

ZAPISNIK

41. sjednice Povjerenstva za farmakopeju

Agencije za lijekove i medicinske proizvode održane 6. 11. 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. Hrvoje Pavasović (HP)
6. Marina Kukalj Banović (MKB)
7. Biljana Blažeković (BB)
8. Melita Brčić Kostić (MBK)
9. Davorka Jakšić (DJ)

Odsutni članovi:

1. Maja Osenički Švarc (MOŠ) – zamjenica predsjednika Povjerenstva, ispričala se
2. Kristina Janeković Petras (KJP) – ispričala se
3. Maria Luise Stričak (MLS) – ispričala se
4. Josipa Cvek (JC) – 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. Kokristali – sustavno farmakopejsko nazivlje

8. Radna grupa za biljne droge – izvještaj o radu**9. Prijedlozi za objavljivanje novih tekstova u Hrvatskoj farmakopeji****10. Razno****11. Termini sjednica Povjerenstva u 2026. godini:**

42. sjednica: četvrtak, 26. 2. 2026. god.

43. sjednica: utorak, 2. 6. 2026. god.

44. sjednica: četvrtak, 5. 11. 2026. 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 40. sjednice jednoglasno je usvojen.

Ad 4.

Prisutni članovi Povjerenstva za farmakopeju (dalje: Povjerenstvo) informirani su o najvažnijim novostima iz Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) i Europskog ravnateljstva za kakvoću lijekova i zdravstvenu skrb Vijeća Europe (engl. *European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care, EDQM*).

HALMED je ocijenjen visokom ukupnom ocjenom 4,9 od mogućih 5,0 u sklopu programa ocjenjivanja poslovanja nacionalnih agencija za lijekove u Europskoj uniji. Time je HALMED svrstan među najbolje ocijenjene agencije za lijekove u EU. Program ocjenjivanja pod nazivom *Benchmarking of European Medicines Agencies* (BEMA) provodi tijelo *Heads of Medicines Agencies* (HMA). BEMA-ini ocjenitelji boravili su u HALMED-u od 15. do 17. srpnja 2025.

Odjel službenog laboratorija za provjeru lijekova - OMCL HALMED-a je u razdoblju od 23. do 25. rujna 2025. godine uspješno prošao nadzor EDQM-a. Ovaj nadzor proveden je u svrhu ponovne atestacije, odnosno potvrde da službeni laboratorij HALMED-a nastavlja udovoljavati svim zahtjevima norme koja propisuje opće zahtjeve za osposobljenost ispitnih i umjernih laboratorija, kao i smjernicama sustava kakvoće OMCL mreže te Europskoj Farmakopeji.

HALMED je uspješno prošao redoviti nadzor zajedničkog europskog inspekcijskog programa „Joint Audit Programme“ (JAP), koji je proveden u razdoblju od 6. do 10. listopada 2025. godine. Takav

nadzorni program ključni je dio sustava kakvoće inspektorata dobre proizvođačke prakse (engl. *Good Manufacturing Practice*, GMP) u Europskoj uniji (EU) i Europskom gospodarskom prostoru (EGP). HP je istaknuo kako je istovremeno bio nadzor i u segmentu veterinarsko-medicinskih proizvoda.

HALMED je objavio na svojim internetskim stranicama Izvješće o prijavama sumnji na nuspojave lijekova u Republici Hrvatskoj u 2024. godini. Primijećeno je da udio zaprimljenih prijava od strane farmaceuta i dalje opada (14,5 %).

Na stranicama HALMED-a objavljeno je Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2024. godini.

Predstavnici Ministarstva zdravstva Ukrajine (MoH) i Državnog stručnog centra pri Ministarstvu zdravstva Ukrajine (eng. *State Expert Center Ministry of Health*, SECMoH) boravili su u posjetu HALMED-u od 22. do 23. srpnja 2025. godine u svrhu razmjene znanja i iskustva na putu Ukrajine u prilagodbi i usklađivanju regulatornog sustava za lijekove i medicinske proizvode Ukrajine s procedurama i pravnom stečevinom Europske unije.

Europska komisija će organizirati besplatnu jednodnevnu radionicu kao pripremu za obavezno korištenje EUDAMED baze za sljedeće module: gospodarski subjekti, UDI/medicinski proizvodi, prijavljena tijela i certifikati te nadzor tržišta. Radionica će se održati u hibridnom obliku u srijedu, 3. prosinca 2025. godine od 9.30 do 17.45 sati u Bruxellesu. Cilj radionice je pružiti pregled obveza prema Uredbi o medicinskim proizvodima i in vitro dijagnostičkim medicinskim proizvodima (Uredba (EU) 2017/745 - MDR i Uredba (EU) 2017/746 - IVDR).

