyógyszer-előállításból adódó előny bizonyítása;

- b) annak bizonyítása, hogy a felhasznált hatóanyagok, segédanyagok és a csomagolás megfelelnek a vonatkozó elvárásoknak, figyelembe véve a beteg speciális szükségleteit;
- c) a gyógyszerkészítési eljárás – s ha szükséges, az ellenőrző vizsgálatok – leírása,
- d) a gyógyszerkészítési eljárás kifejlesztése és a háttér-dokumentáció,
- e) a készítmény alkalmazásának leírása, beleértve a beteg és a gyógyszert rendelő orvos részére nyújtott információt.

A fenti, a) – e) pontokban meghatározott információk tartalma és részletessége a kockázatelemzéstől függ, amelyet szintén dokumentálni kell. A termékdokumentációnak a nagy kockázatot hordozó gyógyszerkészítmények esetében szélesebb körűnek kell lennie, mint alacsony kockázatot hordozó gyógyszerek esetében.

Az 1. számú jegyzetben ismertetett, kockázatelemzésre vonatkozó eljárás minta ennek figyelembe vételével készült.

Más kockázatelemzési módszerek is használhatók, ha megfelelőek az elemzésre.

A termékdokumentációval kapcsolatos további információk a 2. számú jegyzetben találhatóak.

### *5.2. A gyógyszertárban történő gyógyszerkészítés kockázatelemzése*

Magisztrális gyógyszerek készítésekor a gyógyszerésznek mindig megfelelően fel kell mérnie a kockázatokat, hogy meg tudja állapítani az adott gyógyszer előállításakor alkalmazandó minőségbiztosítási rendszer szintjét.

A kockázatelemzés során a következőket kell figyelembe venni:

- a) a gyógyszerforma és az alkalmazási mód;
- b) a készített gyógyszer mennyisége;
- c) a gyógyszer farmakológiai hatása, tekintettel az előre látható alkalmazási módra;
- d) terápiás index (dózistartomány a terápiás adagokhoz);
- e) a gyógyszerkészítési eljárás típusa;
- f) ellátás (az adott gyógyszer beteghez kerülése).

A kockázatelemzésnek figyelembe kell vennie, milyen hatással vannak a ható- és segédanyagok a magisztrális gyógyszerkészítmény biztonságossági profiljára.

Bizonyos esetekben GMP-nek megfelelően előállított és gyógyszerkönyvi követelményeknek megfelelően vizsgált hatóanyagokat kell használni.

Kockázatelemzési modellt mutat be az 1. számú jegyzet.

### *5.3. Adatok hozzáférhetősége a hatóságok számára helyszíni ellenőrzés céljából vagy kérésre*

A gyógyszerértáraknak rendelkezniük kell a magisztrálisan készített gyógyszerekre vonatkozó kémiai, gyógyszerészeti és mikrobiológiai (amelyik az adott esetben alkalmazható) adatokkal vagy információkkal (ld. 5.1. szakasz), melyeket helyszíni ellenőrzés esetén vagy kérésre a hatóságok rendelkezésére kell bocsátaniuk.

Az elkészített gyógyszerek különböző tételeit külön tételnyilvántartásban kell dokumentálni, és ezeket csatolni kell a termékdokumentációhoz.

## **6. Forgalomba hozatali engedély**

Amennyiben a gyógyszerértári gyógyszerkészítés mennyisége ipari méretekhez közelít; vagy a gyógyszerkészítmények (mások részére) szétosztásra kerülnek, vagy ha forgalomban van (megegyező) gyógyszerkészítmény vagy gyógyszerészeti egyenértékű (ld. 3.1. szakasz), az illetékes gyógyszerhatóságnak mérlegelnie kell – ha korábban nem tette – a forgalomba hozatali engedély megszerzésének kikötését, beleértve a helyes gyártási gyakorlat (GMP) teljes betartását is (ld. 1. számú jegyzet: nagy kockázatú gyógyszerek).

