

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 H, et al. Legislation on the preparation of medicinal products in European pharmacies and the Council of Europe Resolution

Published by group.bmj.com
Eur J Hosp Pharm 2017;24:224-229.
doi: 10.1136/ejhpharm-2016-001016

ЗАКОНОДАТЕЛСТВО ЗА ПРИГОТВЯНЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ В ЕВРОПЕЙСКИТЕ АПТЕКИ И РЕЗОЛЮЦИЯТА НА СЪВЕТА НА ЕВРОПА

Х. П. А. Шийпърс¹, Дж. Лангедийк², В. Нееруп Хандлос³, С. Уалсер⁴, М. Д. Б. Шутйенс⁵, К. Нийф^{6,7}

¹Министерство на здравеопазването, благосъстоянието и спорта, Утрехт, Нидерландия

²Катедра по фармакоепидемиология и клинична фармакология, Утрехтски институт за фармацевтични науки (UIPS), Университет в Утрехт, Утрехт, Нидерландия

³Capital Region Pharmacy, Херлев, Дания

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

⁵Университет по фармацевтично право в Утрехт, Утрехт, Нидерландия

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

⁷CAPHRI Училище за обществено здраве и първични грижи, Маастрихтски университет, Медицински център, Маастрихт, Нидерландия

LEGISLATION ON THE PREPARATION OF MEDICINAL PRODUCTS IN EUROPEAN PHARMACIES AND THE COUNCIL OF EUROPE RESOLUTION

H P A Scheepers¹, J Langedijk², V Neerup Handlos³, S Walser⁴, M H Schutjens⁵, C Neef^{6,7}

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

²Department of Pharmacoepidemiology & Clinical Pharmacology, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences (UIPS), Utrecht University, Utrecht, 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

⁷CAPHRI School for Public Health and Primary Care, Maastricht, The Netherlands

РЕЗЮМЕ

Въведение: Правата на пациентите трябва да бъдат достатъчно защитени, дори когато не съществува подходящо разрешено лекарство или то е недостъпно на пазара. Резолюция, приета от Съвета на Европейския съюз през 2011 г., има за цел хармонизиране на стандартите за качество и безопасност при аптечното приготвяне на лекарствени продукти в Европа.

Двата стълба на регулацията на ЕС и изключенията от тях

Системата за регулиране на лекарствените продукти е изградена върху два стълба: разрешение за употреба на лекарствения продукт и лиценз за производство и търговия на едро. Тази статия дава представа за неотдавнашното тълкуване на Съд на Европейския съюз относно обхвата на регулирането на лекарствените продукти на Европейския съюз (ЕС) и обстоятелствата, при които Регламентът на ЕС не се прилага: аптечно приготвени продукти, специалитети и състрадателната употреба на лекарства, включваща и лиценз за производство.

Регламентна на ЕС и Резолюцията относно аптечно приготвените продукти

Аптечно приготвените продукти се разрешават при определени строги условия съгласно регламентите на ЕС. Въпреки това аптеките, специализирани в приготвянето и разпространението на лекарствени продукти за населението, не отговарят на тези строги условия в регламента на ЕС. Освен регулаторния контекст, в Европа са необходими съответни стандарти за безопасност и осигуряване на качеството, за да се защитят правата на пациентите и да се избегнат рисковете от аптечно приготвените продукти.

Дискусия и заключения: Резолюцията на Съвета на ЕС предоставя средство за установяване на стандарти за безопасност и осигуряване на качеството на аптечно приготвените продукти чрез насоки за добра производствена практика. Тя е достъпна за регулаторните власти и фармацевтите с цел предотвратяване на инциденти с лекарства, приготвени в аптеките, които могат да застрашат безопасността на пациентите. Авторите заключават, че аптечните практики са се променили с течение на времето в Европа и това може да бъде причина за реформиране на регулацията в ЕС относно лекарствените продукти.

ABSTRACT

Introduction: The rights of patients should be sufficiently protected even when an appropriate authorised medicine does not exist or is unavailable on the market. The Resolution, which was adopted by the Committee of Ministers of the Council of Europe in 2011, aims at harmonising quality and safety standards for pharmacy preparation of medicinal products in Europe.

Two pillars of EU regulation and the exceptions to them

The system of regulation of medicinal products is built upon two pillars: the marketing authorisation of the medicinal product and the licence for manufacturing and wholesale. This article provides insight into the recent interpretation of the European Court of Justice concerning the scope of European Union (EU) regulation of medicinal products and the circumstances in which the EU regulation does not apply: pharmacy preparations, specialties and the compassionate use of medicines, including manufacturing licence.