HALMED obavještava svoje korisnike da je u tijeku nadogradnja sustava EDVS (Evidencija djelatnika i vanjskih suradnika) te je isti privremeno nedostupan.

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

Na 182. sjednici Komisije Europske farmakopeje (dalje: Komisija) usvojeno je 56 tekstova koji će biti uvršteni u izdanje Ph. Eur. 12.3. sa stupanjem na snagu 1. 7. 2026.

Na ovoj sjednici izabrana su dva nova potpredsjednika Komisije. Kao prvi potpredsjednik izabran je Dr Detlef Bartel iz Njemačke, a kao druga potpredsjednica Ana Borić iz Bosne i Hercegovine, naša kolegica s FBF-a. Oni će zajedno s Dr Eugeniom Cogliandro iz Italije, predsjednicom Komisije izabranoj na prethodnoj sjednici, činiti Predsjedništvo Komisije u narednom mandatu od tri godine. Voditelji i članovi stručnih grupa biraju se na sjednici u studenom 2025.

Nakon više od 10 godina rada na normama kakvoće u području monoklonskih protutijela predloženo je formalno zaključivanje ove pilot faze. Tijekom navedenog razdoblja uspješno je izrađeno nekoliko pojedinačnih monografija i nekoliko općih tekstova povezanih s provjerom kakvoće monoklonskih protutijela (tzv. „horizontalni standardi“). Provedene su i opširne konzultacije s korisnicima i dobivena uvjerljivo pozitivna povratna informacija o postignutim rezultatima. Stoga je predloženo formalno zaključivanje pilot faze i prelazak stručne grupe za monoklonska protutijela (MAB WP) u redovni režim rada kako bi se sveobuhvatnije mogao planirati program rada. Komisija je prihvatila navedeni prijedlog. Slično tome, nakon gotovo 15 godina rada na monografijama biofarmaceutskih lijekova predloženo je

zaključivanje i ove pilot faze. Prikazani su rezultati rada u proteklom razdoblju i zaključeno da je uspješno izrađeno više monografija biofarmaceutskih lijekova. Dodatno je naglašeno da je za optimizaciju rada najbolje povezati izradu monografije djelatne tvari s monografijom biofarmaceutskog lijeka, jer je često mala razlika između njihovih zahtjeva, a brojne se metode ponavljaju čime se izbjegava kasnije dupliciranje rada. Stoga je predloženo da se formalno zaključi pilot faza izrade monografija biofarmaceutskih lijekova te da se iste na program rada Ph. Eur. ubuduće dodaju uobičajenim postupkom nakon provedene preliminarne procjene izvedivosti kad je to potrebno. Dodatno je predloženo da se stečena iskustva u radu na ovim monografijama prenesu u obliku novog tehničkog vodiča za izradu monografija iz ovog specifičnog područja. Komisija je prihvatila navedene prijedloge.

Komisija je 2024. godine povjerila stručnoj grupi EDSForm zadatak rada na izradi novog formularija za nestašice lijekova (radni naziv: *European Drug Shortages Formulary*). Grupa je posljednjih godinu dana intenzivno radila na uspostavljanju okvira za takav formularij kroz definiranje kriterija za odabir i izradu monografija farmaceutskih oblika prikladnih za galensku i magistralnu izradu u ljekarnama u slučaju nestašica određenih bitnih lijekova. Na ovoj je sjednici uz pregled rada stručne grupe predstavljen okvirni plan objave formularija. Prve monografije i opći tekstovi trebali bi biti spremni za objavljivanje u Pharmeuropei 1. 10. 2025. te bi nakon pregleda komentara od strane stručne grupe trebale biti predstavljene Komisiji za odobravanje na sjednici u ožujku 2026. godine. Nakon odobrenja Komisije, tekstovi će biti predloženi na usvajanje Europskom odboru za lijekove i farmaceutsku skrb (eng. *European Committee on Pharmaceuticals and Pharmaceutical Care*, CD-P-PH). To je ujedno i ukratko opisan proces izrade formularija za nestašice koji će se primjenjivati i za naknadno dodane tekstove i potrebna ažuriranja. Očekivani datum objave formularija predviđen je negdje tijekom mjeseca travnja 2026. godine.

