

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

DIJANA BRATINIĆ

**DIPLOMSKA NALOGA**

UNIVERZITETNI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2016

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

DIJANA BRATINIĆ

**REGULATORNI OKVIRJI IN KRITIČNI VIDIKI ZAGOTAVLJANJA  
KAKOVOSTI V DISTRIBUCIJSKI VERIGI FARMACEVTSKIH IZDELKOV**

**REGULATORY FRAMEWORK AND CRITICAL ASPECTS OF QUALITY  
ASSURANCE IN THE DISTRIBUTION CHAIN OF PHARMACEUTICAL  
PRODUCTS**

Ljubljana, 2016

Diplomsko nalogo sem opravljala pod mentorstvom prof. dr. Franca Vrečerja, mag. farm. in somentorstvom mag. Virginie Pava Kelher, dipl. inž. kem. inž.

### **Zahvala**

*Za strokovne nasvete in pomoč ter potrpežljivost pri izdelavi diplomske naloge se zahvaljujem prof. dr. Francu Vrečerju, mag. farm. in somentorici mag. Virginii Pava Kelher, dipl. inž. kem. inž.*

*Hvala tistim, ki so me podpirali tekom študija.*

### **Izjava**

Izjavljam, da sem diplomsko delo samostojno izdelala pod vodstvom mentorja prof. dr. Franca Vrečerja, mag. farm. in somentorice mag. Virginie Pava Kelher, dipl. inž. kem. inž.

Dijana Bratinić

## KAZALO VSEBINE

<b>POVZETEK</b> .....	<b>VII</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>VIII</b>
<b>SEZNAM OKRAJŠAV</b> .....	<b>IX</b>
<b>1. UVOD</b> .....	<b>11</b>
<b>1.1 Proizvodnja zdravil in zagotavljanje njihove kakovosti</b> .....	<b>11</b>
1.1.1 Stabilnost zdravila in pogoji shranjevanja, vključno z zahtevami v času distribucije .....	13
<b>1.2 Distribucijska veriga in dobra distribucijska praksa</b> .....	<b>14</b>
1.2.1 Globalizacija farmacevtske distribucijske verige .....	15
1.2.2 Ponarejena zdravila .....	15
<b>1.3 Evropske zahteve v distribucijski verigi zdravil</b> .....	<b>17</b>
1.3.1 Razvoj evropskih smernic dobre distribucijske prakse .....	18
<b>1.4 Slovenska zakonodaja</b> .....	<b>19</b>
<b>2. NAMEN DELA</b> .....	<b>21</b>
<b>3. MATERIALI IN METODE</b> .....	<b>22</b>
<b>4. REZULTATI</b> .....	<b>23</b>
<b>4.1 Zahteve slovenske zakonodaje</b> .....	<b>23</b>
4.1.1 Pridobitev dovoljenja za promet na debelo v Sloveniji.....	23
4.1.2 Posredništvo .....	26
4.1.3 Uvoz zdravil .....	26
4.1.4 Primerjava slovenske zakonodaje pred in po objavi veljavnih evropskih smernic za DDP in ponarejena zdravila .....	27
<b>4.2 Primerjava starih in veljavnih evropskih smernic dobre distribucijske prakse ter opis novih načel</b> .....	<b>30</b>
4.2.1 Predpis za vzdrževanje sistema kakovosti.....	30
4.2.2 Osebjne in oprema.....	31
4.2.2.1 Osebjne.....	31
4.2.2.2 Oprema.....	32
4.2.3 Prostori in skladiščenje.....	32
4.2.3.1 Načela dobre skladiščne prakse.....	33
4.2.4 Dokumentacija.....	34
4.2.5 Postopki in dejavnosti trgovcev na debelo .....	34

4.2.6	Podatkovna baza EudraGMDP .....	35
4.2.7	Vrnjena zdravila, reklamacije, odpoklic zdravil .....	37
4.2.8	Zunanji izvajalci in posredništvo .....	38
4.2.9	Transport .....	38
4.2.9.1	Zabojniki za transport zdravil .....	40
<b>4.3</b>	<b>Načela sistema obvladovanja kakovosti in opredelitev kritičnih točk .....</b>	<b>41</b>
4.3.1	Načela sistema obvladovanja kakovosti.....	41
4.3.2	Opredelitev kritičnih točk distribucije zdravil.....	46
4.3.2.1	Začetek distribucijske poti - PROIZVAJALEC.....	46
4.3.2.2	Ureditev odnosov in odgovornosti med naročniki in zunanjimi izvajalci v distribucijski verigi .....	47
4.3.2.3	Prevzemne listine za sledljivost izdelka.....	48
4.3.2.4	Raztovarjanje zdravil.....	49
4.3.2.5	Uvozniki.....	50
4.3.2.6	Letalski prevoz zdravil.....	50
4.3.2.7	Namenska vozila in transportni zabojniki .....	51
4.3.2.8	Temperaturne naprave za vzdrževanje in merjenje pogojev .....	56
4.3.2.9	Skladiščenje in začasno skladiščenje .....	57
4.3.2.10	Kontrola temperature med fazami transporta.....	58
4.3.2.10.1	<i>Temperaturne ekskurzije .....</i>	<i>59</i>
4.3.2.10.2	<i>Preprečevanje temperaturnih odklonov .....</i>	<i>62</i>
4.3.2.10.3	<i>Ovrednotenje temperaturnih odklonov .....</i>	<i>62</i>
4.3.2.11	Zaščita pred vstopom ponarejenih zdravil v distribucijsko verigo .....	65
4.3.2.11.1	<i>Zaščitni elementi za preverjanje avtentičnosti in identifikacijo zdravila .....</i>	<i>65</i>
4.3.2.11.2	<i>Zaščita pred poseganjem v zdravilo .....</i>	<i>67</i>
4.3.2.11.3	<i>Nakup zdravil preko medmrežja .....</i>	<i>67</i>
<b>5.</b>	<b>RAZPRAVA .....</b>	<b>70</b>
<b>6.</b>	<b>SKLEPI .....</b>	<b>76</b>
<b>7.</b>	<b>LITERATURA .....</b>	<b>78</b>