EU regulation and the Resolution concerning pharmacy preparation

Pharmacy preparations are allowed under certain strict conditions according to EU regulations. However, pharmacies specialised in preparation and distributing medicinal products to local pharmacies do not fulfil these strict conditions in EU regulation. Apart from the legal context, relevant standards for safety and quality assurance are needed in Europe in order to protect patients' rights and to avoid risks from pharmacy preparations.

Discussion and conclusions: The Council of Europe Resolution provides a means of establishing standards for safety and quality assurance for pharmacy preparations through Good Manufacturing Practice Guidelines. The Resolution is available to authorities and pharmacists in order to prevent incidents with medicines prepared in pharmacies which may threaten patients' safety. The authors conclude that pharmacy practices have changed over time in Europe and this may imply a reason for a reform of EU regulation on medicinal products.

ВЪВЕДЕНИЕ

Приготвянето на лекарства в аптеките е важен подход за осигуряването на индивидуалните нужди на всеки пациент в Европа. Това по-специално е случаят, ако подходящо разрешено лекарство не съществува или е недостъпно на пазара. Регламент на Европейския съюз (ЕС) определя при какви условия се изисква разрешение за употреба, за да достигне лекарствен продукт до пазара и при какви условия се изисква лиценз за производство и търговия на едро. Той обаче позволява някои облекчения (освобождаване от изисквания) – например аптечното приготвяне на лекарствени продукти. Някои техни аспекти, по-специално стандартите за осигуряване на качество и безопасност, не са хармонизирани в цяла Европа и следователно попадат в компетенциите на отделните държави-членки.

Комитетът на експертите по стандартите за качество и безопасност във фармацевтичните практики и фармацевтичните грижи, наричан по-нататък „Комитетът на експертите“, извърши проучване през 2008–2009 г. сред държавите – страни по Конвенцията за разработване на Европейската фармакопея. Това беше координирано от Европейския директорат за качество на лекарствата и здравеопазването към Съвета на Европа. Резултатите от проучването показват голямо разнообразие/разлики между страните респонденти в осигуряването на качеството и стандартите за лекарствени продукти, приготвени в аптеките. В допълнение, той показва пропуските в стандартите за осигуряване на качеството между лекарствата, приготвени в аптеките, и тези, приготвени от фармацевтичната индустрия (1). Резултатите бяха обсъдени сред експерти от здравните власти и от областта на семинар през 2009 г. Те имаха за цел идентифициране на критериите и ключовите елементи на стандартите за фармацевтична подготовка за приготвяне на лекарства в аптечни условия в Европа (2). Впоследствие експертният комитет предложи проект на резолюция за хармонизиране на стандартите за качество и безопасност при приготвянето на лекарствени продукти в аптечни условия в Европа. Това доведе до приемането на Резолюция CM/Res AP (2011)1 (3) (по-долу: Резолюцията) от Комитета на министрите на Съвета на Европа през 2011 г. и комитетът препоръча на държавите членки да изменят своето законодателство в съответствие с разпоредбите на Резолюцията (3). Тя беше предоставена на разположение на властите и фармацевтите, с цел предотвратяване на инциденти с лекарствени продукти, приготвени в аптеките, които могат да застрашат безопасността на пациентите. Комитетът

на експертите направи оценка на ефекта от резолюцията през 2013–2014 г. (4).

Тук очертаваме стълбовете на регулация на ЕС на лекарствените продукти, включително обстоятелствата, при които регламентът на ЕС не се прилага. Той дава представа за неотдавнашното тълкуване на Съда на европейските общности (СЕО) относно обхвата на регулирането от ЕС на лекарствените продукти и изключенията от него. Освен това статията набляга на факта, че в Европа са необходими съответни стандарти за осигуряване на безопасността и качеството като тези, предвидени в Резолюцията, за да бъдат защитени правата на пациентите и да се избегнат рисковете за пациентите, свързани с аптечното приготвяне. И накрая, оценяваме дали промяната в аптечната практика с течение на времето, както и скорошната съдебна практика, дават основание за реформата на регламента на ЕС относно лекарствените продукти.