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

Još jednom je ponovljeno da je Ph. Eur., počevši od 12. izdanja, dostupna isključivo u digitalnom obliku.

Grupa za raspravu o farmakopeji (eng. *Pharmacopoeial Discussion Group*, PDG) objavila je prihvaćanje kandidature Farmakopeje Južne Koreje u sklopu novog kruga proširenja članstva.

Hrvatski zavod za javno zdravstvo (HZJZ) ugostio je godišnji sastanak mreže službenih laboratorija za provjeru kozmetičkih pripravaka (eng. *European Network of Official Cosmetics Control Laboratories*, OCCLs). Radom OCCL mreže koordinira EDQM, a HZJZ je aktivni član još od uspostavljanja iste 2010. godine.

Nova skupina tekstova objavljena je za savjetovanje u Pharmeuropei 37.4, a GB je istaknuo tekstove koji se odnose na novi analitički postupak za kvantifikaciju etilenglikola (EG) i dietilenglikola (DEG). Ovo ispitivanje uvršteno je u zasebno poglavlje pojedinačnih monografija *Sorbitol, tekući, djelomično dehidratiran* (2048), *Sorbitol, tekući, kristalizirajući* (0436), *Sorbitol, tekući, nekristalizirajući* (0437) i *Maltitol, tekući* (1236) pod nazivom „Potencijalno krivotvorenje (Potential adulteration)“. U skladu s Općim napomenama, naglašeno je da su zahtjevi navedeni u ovom ulomku primjenjivi na cijeli opskrbeni lanac, od proizvođača do korisnika. Rok za davanje komentara je 31. 12. 2025.

Članovi su upućeni da za detaljnije informacije konzultiraju *PowerPoint* prezentaciju koja se nalazi u prilogu ovog zapisnika.

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, kao i zaključci rasprave o pojedinačnim izrazima, 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 objavi novog dodatka HRF 6.8. GB je istaknuo da su brojni tekstovi doživjeli veliku reviziju u ovom dodatku te istaknuo sljedeće revizije:

2.4.20 Određivanje elementarnih onečišćenja

Tekst odgovara odobrenom tekstu Grupe za raspravu o farmakopeji (eng. *Pharmacopoeial Discussion Group*, PDG). Koordinirajuća farmakopeja je Farmakopeja Sjedinjenih Država (USP). Neusklađena svojstva smještena su između crnih rombova (◆◆), dok su lokalni zahtjevi prisutni samo u tekstovima Ph. Eur. smješteni između bijelih rombova (◇◇). U tekstu je uvrštena napomena s uputnicom na opće poglavlje 5.8. Farmakopejsko usklađivanje da se ukaže da je tekst sada usklađen kroz PDG. U usporedbi s općim poglavljem objavljenim u 11. izdanju Europske farmakopeje, tekst je prošao sveobuhvatnu reviziju. Međutim, uglavnom je zadržan opći pristup određivanju elementarnih onečišćenja. U tom kontekstu naglašeno je da su postupci 1. i 2. navedeni kao primjeri. Korisnik može odabrati bilo koji analitički postupak pod uvjetom da udovoljava odgovarajućim validacijskim zahtjevima detaljno opisanima u općem poglavlju.

5.1.10 Smjernice za korištenje ispitivanja bakterijskih endotoksina (BET)

Ova je izmjena dio sveobuhvatne akcije koja cilja na potpuno uklanjanje ispitivanja pirogena na kunićima opisanog u općem poglavlju 2.6.8. *Pirogeni* (tzv. „rabbit pyrogen test“) iz Ph. Eur., a utječe na izmjenu mnogih tekstova Ph. Eur. Opće poglavlje 5.1.10. *Smjernice za korištenje ispitivanja bakterijskih endotoksina (BET)* revidirano je uz objavljivanje općeg poglavlja 5.1.13. *Pirogenost* tako da su određeni dijelovi iz poglavlja 5.1.10. (prvi stavak 1. ulomka Uvod, zatim 3. ulomak Procjena rizika i 12. ulomak Implementacija metoda opisanih u Ph. Eur.) prebačeni u poglavlje 5.1.13. Dodatno su izbrisani neki dijelovi poglavlja 5.1.10. jer se smatraju neprimjenjivima ili suvišnima nakon objavljivanja poglavlja 5.1.13. Izbrisan je 13. ulomak Zamjena metode propisane monografijom, budući da je ista opisana u Općim napomenama i da je predmet općeg poglavlja 5.27. *Usporedivost alternativnih analitičkih postupaka*. Također su uklonjene uputnice na ispitivanje pirogena na kunićima. U uvodu je dodana uputnica na opće poglavlje 2.6.32. *Ispitivanje bakterijskih endotoksina primjenom rekombinantnog faktora C*, budući da smjernice dane u tom poglavlju također mogu biti primjenjive.