## KAZALO SLIK

Slika 1: Prikaz enega od možnih primerov distribucije zdravila (19, 27) .....	18
Slika 2: Prikaz treh poglavitnih aspektov za uspešno opravljanje distribucije zdravila (19, 20) .....	41
Slika 3: Prikaz postopka za oceno tveganja (43) .....	43
Slika 4: Sklenitev pisne pogodbe med naročniki in zunanjimi izvajalci (51) .....	47
Slika 5: IATA nalepka za farmacevtske izdelke, ki se shranjujejo pri temperaturi od 2 °C do 8 °C (60) .....	51
Slika 6: Primer pasivnega sistema transportnega zabojnika, izoliranega s polistirenom. Na desni polovici slike je zabojnik opremljen tudi z merilcem temperature (50) .....	54
Slika 7: Časovno odvisno spreminjanje temperature od števila hladilnih vložkov (64) .....	55
Slika 8: Časovno odvisno spreminjanje temperature od zamrznjenosti hladilnih vložkov (64) .....	56
Slika 9: Primer elektronskega zapisovalnika podatkov (66) .....	57
Slika 10: Primera kemičnih indikatorjev (66) .....	57
Slika 11: Delež resnih nepravilnosti, ki se nanašajo na področja zagotavljanja primerne temperature v distribucijski verigi (70) .....	60
Slika 12: Primer označevanja zdravila z 2D podatkovno kodo ECC200 (76, 77) .....	65
Slika 13: a) Primer logotipa za slovenske spletne lekarne b) Primer logotipa za britanske spletne lekarne (82) .....	67
Slika 14: Oblikovne zahteve za logotip (82) .....	68
Slika 15: Primer logotipa s simboloma dveh držav (levo zgoraj), z vizualnim efektom (desno zgoraj), s spremenjeno obliko (levo spodaj), z neprimerno velikostjo (desno spodaj) (82) .....	69

## KAZALO ENAČB

Enačba 1: Izračun srednje kinetične temperature (68) .....	62
--	----

## KAZALO PREGLEDNIC

Preglednica I: Primerjava veljavnega pravilnika o prometu na debelo in predlaganega osnutka novega pravilnika .....	25
Preglednica II: Primerjava predpisov starega in novega Zakona o zdravilih, ki se nanašajo na področje distribucije zdravila .....	27
Preglednica III: Primerjava novega in starega pravilnika o označevanju in navodilu za uporabo zdravil za uporabo v humani medicini .....	29
Preglednica IV: Primerjava transportnih vozil s kontrolirano in spremenljivo temperaturo .....	52
Preglednica V: Predpisi za čas začasnega skladiščenja .....	58
Preglednica VI: Deleži zabeleženih nepravilnosti glede na področja distribucijske prakse v Veliki Britaniji (70) .....	59
Preglednica VII: Primerjava predpisov za kontrolo temperature .....	61
Preglednica VIII: Primer predloga PDA za zapis informacij za transport zdravila (73) .....	64

## **POVZETEK**

Proizvodnja zdravil je reguliran, kontroliran in validiran sistem, ki mora zagotavljati ponovljivo izdelavo varnih, kakovostnih in učinkovitih zdravil. Visok nivo kakovosti, ki smo ga dosegli v proizvodnji zdravil/farmacevtskih izdelkov moramo ohraniti vse do končnega uporabnika. Cilj dobre distribucijske prakse je bolnikom zagotavljati samo zdravila, ki smo jih v proizvodnem mestu sprostili za uporabo na predpisan način. Zagotavljati moramo sledljivost vsakega pakiranja zdravila. Globalizacija farmacevtske distribucijske verige in tehnološki razvoj zdravil predstavljata izzive za zagotavljanje predpisanih klimatskih pogojev (temperature in/ali vlage v transportu in skladiščenju zdravil) ter preprečevanje vstopa ponarejenih zdravil v zakonito distribucijsko verigo zdravil.