ДВАТА СТЪЛБА НА РЕГУЛАЦИЯ В ЕС И ИЗКЛЮЧЕНИЯТА ЗА ТЯХ

Двата стълба на регулация

Системата за регулиране на лекарствените продукти се основава на два стълба: разрешението за употреба на лекарствения продукт и лиценза за производство и търговия на едро. В ЕС лекарствените продукти се регулират от Директива 2001/83/ЕО (5) и Регламент (ЕО) № 726/2004 (6). Директива установява в член 6, параграф 1, че нито един лекарствен продукт не може да бъде пускан на пазара на държава членка, освен ако разрешението за употреба не е издадено от компетентните органи на тази държава членка или на Европейската комисия (ЕО). Регламент (ЕО) № 726/2004 определя процедурата за получаване на разрешение за употреба с определени видове лекарствени продукти (член 3, Регламент (ЕО) № 726/2004). Всяко разрешение за употреба, издадено чрез тази процедура, е валидно в целия ЕС. Освен това Директива 2001/83/ЕО посочва процедурите за издаване на разрешение за употреба на лекарствени продукти, които не са разгледани в Регламент (ЕО) № 726/2004. Тези продукти могат да получат национално одобрение в една или повече държави членки (7).

Директивата също така установява, че производството на лекарствени продукти е предмет на притежаването на лиценз, издаден от държавите членки (член 40, параграф 1 от Директива 2001/83/ЕО). Освен това директивата също така посочва, че търговия/дистрибуция на едро и съхранението са обхванати от разрешение, дадено от държавата

членка в съответствие с настоящата директива (член 77 (1) Директива 2001/83/ЕО).

Двата стълба се прилагат само в случаите, когато е приложима самата Директива 2001/83/ЕО. Директивата се прилага за всеки лекарствен продукт, който е приготвен промишлено или е произведен по метод, включващ промишлен процес, както е определено в член 2, параграф 1 от Директива 2001/83/ЕО. Продуктите, които не отговарят на условията на член 2, не са предмет на разпоредбите на директивата. Значението на член 2 ще бъде обяснено по-подробно по-долу въз основа на съдебната практика на Съда на ЕС: *Abcur AB срещу Apoteket*.

Исключения от двата стълба на Директива 2001/83 / ЕО

Настоящата Директива 2001/83/ЕО съдържа редица изключения по отношение на гореспомнатите стълбове. Най-важните изключения, доколкото те са приложими по отношение на Резолюцията, са: аптечни препарати, специалитети, лекарствени продукти в програми за състрадателна употреба и изключение за лиценз за производство. Всички те се наричат изключения, въпреки че техният обхват и правна същност се различават.

Аптечно приготвяне на лекарствени продукти

Член 3 от Директива 2001/83/ЕО гласи, наред с други неща, че директивата не се прилага за:

- Магистрална рецептура, това е всеки лекарствен продукт, приготвен в аптека в съответствие с предписана рецепта за конкретен пациент; и към
- Фармакопейна рецептура, която е всеки лекарствен продукт, който е приготвен в аптека в съответствие с предписанията на а фармакопея и е предназначен да се доставя директно на пациенти, обслужвани от въпросната аптека.

И двете дефиниции съдържат множество кумулативни изисквания. Исключенията се прилагат само ако са изпълнени всички изисквания. В този случай не се изискват нито разрешение за употреба, нито лицензи за производство и търговия на едро, установени в директивата. Исключението за тези изисквания е приложимо и в случай на приготвяне на лекарствен продукт, за който на пазара се предлага алтернативен лекарствен продукт с разрешение за употреба. Неотдавнашно решение на Съда на ЕС изясни изискванията.

Abcur AB срещу Apoteket

По делото *Abcur AB срещу Apoteket*, 8 Apoteket, шведска държавна компания, която имаше изключителното право да продава лекарства на населението до юли 2009 г., произвежда и продава две лекар-

ства (*Noradrenalin APL* и *Metadon APL*), без да има разрешения за употреба за съответните продукти. *Abcur* произвежда и продава две сравними лекарства (*Noradrenalin Abcur* и *Metadon Abcur*), за които компанията е получила разрешения за употреба. *Abcur* е подал иск за обезщетение за икономическа загуба срещу *Apoteket*, поради популяризирането на лекарствени продукти без разрешение за употреба от *Apoteket*. Шведският съд е спрял делото, за да поиска решение от Съда на ЕС относно значението на специфични разпоредби на Директива 2001/83/ЕО.

Съдът на ЕС първо изясни обхвата на Директива 2001/83/ЕО, както е определено в член 2. Директивата се прилага за лекарствени продукти за хуманна употреба, предназначени да бъдат пуснати на пазара в държавите членки и произведени промишлено или произведени по метод, включващ промишлен процес. Според Съда на ЕС лекарственият продукт, произведен по метод, включващ промишлен процес, се характеризира чрез последователност от операции. Те могат да бъдат както механични, така и химически и са предназначени за производство на големи количества стандартизиран продукт. Това предполага, че Директива 2001/83/ЕО може да се прилага в случай на стандартизирано производство на големи количества лекарствен продукт, предназначен за складиране или търговия на едро, и в случай на производство в голям мащаб или в серия магистрални рецептури по партиди.