## **7. Címkeszöveg**

A helyes címkeszöveg a beteg biztonsága szempontjából alapvető fontosságú. A címkeszövegnek lehetőleg az alábbi információkat kell tartalmaznia:

- a) az expedáló gyógyszerértár neve, címe és telefonszáma;
- b) a gyógyszert előállító gyógyszerértár neve és címe;
- c) a magisztrális gyógyszer neve (ha van);
- d) a gyógyszer teljes minőségi összetétele és a hatóanyag mennyisége;
- e) tételszám (ha van);
- f) a felhasználhatósági időtartam vagy felhasználás időbeni korlátozása;
- g) speciális tárolási feltételek vagy a gyógyszer kezelésére vonatkozó figyelmeztetések;
- h) használati útmutató, figyelmeztetések és óvatossági előírások;
- i) alkalmazási mód.

## **8. A gyógyszerkönyvi előírások betartása**

Amennyiben magisztrális gyógyszer előállítására van szükség, és ha ez lehetséges, a nemzeti gyógyszerkönyvben vagy az országosan elfogadott vényminta-gyűjteményekben kell keresni szabványosított összetételt.

A magisztrális gyógyszerkészítményhez felhasznált ható- és segédanyagoknak, a gyógyszerformának és a csomagolóanyagoknak meg kell felelniük az Európai Gyógyszerkönyv vonatkozó fejezeteiben és cikkelyeiben foglaltaknak, vagy — ennek hiányában — egy, az Európai Gyógyszerkönyv kidolgozásáról szóló egyezményben részt vevő államok nemzeti gyógyszerkönyvének.

Amennyiben nincsen olyan egyedi gyógyszerkönyvi cikkely vagy általános fejezet, amely alkalmazható lenne, a kiindulási anyagoknak kémiai, gyógyszerészeti és mikrobiológiai szempontból gyógyszerészeti felhasználásra alkalmasnak kell lenniük, és ezt validált módszerekkel bizonyítani kell.

## **9. A gyógyszerkészítmények (felhasználásra alkalmas állapotra történő) előkészítése fekvőbeteg-gyógyintézményekben**

A gyógyszereket lehetőleg az intézeti gyógyszertárakban kell előkészíteni, feltételezve, hogy így a steril termékek elkészítéséhez szükséges feltételek biztosítva vannak. Amennyiben a gyógyszer előkészítése alacsony kockázatúnak minősül, ez a kórtermekben is végrehajtható.

### *9.1. A gyógyszer előkészítés kockázatainak felmérése*

A kockázatelemzésnek az alábbiakat kell figyelembe vennie:

a) az eljárás összetettsége és a megfelelő utasítások megléte;

- az előkészítési eljárás összetettsége; pl.: hány lépcsőből áll az eljárás;
- rendelkezésre állnak-e a különböző készítmények elkészítéséhez szükséges lépéseket leíró és dokumentáló utasítások;

b) épületek, berendezések, valamint környezetihatás-vizsgálat alkalmazása

- az épület (helyszín) és használt berendezések, eszközök;
- rendelkezésre állnak-e tiszta területek, megfelelő légtisztasági besorolással;
- rendelkezésre áll-e laminar air flow rendszer;
- környezetihatás-vizsgálat, amely kimutatja, mennyire hatékonyak a módszerek, amelyek a termék – a személyzet közreműködéséből fakadó – szennyeződésének kockázatát minimalizálják;

c) a gyógyszerkészítmény tulajdonsága.

### *Steril gyógyszerkészítmények*

A forgalomba hozatalra engedélyezett parenterális gyógyszerkészítmények előkészítésekor a kockázatelemzés eredményét dokumentálni kell.

A kockázatelemzés magában foglalja mind a zárt, mind a nyílt rendszerű eljárásokat.

d.) oktatás és továbbképzés

Biztosítani kell – az előírásokkal összhangban – a megfelelő higiénés viselkedést és öltözetet. Az erre vonatkozó képzést dokumentálni kell. Ellenőrizni kell a szakdolgozók alkalmasságát, egyéni mikrobiológiai vizsgálatok eredményeit alapul véve.

### *9.2. Az egészségügyi intézmény felelőssége*

A fenti kockázatelemzés (ld. 9.1. szakasz) alapján az egészségügyi intézménynek kell eldöntenie és dokumentálnia, mely termékeket kell gyógyszerárakban előkészíteni, és melyek készíthetők elő a kórteremben is.

Abban az esetben, ha a gyógyszert kórteremben készítik elő, a gyógyszerésznek jóvá kell hagynia az eljárás leírását, és biztosítani kell, hogy a gyógyszer elkészítésében részt vevő kórházi személyzet megfelelő gyakorlattal rendelkezik.