Tvari za farmaceutsku uporabu (2034)

Zahtjevi za bakterijske endotoksine i pirogene zamijenjeni su jednim novim zahtjevom za pirogenost. Novi zahtjev odnosi se na opće poglavlje 5.1.13. *Pirogenost* koje daje smjernice za odabir i primjenu odgovarajućeg ispitivanja pirogenosti (ispitivanje bakterijskih endotoksina ili ispitivanje aktivacije monocita). Stoga je iz ove opće monografije izbrisana uputnica na ispitivanje pirogena opisano u općem poglavlju 2.6.8. *Pirogeni* (tzv. „rabbit pyrogen test“). Ova je izmjena dio sveobuhvatne akcije koja cilja na potpuno uklanjanje ispitivanja pirogena na kunićima iz Ph. Eur., a utječe na izmjenu mnogih tekstova Ph. Eur. U skladu s ovom revizijom, ako je tvar za farmaceutsku uporabu označena kao kao tvar bez bakterijskih endotoksina ona udovoljava ispitivanju bakterijskih endotoksina opisanom u općim poglavljima 2.6.14 ili 2.6.32. Ako je deklarirano da tvar ne sadrži pirogene, tvar za farmaceutsku uporabu udovoljava odgovarajućem ispitivanju pirogena. Važno je napomenuti da se revizijom ovog općeg poglavlja ne dovode u pitanje strategije koje uključuju ispitivanje bakterijskih endotoksina koje proizvođači već koriste za kontrolu pirogenosti svojih proizvoda i koje je odobrilo nadležno tijelo, niti je njezin cilj potaknuti naknadnu procjenu pirogenosti.

Farmaceutski pripravci (2619)

Pirolizidinski alkaloidi (PA) su spojevi koji sadrže dušik i koji se prirodno nalaze u biljkama. Nekoliko stotina strukturno različitih PA pronađeno je u nekoliko tisuća različitih biljnih vrsta. Mnoge od ovih biljaka su uobičajeni korov, koji može kontaminirati sirovine biljnog podrijetla koje se koriste za proizvodnju lijekova. Rezultat toga je onečišćenje materijala biljnog podrijetla, ali i drugih prirodnih proizvoda poput meda, pirolizidinskim alkaloidima, obično u vrlo malim količinama. U ulomku Ispitivanja dodana je uputnica na opće poglavlje *Onečišćenja pirolizidinskim alkaloidima (2.8.26)* kako bi korisne smjernice koje su u njemu navedene bile vidljivije korisnicima.

Ad 7.

Na nedavni upit iz Odjela za odobravanje lijekova (OZOL) za hrvatski naziv djelatne tvari „vorasidenib hemicitric acid, hemihydrate“ koja u lijeku Voranigo dolazi u obliku kokristala, Ured za farmakopeju predložio je da se primijene pravila za solvate i pišemo ovako: „vorasidenib hemicitratna kiselina hemihidrat“. Za solvate smo u suglasnosti s Povjerenstvom za lijekove usvojili sljedeću preporuku: „*Na 36. sjednici PPh održanoj 29. veljače 2024., donesena je sljedeća preporuka: „ naziv solvata pisati odvojeno, te u neioniziranom obliku (primjerice: ceftarolinfosamil acetatna kiselina hidrat umjesto ceftarolinfosamil acetat hidrat).*“

Pojavom prvih odobrenih lijekova s djelatnim tvarima u obliku kokristala postavlja se i pitanje sustavne tvorbe hrvatskog (farmakopejskog) nazivlja za ovu skupinu djelatnih tvari. Trebalo bi za početak raspraviti je li sustavna tvorba naziva za ovu skupinu potrebna i je li moguća? Koliko je bitno u nazivu djelatne tvari moći razlučiti radi li se primjerice o soli ili o kokristalu? S jedne strane, bilo bi poželjno imati takvo razlučivanje, jer su različita i svojstva tih djelatnih tvari, a i općenito je dobro imati što veći red u sustavu imenovanja radi veće konzistentnosti i smanjenja mogućnosti dovođenja u zabludu na temelju naziva. Ipak, na temelju razmatranja definicija i same prirode kokristala proizlazi da je tanka granica između soli i kokristala da je ponekad teško odrediti o kojoj vrsti tvari je riječ. U literaturi nalazimo i pojam „salt cocrystal continuum“ koji ukazuje na nedovoljno razjašnjene dileme u vezi klasifikacije kokristala kao zasebne skupine. Neki autori zagovaraju grupiranje kokristala zajedno sa