Тогава решението на Съда на ЕС се фокусира върху изключенията, според които Директива 2001/83/ЕО не се прилага за аптечно приготвяне на лекарствени продукти. За изключенията по отношение на магистралните формули, включени в член 3, точка 1, СЕО определи три кумулативни изисквания в разпоредбата. Първо, лекарственият продукт трябва да бъде приготвен в аптека. Второ, трябва да се подготви в съответствие с медицинско предписание. И накрая, рецептата трябва да бъде за отделен пациент. Според СЕО изискванията трябва да се тълкуват стриктно, което означава, че лекарственият продукт трябва да се приготвя в съответствие с медицинско предписание, което трябва да бъде издадено от лекар за конкретен пациент предварително, т.е. преди лекарственият продукт да бъде приготвен за този пациент.

Исключението за официалните формули в член 3, точка 2 също съдържа три кумулативни изисквания. Първо, лекарствените продукти трябва да се приготвят в аптека. Второ, лекарствените продукти трябва да се приготвят в съответствие с предписанията на фармакопеята. И накрая, лекарствените про-

дукти трябва да бъдат предназначени да се доставят директно на пациентите, обслужвани от въпросната аптека. Последното означава, както разясни Съдът на ЕС, че лекарственият продукт трябва да се доставя директно от аптеката, която го е приготвила, на пациентите, обслужвани от същата аптека. Следователно изключението на член 3, точка 2 не позволява на аптеките да доставят официални формули на други аптеки.

Съдът на Европейските общности осигури строго тълкуване на изключенията от Директива 2001/83/ЕО, като по този начин ограничи възможността за приготвяне на лекарствени продукти в аптечни условия, но не се произнесе относно фактите по конкретния случай пред шведския съд. Следователно шведският съд трябва да провери дали са изпълнени условията за прилагане на член 2 и член 3, точки 1 или 2 от Директива 2001/83/ЕО. Освен това трябва да се има предвид, че ако Директива 2001/83/ЕО не е приложима, това позволява на държавите членки да установят национални разпоредби по съответния въпрос. Тези разпоредби могат да включват например необходимост от национално разрешение за аптечно приготвяне на лекарствени продукти.

Novartis срещу Aprozut

Друг интересен случай на Съда на ЕС по отношение на аптечните препарати е Novartis срещу Aprozut. 9 Novartis притежава разрешение за употреба на лекарствения продукт Lucentis (ранибизумаб) за лечение на „мокър“ тип възрастово зависимата макулна дегенерация (ARMD), често срещана форма на загуба на зрение, свързана с възрастта. Препоръчителната доза за Lucentis е еднократна инжекция от 0,5 mg в окоето. Процедурата трябва да се извършва при асептични условия. Спринцовката и флаконът са одобрени само за еднократна употреба. Предварително напълнената спринцовка обаче съдържа повече от препоръчаната доза. Следователно, когато подготвя инжекцията, лекарят трябва да изхвърли излишния обем. Междувременно Avastin (бевацизумаб) е лекарство против рак, което се предлага като концентрат, приготвен за инфузионен разтвор (капково във вената) на Roche Pharma AG, който не е страна в главното производство. Avastin обаче е бил използван за лечение на ARMD извън етикета още преди разрешението за употреба на Lucentis. По финансови причини употребата на Avastin извън етикета е продължена и след това.

Aprozut е компания, която пълни спринцовки с Lucentis и Avastin. Тези спринцовки, които съдържат точното количество, необходимо за една инжекция, се раздават в аптеките. Продуктите на Aprozut

са много по-евтини, защото могат да напълнят повече спринцовки със съдържанието на един флакон Lucentis или Avastin. В съдебно дело между Novartis и Aprozut в Германия германският немски съд отправя въпроси до Съда на ЕС относно тълкуването на разпоредбите на ЕС.

Интересното е, че Съдът на ЕС не е направил оценка до каква степен са разрешени продуктите на Aprozut съгласно изключенията за приготвяне на лекарствени продукти в аптечни условия. Съдът на Европейските общности счете, че Aprozut не се нуждае от разрешение за пускане на пазара за пълнене на спринцовки за инжекции с лекарствата на Lucentis и Avastin, стига да отговарят на следните условия: Пълненето на спринцовките не трябва да води до модификация на лекарствения продукт; пълненето става само въз основа на индивидуални предписания; и инжекцията се прилага от лекаря, предписал лекарството. При тези обстоятелства дейностите не могат да бъдат приравнени на ново пускане на пазара на лекарствен продукт, както е включено в първия стълб на регламента на ЕС, описан по-горе.