V diplomski nalogi smo analizirali razlike med starimi smernicami dobre distribucijske prakse 94/C 63/03 in veljavnimi smernicami 2013/C 343/01 ter analizirali posledične spremembe v slovenski zakonodaji. Primerjali smo stanje pred in po implementaciji sprememb, pri tem pa smo upoštevali tudi podzakonske predpise, ki so v pripravi. Opredelili smo potencialne kritične točke za zmanjšanje kakovosti zdravila v času njegove distribucije, za katere smo poiskali rešitve v svetovnih smernicah, izpostavili smo pomen že vzpostavljenih postopkov in pripravili pregled tehničnih rešitev, ki so ključni za obvladovanje kakovosti zdravila. Analizirali smo vpliv objave smernic 2011/62/EU na spremembe v evropski regulativi in slovenski zakonodaji na temo preprečevanja vstopa ponarejenih zdravil v zakonito distribucijsko verigo.

Ugotovili smo, da so veljavne evropske smernice dobre distribucijske prakse dvignile nivo sistema kakovosti v distribucijski verigi ter vsebujejo proaktiven pristop za izboljšanje primerne ravnanja z zdravilom. Tehnične rešitve, kot so sprejem enotnega logotipa za spletne lekarne in specializirane prodajalne, implementacija serializacije zdravil ter zaščitnih elementov za ugotavljanje nedovoljenega posega v zdravilo, bodo signifikantno otežile vstop ponarejenih zdravil v zakonito distribucijsko verigo. V prihajajočih letih pričakujemo razvoj tehničnih rešitev za vzdrževanje temperature v distribuciji, natančnejša določila za serializacijo zdravil in zaščitne elemente za ugotavljanje nedovoljenega posega v zdravilo.

## **ABSTRACT**

Production of a medicinal product is a regulated, controlled and validated system, which assures repeatable quality of medicinal products that are safe, effective and of required quality. A high level of medicine's quality achieved in the production has to be maintained to the end user (i.e. a patient). The goal of good distribution practice is to provide patients only with medicinal products that were released at a production site for usage and delivered in a defined manner. We have to assure traceability of every packaging of each medicinal product. Due to pharmaceutical distribution chain globalization and medicinal technological development, assurance of defined climatic conditions during the transport and storage of medicinal products and prevention of falsified medicines entry into the legal distribution chain are a challenge.

In the thesis, we analyzed differences between old guidelines of good distribution practice 94/C 63/03 and currently valid guidelines 2013/C 343/01. We analyzed consequential changes in the Slovene legislation and compared it before and after the implementation of the changes, where we included also Slovene rules currently in preparation. We defined potential critical points which could reduce quality of the medicinal product in a distribution chain. We looked for solutions in global guidelines, emphasized the importance of already implemented solutions and prepared a review of technical solutions crucial for medicine's quality assurance. We analyzed the impact of published guidelines 2011/62/EU on European regulation and the Slovene legislation on prevention of falsified medicines entering into the legal distribution chain.

We have concluded that valid European guidelines on good distribution practices increased the quality system in the distribution chain and contain a proactive approach for improving the proper handling of the product. Technical solutions, such as adoption of common logo for online (internet) pharmacies and specialized stores, implementation of serialization of medicines and anti-tampering device, will significantly complicate the entry of falsified medicines into the legal distribution chain. In upcoming years, we expect the development of technical solutions for temperature maintenance in distribution chain and also detailed regulations and rules for serialization of medicines and anti-tampering devices.



## SEZNAM OKRAJŠAV

CAPA	»corrective action and preventive action« (korektivni in preventivni ukrep)
CMR	»Convention relative au contrat de Transport international des Marchandises par route« (Konvencija o pogodbi za mednarodni cestni prevoz blaga)
DDP	dobra distribucijska praksa
DPP	dobra proizvodna praksa
DzP	dovoljenje za promet
EFPIA	»European Federation of Pharmaceutical industries and Associations« (Evropsko združenje originatorskih podjetij v Evropi)
EGP	Evropski gospodarski prostor
EudraGMDP	»European Union Drug Regulating Authorities database on good manufacturing practice and good distribution practice« (Podatkovna baza regulatornih organov Evropske unije o dobri proizvodni praksi in dobri distribucijski praksi)
FEFO	»first expired first out« (prvi poteče, prvi ven)
FIFO	»first in first out« (prvi noter, prvi ven)
FMEA	»Failure Mode Effects Analysis« (analiza možnih napak in njihovih posledic)
FMECA	»Failure Mode, Effects and Criticality Analysis« (analiza možnih napak, njihovih učinkov in kritičnosti)
FTA	»Fault Tree Analysis« (analiza drevesa napak)
GPS	»Global Positioning System« (globalni sistem za pozicioniranje)
GSI	mednarodna neprofitna organizacija, ki razvija rešitve in izdeluje globalne standarde za učinkovitost in vidnost oskrbe v dobavni verigi
GTIN	»Global Trade Item Number« (globalna trgovinska številka izdelka)
HACCP	»Hazard Analysis and Critical Control Points« (analiza tveganja in kritičnih kontrolnih točk)
SOP	standardni operativni postopek
IATA	»International Air Transport Association« (Mednarodno združenje za zračni transport)