### *9.3. A hatóságok szerepe*

Mivel a gyógyszer előkészítésére általában nem tekintendő a gyógyszerári gyógyszerkészítés részének, a nemzeti hatóságoknak – a szakmai szervekkel együttműködésben – a vonatkozó speciális szabályokat és útmutatókat ki kell dolgozniuk, figyelembe véve a jelen (9.) szakaszban foglaltakat.

## **10. A gyógyszerárak és a gyógyszerárak részére gyógyszerkészítményeket gyártó cégek engedélyezése**

### *10.1. A gyógyszerárak engedélyezése*

Általánosságban véve az illetékes hatóságoktól és szervektől kapott engedély a gyógyszerárak működésének előfeltétele.

Amennyiben a hatóságok helyénvalónak találják a magisztrális gyógyszerek minőségének és biztonságának biztosítását, előírhatják a gyógyszeráraknak egy magisztrális gyógyszer-előállításra jogosító, kiegészítő engedély megszerzésének kötelezettségét. A kiegészítő engedély – a feltételek teljesülésének függvényében – megadható vagy felfüggeszthető.

### *10.2. Cégek engedélye*

Néhány országban a gyógyszerek előállítását – a gyógyszerárak kérésére – külső cégek (amelyek nem gyógyszerárak) végzik. Ebben az esetben a hatóságok által kibocsátott gyártási engedély (EU-tagállamok számára: gyártási engedély megszerzése és a GMP-feltételek maradéktalan betartása) kötelező.

## **11. Átláthatóság és biztonság**

### *11.1. Minőségi és gyógyszerbiztonsági problémák jelentése*

A magisztrális gyógyszerkészítmények előállításából adódó minden minőségi és gyógyszerbiztonsági problémát jegyzőkönyvbe kell venni és jelenteni kell az illetékes nemzeti hatóságoknak. A minőségi és biztonsági problémák jelentésére megfelelő rendszert kell

kialakítani, amely figyelembe veszi a bejelentés, a termék, a gyógyszert előállító és expedáló gyógyszertár, illetve az előállítási eljárás közötti kapcsolatot.

#### *11.2. Bejelentési és nyilvánosságra hozatali rendszer*

Az illetékes nemzeti hatóságoknak minden gyógyszertárban végzett gyógyszer-előállítási tevékenységről információt kell gyűjtenie annak érdekében, hogy megfelelően el tudjon járni a nagy kockázatú magisztrális gyógyszerek esetében. A hatóságnak mérlegelnie kell megfelelő bejelentési rendszer kialakításának lehetőségét is.

#### *11.3. Magisztrális gyógyszerkészítmények leltára*

Annak érdekében, hogy a nagyobb tételben gyártott, raktározott magisztrális gyógyszerek nyomon követhetők legyenek, nemzeti leltárak létrehozása javasolt.

A nemzeti leltárnak a következőket kellene tartalmaznia:

- a) az előállító gyógyszertárak neve;
- b) a rendelkezésre álló magisztrális gyógyszerek teljes összetétele;
- c) az előállító gyógyszertárak saját terméklistája az előállított magisztrális gyógyszerekről.

#### *11.4. Ésszerű gyógyszer-alkalmazás*

A tagállamokat ösztönözni kell arra, hogy a leltározott magisztrális gyógyszerkészítmények ésszerű, klinikai elveken alapuló használatát illetően együttműködjenek klinikai szakértőkkel.

#### *11.5. Felügyelet*

A fent említett bejelentési rendszeren keresztül beérkező információk alapján az illetékes hatóságoknak kockázat alapú helyszíni ellenőrzéseket kell lefolytatnia.

Az illetékes hatóságok rendelkezzenek hatáskörrel a gyógyszertárak gyógyszer-előállítási tevékenységének felfüggesztésére.

## **12. Kommunikáció és betegtájékoztatás**

A beteggel illetve a beteg gondozójával történő kommunikáció alapvető fontosságú magisztrális gyógyszer expedálása esetén.