solima, ali i tu ne postoji konsenzus oko daljnje klasifikacije. Dodatnu kompleksnost u pogledu sustavne tvorbe naziva donosi činjenica da i soli mogu tvoriti kokristale. Mogućnosti razmatranja sustavnog nazivlja kokristala otežana su i malim brojem odobrenih lijekova koji djelatne tvari imaju u obliku kokristala (Steglatro, Entresto).

Na prethodnoj sjednici (40.) u raspravi oko nazivlja smjesa složili smo se oko tvorbe sustavnog nazivlja za tvari koje nisu smjese (*Prijedlog 3*). U zaključku smo naveli da se pravilo odnosi jednako na soli, kokristale, molekulske komplekse i sl. Tada smo razmatrali primjere aminofilina i tehnecija, za koje nemamo saznanja o detaljima strukture, radi li se o soli, kokristalu, kompleksu, ... ali za koje u njihovim opisima u monografijama nije izričito navedeno da se radi o smjesama. U tim primjerima bilo je moguće i logično primijeniti pravilo pisanja jedne riječi. Postavlja se sada pitanje na koje vrste spojeva se treba primijeniti ovo pravilo i je li ono općenito primjenjivo? Na primjeru lijeka Voranigo, ne čini se moguće primijeniti ovo pravilo u slučaju djelatne tvari u obliku kokristala. Tu je konkretno primijenjeno pravilo tvorbe naziva za solvate (36. sjednica PPh).

Na sjednici su razmotrena sljedeća pitanja:

1. Opseg Prijedloga 3) – sustavnog naziva za smjese. Na koje vrste tvari se odnosi ovo pravilo: soli, kokristale; molekulske komplekse (koje?), drugo?
2. Primjenjivost pravila tvorbe naziva za solvate za djelatne tvari koje dolaze u obliku kokristala.
3. Mogućnosti/potreba sustavne tvorbe naziva djelatnih tvari koje dolaze u obliku kokristala.

Nakon rasprave Povjerenstvo se složilo oko prijedloga da je zasada najlogičnije djelatne tvari u obliku kokristala pisati prema pravilu za solvate. U vezi ranije spomenutog prijedloga 3) sustavnog nazivlja za smjese zaključeno je da se ono sigurno može primijeniti na soli i na koordinacijske komplekse, dok to nije jasno za druge vrste spojeva, npr. kokristale.

Budući da u Ph. Eur. nema monografija koje su definirane izričito za tvari koje dolaze u obliku kokristala, u ovom trenutku ne znamo koji će biti pristup Ph. Eur. prema tvorbi nazivlja kokristala. Zaključeno je kako su kokristali dovoljno heterogena skupina sama za sebe te da mali broj primjera odobrenih lijekova zasada ne pružaju dovoljno jasnoće za odabiranje jedinstvenog sustavnog rješenja za tvrobu farmakopejskog nazivlja.

Osim toga, istaknuto je da i dalje imamo neujednačenost kod tvorbe naziva smjesa te kako bi bilo dobro riješiti pitanje nazivlja za smjese tvari prije dogovora oko sustavne tvorbe naziva kokristala. U HRF su prisutni različiti pristupi tvorbi naziva smjesa tvari i to uporabom zareza, veznika „i“ ili prijedloga „s“, spojnice „-“ te pisanjem više riječi odvojeno. LZ ukazuje i na nazive smjesa u kojih su riječi koje tvore naziv napisane zajedno (npr. cetilpalmitat).

Ad 8.

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.

Ad 9.

Nije bilo prijedloga za objavljivanje novih tekstova u HRF.

Ad 10.

Nije bilo dodatnih prijedloga za razmatranje.

Ad 11.

Potvrđeni su datumi sljedećih sjednica Povjerenstva (za 2026. godinu):

42. sjednica: četvrtak, 26. 2. 2026. god.

43. sjednica: utorak, 2. 6. 2026. god.

44. sjednica: četvrtak, 5. 11. 2026. god.