ICH	»International Conference on Harmonisation« (Mednarodna konferenca o usklajevanju)
ISTA	»International Safe Transit Association« (Mednarodno združenje za testiranje varnosti tranzita)
JAZMP	Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
MHRA	»Medicines and Healthcare products Regulatory Agency« (Britanska regulatorna agencija za zdravila in zdravstvene pripomočke)
MKT	»Mean Kinetic Temperature« (srednja kinetična temperatura)
PDA	»Parenteral Drug Association« (Združenje za parenteralna zdravila)
RS	Republika Slovenija
UID	»Unique identifier« (edinstvena oznaka)
USP	»United States Pharmacopeia« (ameriška farmakopeja)
WHO	»World Health Organisation« (Svetovna zdravstvena organizacija)

## 1. UVOD

### 1.1 Proizvodnja zdravil in zagotavljanje njihove kakovosti

V farmacevtski industriji moramo izpolnjevati obsežne in stroge regulatorne ter zakonodajne zahteve, da lahko začnemo tržiti katero koli novo zdravilo. Imetnik dovoljenja za promet (DzP) z zdravilom mora za pridobitev tega dovoljenja predložiti dokumentacijo, ki jo zahtevajo smernice in zakonodaja Evropske komisije ter nacionalna zakonodaja zadevne države članice v kateri želi podjetje pridobiti dovoljenje za promet z zdravilom. Zdravila lahko nato proizvaja poslovni subjekt, ki ima veljavno dovoljenje za proizvodnjo zdravil. Tega proizvajalec pridobi na podlagi odobrene vloge, ki jo predloži pristojnemu organu v zadevni državi članici v kateri ima namen proizvajati (1). Pristojni organ v Sloveniji, ki ureja zdravila za uporabo v humani medicini, je Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP) (2).

Pogoji za pridobitev dovoljenja za proizvodnjo zdravila v Sloveniji so definirani v veljavnem Zakonu o zdravilih, ta pa predpisuje, da mora proizvajalec zdravil:

- izvajati proizvodnjo v skladu z določili smernic dobre proizvodne prakse, pri tem pa mora uporabljati samo tiste zdravilne učinkovine, ki so bile proizvedene v skladu s smernicami dobre proizvodne prakse za zdravilne učinkovine in katerih dobava je potekala v skladu z dobro distribucijsko prakso;
- zaposlovati ustrezno število strokovnjakov glede na obseg in področje poslovanja;
- zaposleno mora imeti usposobljeno odgovorno osebo za sproščanje posameznih proizvedenih serij zdravil, ki ima ustrezno izobrazbo druge stopnje s področja farmacije ali drugega naravoslovnega področja, kot je navedeno v Zakonu o zdravilih, in delovne izkušnje pri proizvajalcih zdravil z dovoljenjem za proizvodnjo. Odgovorna oseba mora biti vedno dosegljiva in omogočeno ji mora biti opravljanje njenih nalog s potrebnimi sredstvi. Vse odgovorne osebe so vpisane v nacionalni register, JAZMP pa o njih vodi evidenco;
- razpolagati z opremo, napravami in prostori, ki so v skladu s smernicami dobre proizvodne prakse in so ustrezni za proizvodnjo zdravil in njihovo kontrolo, shranjevanje, sproščanje serij in odpremo zdravil (3).

Proizvodnja zdravil je reguliran, kontroliran in validiran sistem, ki zagotavlja ponovljivo izdelavo varnih, kakovostnih in učinkovitih zdravil (3,4). Visok nivo kakovosti farmacevtskih izdelkov vzdržujemo z izvedbo kvalifikacije strojne in programske opreme, prostorov, klimatskih sistemov, validacijo procesov proizvodnje in analiznih metod za vrednotenje kakovosti izdelkov (5). Proizvajalec mora pri proizvodnji in sproščanju serij zdravil upoštevati odobrene specifikacije iz dovoljenja za promet z zdravilom ter dovoljenja za proizvodnjo zdravil, predpise nacionalne zakonodaje ter načela dobrih praks (dobra proizvodna praksa, dobra skladiščna praksa, dobra kontrolna laboratorijska praksa, dobra distribucijska praksa ...). Po predložitvi popolne nacionalno predpisane dokumentacije (t.i. vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom) ter po uspešno opravljenem pregledu o izpolnjevanju pogojev za opravljanje proizvodnje zdravil mu nacionalni pristojni organ izda veljavno dovoljenje za proizvodnjo. S pridobitvijo dovoljenja poslovni subjekt pridobi pravico proizvodnje zdravila v skladu z dovoljenjem za promet z zdravilom in pravico do prodaje zdravila imetnikom veljavnega dovoljenja za promet z zdravilom na debelo (3, 4).