#### *12.1. A magisztrális gyógyszerkészítményről nyújtott információ*

A betegnek meg kell adni az alapvető tájékoztatást a termékdosszié alapján (ha ilyen rendelkezésre áll). Magisztrális gyógyszerek esetében nem feltétlenül van szükség speciális termékinformációkat tartalmazó írott betegtájékoztatóra. Ajánlott azonban általános információt nyújtani a betegnek a terápiáról és a magisztrális készítmény használatáról, beleértve azok javallatait is bizonyos speciális esetekben.

### **13. A magisztrális gyógyszerkészítmények forgalmazása**

#### *13.1. A helyes gyógyszer-nagykereskedelmi gyakorlat (GDP) teljesülése*

Azoknak a gyógyszertáraknak és cégeknek, amelyek valamely gyógyszertár kérésére felelősséget vállalnak a magisztrális készítmények előállításáért, be kell tartaniuk a helyes kereskedelmi gyakorlatot (GDP).

#### *13.2. Magisztrális gyógyszerkészítmények exportja és importja*

A magisztrális gyógyszerkészítmények exportja és importja – leszámítva azt az esetet, amikor ez egyedi betegszükségletet elégíti ki – az Európai Gyógyszerkönyv kidolgozásáról szóló egyezményben részt vevő államok között nem engedélyezett, hacsak nincsen erre nézve kétoldalú egyezmény. Amíg nincsenek egységes és kölcsönösen elfogadott minőségi követelmények a forgalomba hozatalra nem engedélyezett gyógyszerkészítményekkel kapcsolatban, és a helyszíni ellenőrzést végzők hatásköre nincs szabályozva, addig az ilyen gyógyszerek exportálása nem engedélyezett.

\* \* \*

#### ***1. számú jegyzet: eljárás minta kockázatelemzésre***

Az alábbiakban ismertetünk egy kockázatelemzési eljárásmintát annak eldöntésére, hogy az adott magisztrális gyógyszer nagy vagy alacsony kockázatot hordoz magában — mint ez a jelen ajánlásban korábban szerepelt. Egyéb kockázatelemző módszerek is használhatók, feltéve, hogy a kockázat felmérése megfelelően megtörténik.

A kockázatelemzésnek figyelembe kell vennie, milyen módon befolyásolják a magisztrális gyógyszerkészítmény biztonságossági profilját a ható- és segédanyagok, valamint a csomagolások.

Az alábbi 1. – 5. részekben a magisztrális készítmények kockázatelemzésekor használatos döntési kritériumokat ismertetjük. Mindegyik kritériumhoz rendelünk egy – számszerű – rizikófaktort, 1-től 5-ig. A rizikófaktorok összeszorzásából kapott szám jelzi, milyen szintű minőségbiztosítási rendszerre van szükség az adott magisztrális gyógyszerkészítmény készítésekor. Amennyiben a kapott szám meghaladja a 100-at, a készítmény „nagy kockázatúnak” minősül, ha viszont a szám 100 vagy ennél kisebb, „alacsony kockázatúnak”.

Ajánlott referenciaként használni a GMP-iránymutatást a „nagy kockázatú magisztrális gyógyszerek” minőségbiztosítási rendszerére vonatkozóan, az „alacsony kockázatú magisztrális gyógyszerek” esetében pedig a PIC/S GPP-iránymutatást. Más – azonos minőségi szintre vonatkozó – iránymutatás is alkalmazható, nemzeti jogszabályoktól és útmutatóktól függően.

#### **Kockázatalapú döntési mátrix**

## 1. A gyógyszerkészítmény típusa

- a) parenterális gyógyszer = 5
- b) sérülésnél vagy műtétnél használt szemészeti készítmények = 4
- c) inhalációs készítmények = 4
- d) steril, egyéb (nem parenterális) belsőleges alkalmazásra szánt adagolt gyógyszerformák (mint orális, szublingvális és rektális alkalmazási mód) = 4
- e) bőrön alkalmazott és transzdermális készítmények = 4
- f) belsőleges alkalmazású adagolt gyógyszerformák (mint orális, szublingvális és rektális alkalmazási mód) = 3
- g) szemészeti készítmények ép szemre = 1
- h) bőrön alkalmazott és transzdermális készítmények és adagolt gyógyszerformák, melyeknél a sterilitás nem előírás = 1

## 2. Az éves előállított mennyiség (egységekben)

Az előállított készítmény fajtájától és éves mennyiségétől függően – a nemzeti jogszabályok és útmutatók figyelembe vételével – meg kell határozni 1-5-ös skálán a készítmény rizikófaktorát. Ajánlott külön skálát alkalmazni (1-től 5-ig) az alábbi készítményekre, ahol nagyon kis mennyiség esetében 1 a rizikófaktor:

- a) folyékony és szilárd készítmények (pl. porok);
- b) orális készítmények (szilárd gyógyszerformák);
- c) rektális készítmények;
- d) bőrön alkalmazott és transzdermális készítmények;
- e) szemészeti készítmények.