Тази присъда на Съда на ЕС изясни необходимостта от разрешение за употреба. Случаят също е свързан с необходимостта от лиценз за производство, но това ще бъде обсъдено в лиценз за производство.

Специалитети

Държавите членки могат, съгласно член 5, параграф 1 от Директива 2001/83, да изключат лекарствените продукти от разпоредбите на директивата. Лекарствените продукти, предоставени въз основа на член 5, параграф 1, са известни също като специалитети. Те могат да включват лекарствени продукти, внесени от други страни, или лекарствени продукти, произведени за конкретен пациент. Член 5, параграф 1 обаче съдържа редица изисквания. Първо, изключението трябва да бъде в съответствие с действащото законодателство в държавата членка. Второ, изключението трябва да бъде предназначено за удовлетворяване на специални нужди. Освен това лекарствените продукти трябва да се доставят в отговор на добросъвестна непоискана поръчка, формулирана в съответствие със спецификациите на оторизиран медицински специалист и за използване от неговите отделни пациенти под пряката лична отговорност на медицинските специалисти. Следователно тези специалитети са лекарства, които се предписват на определен пациент от медицински специалист. СЕО отново изясни значението на разпоредбата и също така очерта обхвата на изключението за специалности.

Европейска комисия срещу Република Полша

Законът за лекарствата в Полша заяви, че не се изисква разрешение за употреба на лекарствени продукти, внесени от други държави членки, ако тези лекарствени продукти съдържат една и съща активна съставка, същата концентрация и една и съща лекарствена форма, но имат по-ниска цена, отколкото разрешените в Полша лекарствени продукти. В случая Европейската комисия срещу Република Полша (10) ЕК застъпи позицията, че политиката на Полша противоречи на изискването за разрешение за търговия в член 6, параграф 1 от Директива 2001/83/ЕО, докато Полша твърди, че разпоредбата в националното им законодателство се основава на гореспоменатото изключение, предвидено в член 5, параграф 1 от директивата.

В присъдата на СЕО се посочва, че основното правило е, че лекарствен продукт може да бъде пуснат на пазара само ако е издадено разрешение за употреба. Изключенията трябва да се тълкуват ограничително, а заявлението трябва да остане в изключение, за да се запази практическият ефект от процедурата за разрешаване за употреба.

Впоследствие Съдът обясни значението на „специална нужда“ и „добросъвестна непоискана поръчка“ в член 5, параграф 1. Специални нужди „се прилагат само за отделни ситуации, обосновани от медицински съображения, и се предполага, че лекарственият продукт е необходим, за да отговори на нуждите на пациента“ (11). „Добросъвестна непоискана поръчка“ означава „лекарственият продукт трябва да е бил предписан от лекаря в резултат на действителен преглед на пациентите му и въз основа на чисто терапевтични съображения“ (12).

Освен това, както разисква СЕО, изключението за специалитети „може да се отнася само за ситуации, при които лекарят счита, че здравословното състояние на отделните му пациенти изисква да се прилага лекарствен продукт, за който няма одобрен еквивалент на националния пазар или е недостъпен на този пазар“ (13). Специални нужди не съществуват в случаите, когато на националния пазар вече има разрешени лекарствени продукти със същите активни вещества, една и съща дозировка и същата форма. Интересно е, че финансовите съображения не спадат към специална нужда.

За аптечната практика трябва да се има предвид, че изключението за специалитети не се прилага за случаите, когато е налице разрешен лекарствен продукт със същата активна съставка, същата концентрация и същата форма на представяне. Изключе-

нието може да бъде оправдано само от специалните нужди на пациента, а не от финансови съображения.

Програма за състрадателно използване

Третото изключение се отнася до програмата за състрадателна употреба, която е установена в член 83 от Регламент (ЕО) № 726/2004. Това представлява изключение от забраната за пускане на пазара на лекарствени продукти без разрешение за употреба, както е посочено в член 6 от Директива 2001/83/ЕО. По състрадателни причини държавите членки могат да предоставят лекарствен продукт за хуманна употреба на група пациенти с хронично или сериозно инвалидизиращо заболяване или чисто заболяване се счита за животозастрашаващо и които не могат да бъдат лекувани задоволително от разрешен лекарствен продукт. Лекарственият продукт трябва да има достъп до централизираната процедура за придобиване на разрешение за употреба в Регламент (ЕО) № 726/2004. Това освобождаване може да се прилага само за лекарствени продукти, които са предмет на заявление за централизираната процедура за придобиване на разрешение за употреба в Европейската агенция по лекарствата или които са в процес на клинични изпитвания. Държавите членки не са задължени да прилагат програмата за състрадателна употреба в националните си закони. Ако обаче решат да го направят, те трябва да спазват изискванията на член 83 от Регламент (ЕО) № 726/2004.