Proizvajalec zdravila mora zagotavljati ponovljivo izdelavo varnih, kakovostnih in učinkovitih zdravil ter vzdrževati zahtevani nivo kakovosti farmacevtskih izdelkov. Za proizvodna mesta v Sloveniji je za izvajanje rednih obdobjnih pregledov po uradni dolžnosti pristojna JAZMP, ki mu po ugotovljeni skladnosti proizvodnje zdravil z načeli in smernicami dobrih praks izda potrdilo o dobri proizvodni praksi t.i. certifikat dobre proizvodne prakse (DPP) (3, 6).

V slovenski zakonodaji in smernicah dobre proizvodne prakse je določeno, da mora imeti proizvajalec zdravila zaposleno tudi usposobljeno odgovorno osebo za sproščanje serij zdravila v promet, ki s podpisom izjave o skladnosti proizvodnje z načeli dobre proizvodne prakse in sprostitevnega certifikata za vsako serijo zdravila zagotovi, da je bila zadevna serija proizvedena in shranjevana v skladu z dovoljenjem za promet z zdravilom in načeli dobre proizvodne prakse. Sprostitevni certifikat serije zdravila je eden od glavnih dokumentov, ki je temeljnega pomena za uspešno sledljivost vsake serije od trenutka, ko ta zapusti proizvodno mesto in vstopi v distribucijsko verigo ter dokument, ki je potreben za prodajo in prevzem zdravila (3, 7, 8).

Visok nivo kakovosti, ki smo ga dosegli v proizvodnji zdravila moramo ohraniti vse do končnega uporabnika in omogočiti, da bolniki uporabljajo samo zdravila, ki so varna,

kakovostna in učinkovita, kar pomeni, da v distribucijski verigi ne sme priti do sprememb v katerikoli lastnosti zdravila (9).

### **1.1.1 Stabilnost zdravila in pogoji shranjevanja, vključno z zahtevami v času distribucije**

Stabilnost zdravila je po definiciji Svetovne zdravstvene organizacije (»World Healthcare Organisation« - WHO) sposobnost zdravila, da v času roka uporabnosti ohrani fizikalne, kemijske in mikrobiološke značilnosti znotraj specificiranih mej (10). Med pomembnimi kriteriji za zagotavljanje ustrezne kakovosti, varnosti in učinkovitosti zdravila sta tudi transport in shranjevanje (pri tem mislimo na skladiščenje med posameznimi akterji distribucije, pri veletrgovcih in v lekarnah), ki jih moramo izvajati pri pogojih shranjevanja zahtevanih v veljavnem dovoljenju za promet z zdravilom (11).

Zahteve za pogoje shranjevanja so rezultat stabilnostnih študij, ki jih izvedemo v skladu s smernicami »International Conference on Harmonisation« (ICH), ter so obvezen del farmacevtsko-kemičnega in biološkega dela dokumentacije za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom. Študije so zasnovane tako, da dokažemo fizikalno in kemijsko stabilnost same zdravilne učinkovine in farmacevtskega izdelka, v katerega je vgrajena v izbrani primarni ovojnini, v kateri bo zdravilo na trgu. Študije izvedemo pri temperaturah in relativni vlažnosti, predpisanih v smernicah ICH. Na osnovi izvedenih pospešenih stabilnostnih študij določimo in kasneje z dolgoročnimi stabilnostnimi študijami potrdimo rok uporabnosti zdravila, ki v tem obdobju zagotavlja učinkovitost, varnost in kakovost zdravila, če je to hranjeno pri navedenih klimatskih pogojih (temperaturi in relativni vlažnosti) (3,12).

Glede na zahtevane pogoje shranjevanja, ki smo jih določili na osnovi izvedenih stabilnostnih študij, delimo zdravila na naslednje skupine:

- zdravila, ki jih shranjujemo pri sobni temperaturi. Na podlagi navedb v Evropski farmakopeji shranjevanje na sobnih pogojih dovoljuje shranjevanje pri temperaturnem razponu od 15 °C do 25 °C (13).
- če temperatura ni navedena v informacijah o zdravilu in na sekundarni ovojnini, se zdravilo shranjuje pri temperaturi do 30 °C, pri čemer se temperatura ne sme znižati pod 15 °C (14).
- zdravila, ki zahtevajo shranjevanje v hlajenih prostorih, delimo na naslednje skupine:

- od 8 do 15 °C (shranjevanje na hladnem),
- od 2 do 8 °C (shranjevanje v hladilniku),
- pod –15 °C (shranjevanje v zamrzovalniku) (13).