## 3. A hatóanyagok farmakológiai hatása

- a) nagyon erős = 5
- b) erős = 3
- c) gyenge = 1

A hatóanyagok farmakológiai hatásának értékelésekor a következő szempontokat kell figyelembe venni: a gyógyszerkönyvi cikkely hiánya európai szinten, vagy az Európai Gyógyszerkönyv kidolgozásáról szóló egyezményben részt vevő államok szintjén; karcinogén, mutagén tulajdonságok, környezetkárosító hatás; allergizáló hatás lehetősége, a terápiás index, a dózis, stabilitás (fény, oxigén, hőmérséklet, pH-változás), valamint a kémiai, gyógyszerészeti és mikrobiológiai minőség.

#### **4. A készítési eljárás**

- a) aszeptikus töltés = 5
- b) végső sterilizálás = 4
- c) feloldás, keverés nem a gyógyszer előkészítése céljából = 2
- d) hígítás, nem a gyógyszer előkészítése céljából = 2
- e) csak töltés (nem steril terméknel) = 1

#### **5. A gyógyszerrel való ellátás**

- a) csak külső = 5
- b) főleg külső (B:K  $\approx$  1:2) = 4
- c) külső és belső (B:K  $\approx$  1:1) = 3
- d) főleg belső (B:K  $\approx$  2:1) = 2
- e) csak belső = 1

\* \* \*

### ***2. számú jegyzet: a magisztrális gyógyszerekre vonatkozó kockázatelemzés eredménye alapján a termékdokumentációnak az alábbi témákat kell érintenie:***

#### **1. A magisztrális gyógyszer előállításából adódó előnyök**

- a) a végső előállítási folyamat leírása;
- b) a magisztrális gyógyszer-előállítás előnyeinek bemutatása.

#### **2. Összetétel**

- a) az összetevők funkciója;
- b) annak bemutatása, hogy az aktív hatóanyagok, segédanyagok és a csomagolás megfelel a vonatkozó előírásoknak, figyelembe véve a beteg speciális szükségleteit;
- c) a kiindulási anyagok eredetének nyomon követhetősége és specifikációja;
- d) a közvetlen csomagolóanyagok specifikációja, stb.

#### **3. Az elkészült termék gyártásközi ellenőrzése és minőségellenőrzése**

- a) termékspecifikus eljárások;
- b) a tételekre vonatkozó feljegyzések.

#### 4. Az elkészült termék gyártásközi ellenőrzése és minőségellenőrzése

- a) mintavétel;
- b) analitikai módszerek;
- c) elfogadhatósági feltételek, stb.

#### 5. A vizsgálati tételek eredményei (információk a készítési eljárás kifejlesztéséről, háttéréről és értékeléséről, beleértve a vizsgálatokat is)

#### 6. Validáció

- a) a készítési eljárás validációja;
- b) az analitikai módszerek validációja.

#### 7. Stabilitási megfontolások

- a) a saját stabilitás-vizsgálatok terve;
- b) a stabilitási adatok értékelése, stb.

#### 8. A készítmény alkalmazása és betegtájékoztató

---

<sup>1</sup> Érintett államok: Ausztria, Belgium, Bosznia-Hercegovina, Bulgária, Cseh Köztársaság, Ciprus, Dánia, Egyesült Királyság, Észtország, Finnország, Franciaország, Görögország, Hollandia, Horvátország, Írország, Izland, Lengyelország, Lettország, Litvánia, Luxemburg, Macedónia Volt Jugoszláv Köztársaság, Magyarország, Málta, Montenegró, Németország, Norvégia, Olaszország, Portugália, Románia, Spanyolország, Svédország, Svájc, Szerbia, Szlovák Köztársaság, Szlovénia, Törökország.