Лиценз за производство

Последното изключение се отнася до лиценз за производство. Член 40, параграф 2 от Директива 2001/83/ЕО гласи, че не се изисква лиценз за производство за приготвяне, разделяне, промени в опаковката или представянето, когато тези процеси се извършват единствено за доставка на дребно от фармацевти в разпределителни аптеки или от лица, законно упълномощени в държавите членки да извършват такива процеси. Това изключение за аптеките се прилага независимо от наличието на еквивалентни разрешени лекарствени продукти. Случаят Novartis срещу Arozut също е от значение тук, тъй като освен необходимостта от разрешение за употреба, обсъдено по-горе, имаше и въпрос дали за Arozut се изисква лиценз за производство. Германското правителство твърди, че такова разрешение няма да е необходимо, тъй като е установило изключение съгласно гореспоменатата разпоредба за специалитетите. Както беше обсъдено по-рано, това изключение се прилага само в случаите, когато няма наличен еквивалентен продукт. Това условие не е било изпълнено в случая на продукта на Arozut,

базиран на Lucentis, въпреки че може да се прилага по отношение на Avastin.

Не се изисква лиценз и за производство на спринцовки с Lucentis, стига тези процеси да се извършват единствено за доставка на дребно от фармацевти в разпределителни аптеки. Националните съдилища решават дали тези условия са изпълнени. Следователно приемливостта на дейностите, извършвани от Aprozut, до голяма степен зависи от националното законодателство, свързано с професията на фармацевта, прилагането на регламента за специалностите и изискванията относно аптечното приготвяне на лекарствени продукти в практиката на държавите членки.

РЕГЛАМЕНТЪТ НА ЕС ЗА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ И РЕЗОЛЮЦИЯТА ОТНОСНО ПОДГОТОВКА НА АПТЕКА

В ЕС, както е обяснено по-горе, лекарствените продукти се регулират от Директива 2001/83/ЕО и Регламент (ЕО) № 726/2004. Това законодателство на ЕС предлага известно пространство за аптечно приготвяне на лекарствени продукти, но само при определени строги условия, определени в тези регламенти. Аптеките, специализирани в приготвянето, обаче не винаги могат да изпълняват тези строги условия.

В случай, че Директива 2001/83/ЕО не изисква разрешение за употреба на лекарствения продукт, държавите членки имат право да установят национални разпоредби за лекарствените продукти, приготвени в аптека. Тези разпоредби могат например да предвиждат необходимост от национални разрешения за аптечно приготвяне на лекарствени продукти. За аптечно приготвени продукти, които са извън обхвата на Директива 2001/83/ЕО, Резолюцията предоставя насоки за държавите членки.

Резолюцията, приета от 36 държави членки, предоставя средство за установяване на стандарти за безопасност и осигуряване на качеството на лекарствените продукти, приготвени в аптечни условия. Резолюцията не е правно обвързваща, но изразява желанието на държавите членки да имат възможност за централизирано аптечно приготвяне и да уеднаквят стандартите за безопасност и качество на аптечните препарати. Помага на фармацевтите да определят какви са адекватните стандарти за качество. Преди приготвяне фармацевтът винаги трябва да извършва оценка на риска, за да определи нивото на системата за осигуряване на качеството, което трябва да се приложи към процеса на приготвяне

на лекарствения продукт. Резолюцията препоръчва Насоките за добра производствена практика 14 15 да се използват като отправна точка за подходяща система за качество за „високорискови препарати“ и да се използва PIC/S GPP Guide 16 за „нискорискови препарати“. Резолюцията обсъжда и множество други елементи, които могат да бъдат включени в системата за безопасност и осигуряване на качеството на лекарствените продукти, приготвени в аптечни условия. Те включват: продуктово досие, съдържащо специфични за продукта качествени свойства и специфични за обекта производствени условия; критерии за разрешение за употреба; етикетирание; спазване на фармакопейните изисквания; разрешение за аптеки или лицензи за компании, които правят препарати за аптеки; прозрачност и безопасност; комуникация и информация на пациентите и разпространение на аптечни препарати.