Nekatera zdravila zahtevajo bolj strogo kontrolo temperature shranjevanja kot druga, saj zahtevajo shranjevanje v ozkem temperaturnem razponu, pri čemer se fizikalno-kemijske značilnosti zdravila spremenijo zaradi povišanja temperature nad predpisanim intervalom shranjevanja in/ali temperaturo pod njim. Poleg sprememb v fizikalnih lastnostih zdravil se lahko pojavijo tudi kemične spremembe sestavin zdravila, pri čemer nastanejo razgradni produkti sestavin in zniža se vsebnost zdravilne učinkovine, zaradi česar zdravilo ni več učinkovito, varno ali ni ustrezne kakovosti (11).

Na spremembo temperature so izredno občutljiva zdravila, ki se shranjujejo od 2 do 8 °C, kot so npr. zdravilne učinkovine proteinskega izvora (npr. inzulini, monoklonska protitelesa) in cepiva, pri katerih padec temperature pod 0 °C pomeni ireverzibilno izgubo farmakološke aktivnosti, saj pripravek pri tej temperaturi zmrzne. Farmaceutska industrija navaja zgoraj navedeno skupino zdravil kot produkte, ki zahtevajo shranjevanje v t.i. hladni verigi in najvišji nivo kontrole temperature med transportom in skladiščenjem (15, 16).

Po sprostitvi serije zdravila iz proizvodnega mesta vstopi le-ta iz kontroliranega procesa v distribucijsko verigo, ki je manj kontroliran sistem in za katerega so se začele pojavljati vse večje potrebe po natančnejših določilih, ki bi omogočila vzdrževanje zagotavljanja kakovosti (9, 17, 18).

V Evropski uniji veljajo danes obsežne zakonodajne zahteve, katerim moramo ustrezati, da lahko za novo zdravilo pridobimo dovoljenje za promet, ga nato proizvajamo in distribuiramo do končnih uporabnikov, vendar pa so bile regulatorne in zakonodajne zahteve in načela dobre proizvodne prakse postavljena že nekaj desetletij preden so bila objavljena prva načela dobre distribucijske prakse (1).

## **1.2 Distribucijska veriga in dobra distribucijska praksa**

Evropska komisija definira dobro distribucijsko prakso (DDP) kot sistem zagotavljanja kakovosti, ki določa odgovornosti, postopke, organizacijo, izvajanje, nadzor shranjevanja

zdravila znotraj zahtev imetnika dovoljenja za promet z zdravilom in ukrepe obvladovanja tveganja skozi celotno distribucijsko verigo od proizvajalca zdravila do zdravstvenih ustanov (19).

### **1.2.1 Globalizacija farmacevtske distribucijske verige**

Farmacevtska industrija postaja vse bolj globalizirana in s tem je vse težje zagotavljati učinkovitost, varnost ter ustrezen nivo kakovosti zdravila skozi celotno distribucijsko verigo zdravil. Ta mora zagotavljati transport in skladiščenje zdravil v skladu s temperaturnimi zahtevami imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, nepretrgano oskrbo prebivalstva z zdravili ter njihov uvoz ali izvoz. Posledica globalizacije so vse daljše transportne poti dobave zdravila med državami ali celo med kontinenti, kar ima za posledico vse večje zahteve obvladovanje klimatskih razlik v relativni vlažnosti, temperaturnih razlik v času transporta in skladiščenja zdravila ter uporabo različnih načinov transporta (letalski, ladijski, železniški ali cestni promet).

Ker je v distribucijsko verigo zdravil vključenih vse več udeležencev, so se pojavile tudi potrebe po natančnejših določbah za obvladovanje in sledenje temperaturno kontroliranega transporta in skladiščenja zdravil. Potrebno je vzpostaviti sistem, ki preprečuje odstopanja od zahtevane temperature shranjevanja zdravila ali kakršnih koli drugih sprememb v kakovosti in varnosti zdravila, zamenjavo zdravil zaradi neustrezne sledljivosti serij zdravil ali celo neuporabnost zdravil zaradi izteka roka uporabnosti, omogoči pravočasno dobavo zdravil do naročnika ter prepreči potencialne kraje zdravil in vstop ponarejenih zdravil v zakonito distribucijsko verigo (20).

### **1.2.2 Ponarejena zdravila**

S širjenjem farmacevtske distribucijske verige se vse pogosteje pojavlja tudi problem vstopa ponarejenih zdravil v zakonsko distribucijsko verigo, ki prav tako pomenijo veliko nevarnost za javno zdravje (21). Po nekaterih ocenah naj bi s ponarejenimi zdravili v letu 2010 nelegalni proizvajalci in distributerji zaslužili kar 75 milijard dolarjev (22). Svetovna zdravstvena organizacija ocenjuje, da je tržni delež ponarejenih zdravil na trgu med 10 in 30 %, v razvitih državah naj bi bil ta delež precej manjši, in sicer manj kot 1 %. Največjo nevarnost za vstop ponarejenih zdravil v zakonito distribucijsko verigo predstavljajo zdravila kupljena preko medmrežja (svetovnega spleta). WHO navaja, da je kar 50 %

zdravil, kupljenih preko medmrežja, ponarejenih in ta predstavljajo veliko nevarnost za bolnike (23). Tveganje za vstop ponarejenih zdravil na Evropski trg predstavlja tudi uvoz zdravil. Zahteve za uvoz zdravil in kdo lahko to dejavnost izvaja smo razložili v poglavju 4.1.3 »Uvoz zdravil« (24).