Централизацията и специализацията на фармацевтичното аптечно приготвяне са настъпили в множество държави членки, като в същото време все повече аптеки нямат необходимата апаратура и компетентност да изпълнят стандартите за качество на приготвянето на лекарствени продукти. Някои аптеки може да са преустановили приготвянето на магистрални и официални лекарствени продукти и вместо това да използват услугите на аптеки, специализирани в аптечното приготвяне. Специализираните аптеки обикновено са в по-добра позиция от аптеките, които приготвят лекарствени продукти в малък мащаб. Те са по-способни да инвестират в стандарти за осигуряване на качество и безопасност като тези, свързани с персонала, помещенията и оборудването. В действителност държавите членки са установили национални разпоредби по отношение на специализираните аптеки и са взели предвид елементите за безопасност и качество на резолюцията. Това е представено в отделна статия (4).

ДИСКУСИЯ И ЗАКЛЮЧЕНИЯ

Системата за европейско регулиране на лекарствените продукти има два стълба: разрешение за употреба на лекарствения продукт и лиценз за производство. Законодателството на ЕС относно лекарствените продукти – Директива 2001/83 / ЕО и Регламент № (ЕО) 726/2004 – предвижда редица изключения, при които законодателството на ЕС или специфични разпоредби, например изискването за разрешение за употреба, не се прилагат. СЕО даде тълкуване на законодателството, в което установява, че множество продукти са предмет на регулиране, като от своя страна ограничава съществуването

им, и доста случаи, които са предмет на изключения. Тълкуването на Директива 2001/83/ЕО ограничава пространството за аптечно приготвяне на лекарствени продукти. Не е сигурно дали това тълкуване отчита факта, че магистралните формули и официалните формули не са налични за множество пациенти, чиято аптека е преустановила аптечното приготвяне. Тези аптеки, които не приготвят лекарствени вещества, възлагат тази дейност на подизпълнители на аптеки, специализирани в приготвянето и отпускането на аптеки.

Ограниченото пространство за аптечно приготвени продукти повдига въпроса дали директивата на законодателството на ЕС 2001/83/ЕО трябва да бъде изменена. Като се има предвид, че СЕО ограничава продуктите, предмет на изключенията в законодателството на ЕС, е важно да се прецени дали здравеопазването и правата на пациентите са достатъчно гарантирани в случаите, когато нуждите на пациента не могат да бъдат удовлетворени от разрешен лекарствен продукт, произведен от фармацевтичната индустрия. Днес аптеките могат да решат да използват услугите, предлагани от аптеките, специализирани в приготвянето на лекарствени продукти, за да отговорят на специалните нужди на пациентите. Аптеките, специализирани в приготвянето на лекарствени продукти в аптечни условия, изпълняват важна роля и в осигуряването на лекарствени продукти, например когато наличността на индустриален продукт с разрешение за употреба е прекъсната или напълно спряна. Доставка на лекарствени продукти от специализирани аптеки до местните аптеки обаче не е разрешена въз основа на член 3 от Директива 2001/83/ЕО, както е доказано по делото *Abcur* срещу *Apoteket*. Изключението на член 5 от посочената директива по отношение на „специалитетите“ може да бъде опция за разрешаване на аптеките, специализирани в приготвянето на лекарствени продукти, да отпускат своите продукти, но това е само ако са изпълнени условията на член 5. Дали член 5 е реален вариант, който се вписва в законодателството на ЕС, се нуждае от допълнителна оценка. Ако нито едно от тези изключения не се прилага, тогава системата от два стълба на Директива 2001/83/ЕО е напълно приложима. Това означава, че се изисква разрешение за употреба на лекарствения продукт и лиценз за производство на аптеката.

Ако условията в дефиницията на аптечното приготвяне в Директива 2001/83/ЕО са изпълнени, тогава Директивата не се прилага и държавите членки могат да установят национални разпоредби за ап-

течните препарати. Националните разпоредби могат да се основават на стандартите за безопасност и осигуряване на качеството, посочени в Резолюцията, включително ситуацията, при която има външни доставки на лекарствени продукти от специализирани аптеки до отпускащите аптеки. Това може да намали риска за пациентите, свързани с аптечното приготвяне.

Предишни изследвания показват, че има големи различия в стандартите и политиките по отношение на аптечното приготвяне на лекарствени продукти в Европа (1). Въпреки това е обичайна практика във всички държави членки да разрешават аптечно приготвяне на лекарствени продукти за лечение на пациенти, за които на пазара не се предлага лицензиран лекарствен продукт (4). Необходима е допълнителна оценка, за да се установи дали аптечното приготвяне и свързаните с него национални политики са в съответствие с действащото законодателство на ЕС и Резолюцията и последствията от тях.