Evropska direktiva 2011/62/EU (24) definira ponarejeno zdravilo kot vsako zdravilo, ki lažno predstavlja:

- svojo istovetnost. Ta vključuje napačno navajanje imena zdravila, oznak na ovojnini ter navajanje katerekoli sestavine zdravila ter njihovo količino;
- svoj izvor, vključno z imetnikom dovoljenja za promet, proizvajalcem ter državami izvora in proizvodnje;
- svojo zgodovino, vključno z dokumentacijo in zapisi o njegovi distribucijski poti.

Pri obravnavanju ponarejenih zdravil moramo izključiti farmacevtske izdelke, ki kršijo pravice intelektualne lastnine in zdravila, pri katerih je prišlo do nenamerne napake v kakovosti (24).

Ponarejeno zdravilo je za uporabo neustrezno zaradi naslednjih razlogov:

- ne vsebuje zdravilne učinkovine in/ali posamezne deklarirane pomožne snovi,
- vsebuje zmanjšano ali povečano količino zdravilne učinkovine in/ali pomožnih snovi,
- vsebuje napačno sestavino, ki ni v skladu z dovoljenjem za promet z zdravilom,
- sestavine zdravila so vprašljive kakovosti,
- vsebuje previsoko vsebnost nečistot in razgradnih produktov (sorodnih substanc),
- zdravilo ni pakirano v ustrezno ovojnino oz. označevanje ni v skladu z dovoljenjem za promet.

Na trgu lahko najdemo tudi ponarejena zdravila, ki so neustrezna zaradi več zgoraj navedenih razlogov (25, 26).

Direktiva 2011/62/EU predpisuje uporabo zaščitnih elementov, ki bi omogočali preverjanje avtentičnosti zdravila, identificiranje vsakega posameznega pakiranja in uporabo zaščite na zunanji ovojnini, s katerim bi lahko zaznali nedovoljen poseg v zunanjo ovojnino zdravila. V direktivi je predvideno, da bi zaščitne elemente morala imeti zdravila, ki se izdajajo na recept, medtem ko zdravila, ki se izdajajo brez recepta, zaščitnih elementov ne potrebujejo, razen izjem v obeh primerih. Direktiva je predpisala, da Evropska komisija izvede oceno



tveganja za ponarejanje posameznih zdravil ali kategorij zdravil, pri kateri upošteva tveganja za javno zdravje, resnost bolezni, za katero se zdravilo uporablja, ter preteklo zgodovino ponarejanja zadevnega zdravila. Direktiva je predpisala objavo delegirane uredbe, ki vsebuje:

- sezname zdravil ali kategorije zdravil, ki bodo morala nositi zaščitni element, čeprav se izdajajo brez recepta ter seznam tistih, ki zaščitnega elementa ne potrebujejo, čeprav se izdajajo na recept;
- predpise o značilnosti zaščitnih elementov, tehnične zahteve, način in obseg preverjanja zaščitnih elementov v distribucijski verigi;
- predpise za sistem arhivov, v katerih bomo zbirali in preverjali informacije o zaščitnih elementih zdravil.

Direktiva 2011/62/EU predpisuje tudi, da moramo preprečiti vstop ponarejenih zdravil v zakonito distribucijsko verigo v prometu zdravil na drobno preko spletne mreže. S tem ciljem je določila, da Evropska komisija oblikuje skupen logotip, ki bi ga zakonita spletna mesta za prodajo zdravila na drobno objavila na svojih straneh (24). Pri tem moramo upoštevati predpis Zakona o zdravilih, ki določa, da v Sloveniji lahko preko spletne mreže prodajamo zdravila, ki se izdajajo brez recepta (3). Direktiva predpisuje, da bomo s skupnim logotipom preverjali zakonito poslovanje spletne lekarne ali specializirane prodajalne z zdravili brez recepta in se na ta način prepričali, da ne obstaja nevarnost za nakup ponarejenega zdravila (24). Evropska komisija je predvideno delegirano uredbo objavila, njene predpise pa bomo povzeli v poglavju 4.3.2.11 »Zaščita pred vstopom ponarejenih zdravil v distribucijsko verigo«.