Ако практиките по отношение на приготвянето на лекарствени продукти в аптеки в европейските страни не се вписват в действащото законодателство на ЕС, тогава може да има реален проблем за индивидуалните грижи за пациентите. Смятаме, че трябва да има достатъчно място за приготвяне на лекарства в аптеките, за да се отговори на нуждите на отделните пациенти в Европа, при условие че не съществува разрешено лекарство или е недостъпно на пазара. Аптечните препарати трябва да могат да задоволят всички специални нужди на пациента, включително нуждите на пациентите, принадлежащи към аптека, която е спряла приготвянето на лекарствени продукти и го е възложила на подизпълнител – аптека, специализирана в приготвяне на лекарствени продукти. Според нас обаче това подизпълнение е само в интерес на пациента при условие, че аптеката, специализирана в приготвяне на лекарствени продукти, изпълнява всички елементи за безопасност и качество, посочени в Резолюцията.

Какъв е приносът на настоящото изследване?

Какво е вече известно по тази тема?

● Регламентът на ЕС определя при какви условия се изисква разрешение за употреба, за да се пусне лекарствен продукт на пазара и при какви условия се изисква лиценз за производство и търговия на едро. Регламентът на ЕС обаче допуска някои изключения, като например за аптечно приготвените продукти.

● Честа практика в държавите членки е да разрешават аптечно приготвени продукти за лечение на пациенти, за които на пазара няма наличен лицензиран лекарствен продукт. От 2011 г. на държавите членки на ЕС се препоръчва да използват Резолюция на Съвета на Европа относно стандартите за качество и безопасност на аптечно приготвените продукти за специалните нужди на пациентите.

Какъв е приносът на настоящото изследване?

● Статията очертава стълбовете на регулация на лекарствените продукти в ЕС, включително обстоятелствата, при които регламентът на ЕС не се прилага. Тя също така дава представа за неотдавнашното тълкуване на СЕО относно обхвата на регулирането на ЕС на лекарствените продукти и изключенията от него. Съответните стандарти за безопасност и осигуряване на качеството, като тези, предвидени в Резолюцията, са необходими в Европа, за да се защитят правата на пациентите и да се избегнат рисковете, свързани с аптечно приготвените продукти.

● По делото *Abcur AB срещу Apoteket* СЕО предостави стриктно тълкуване на изключенията, описани в Директива 2001/83/ЕО, като по този начин ограничи възможността за аптечни препарати. Ако практиките по отношение на подготовката на аптеки в европейските страни не се вписват в действащото законодателство на ЕС, тогава може да има реален проблем за индивидуалните грижи за пациентите.

Благодарности: Авторите благодарят на делегатите от страните от Съвета на Европа.

Сътрудници НРАС подготви ръкописа. JL, VNH, SW, MHS и CN го преразгледаха критично. Всички автори дадоха окончателно одобрение за оригиналния ръкопис и неговата преработена версия.

Конфликти на интереси: Няма декларирани.

Произход и партньорска проверка: Не е поръчано; вътрешна партньорска проверка.

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", (24 September 2009 at the European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM), Council of Europe, in Strasbourg). <http://www.edqm.eu/en/quality-and-safety-standards-1244.html> (accessed 17 Oct 2014).
3. 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.
4. Scheepers HPA, Neerup Handlos V, Walser S, et al. Impact of the Resolution on quality and safety Assurance standards for the preparation of medicinal products in pharmacies. doi:10.1136/ejpharm-2016-001017
5. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use.
6. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency.
7. Ebberts HC, Langedijk J, Bouvy JC, et al. An analysis of marketing authorization applications via the mutual recognition and decentralised procedures in Europe. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71:1237-44.
8. Joint cases C-544/13 and C-545/13 *Abcur v Apoteket* [2015].
9. C-535/11 *Novartis v Apozyt* [2013].
10. C-185/10 *Commission v Poland* [2012].
11. C-185/10 *Commission v Poland* [2012], paragraph 34.
12. C-185/10 *Commission v Poland* [2012], paragraph 35.
13. C-185/10 *Commission v Poland* [2012], paragraph 36.
14. Good manufacturing practices (GMP): practices as specified in European Commission Directive 2003/94/EC.
15. *EudraLex*, Volume 4, on guidelines for good manufacturing practices for medicines for human and veterinary use.
16. "Guide to good practices for the preparation of medicinal products in health care establishments", in *Pharmaceutical Inspection Convention Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S) Guide PE 010*.