### **1.3 Evropske zahteve v distribucijski verigi zdravil**

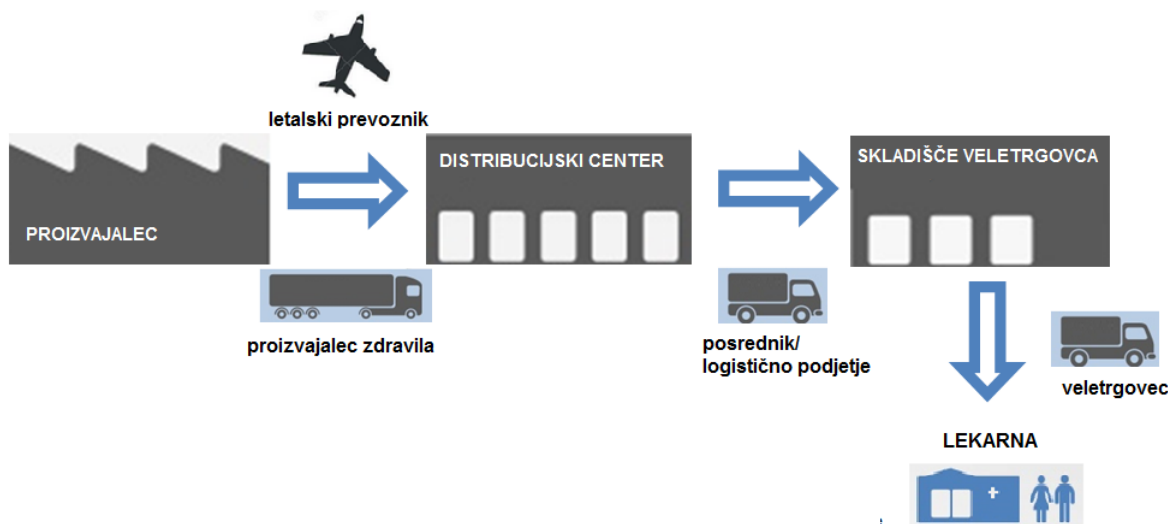
Z vse večjimi zahtevami za vzdrževanje stabilnosti in kakovosti zdravila po njegovem vstopu v distribucijsko verigo in preprečevanjem vstopa ponarejenih zdravil v zakonito distribucijsko verigo ter s ciljem zaščite javnega zdravja, je komisija Evropske unije okvirno leta 1992 pričela z razvojem smernic dobre distribucijske prakse.

Primarni cilji dobre distribucijske prakse so:

- neprekinjeno obvladovanje temperaturno kontroliranega transporta in skladiščenja zdravil;

- preprečevanje temperaturnih odstopanj od zahtevanega temperaturnega razpona shranjevanja zdravila ali kakršnihkoli drugih sprememb v lastnosti zdravila;
- preprečevanje zamenjav zdravil zaradi neustrezne sledljivosti serij ali celo neuporabnost zdravil zaradi izteka roka uporabnosti oz. zastarelost zdravila;
- zagotavljanje pravočasne dobave zdravil do pravega naročnika in bolnika;
- preprečevanje vstopa ponarejenih zdravil v zakonito distribucijsko verigo, preprečevanje potencialne kraje zdravil in shranjevanje zdravil v strogo varovanih in varnih območjih;
- distribucija zdravil, ki imajo veljavno dovoljenje za promet v skladu z zahtevami Evropske unije;
- izvedba učinkovitega odpoklica zdravila (9).

Zakon o zdravilih (ZZdr-2) definira promet na debelo z zdravili kot vse aktivnosti, ki vključujejo nakup zdravila, transport in shranjevanje zdravila, prodajo ter vnos, iznos ali izvoz zdravila, izključeno pa je izdajanje zdravil širši javnosti oz. končnim uporabnikom (promet z zdravili na drobno). Promet na debelo lahko opravljajo proizvajalci zdravila ter podizvajalci, posredniki in veletrgovci (3). Na sliki 1 je prikazan eden od možnih primerov distribucije zdravila.



Slika 1: Prikaz enega od možnih primerov distribucije zdravila (prirejeno po 19, 27)

### 1.3.1 Razvoj evropskih smernic dobre distribucijske prakse

Prva načela dobre distribucijske prakse so bila zapisana v Direktivi 92/25/EEC leta 1992, Evropska komisija pa je objavila prve smernice dobre distribucijske prakse z dokumentom

94/C 63/03 leta 1994 (9, 28). S širjenjem Evropske unije in nastajanjem enotnega gospodarskega trga se je Evropska komisija usmerila v razvoj enotne zakonodaje in smernic. Po objavi evropskih smernic velja, da morajo vse države članice implementirati zahteve v nacionalno zakonodajo, v primeru objavljene uredbe ali delegirane uredbe pa so zahteve zavezujoče v vseh državah članicah. S poenotenjem zahtev in načel dejavnosti farmacevtske industrije v vseh državah članicah vzdržujemo enoten visok nivo kakovosti zdravil v Evropski uniji in njihov olajšan pretok med državami članicami, saj vse sledijo poenotenim predpisom s področja farmacevtske regulative (16, 29). Evropska komisija je leta 2001 objavila Direktivo 2001/83/ES, ki velja za temeljno direktivo za zdravila za uporabo v humani medicini, in je z njeno implementacijo natančneje predpisala zahteve v farmacevtski industriji. Direktiva je bila kasneje spremenjena po objavi Direktive 2011/62/EU, s katero so bile dopolnjene zahteve glede preprečevanja vstopa ponarejenih zdravil v zakonito distribucijsko verigo (30). V tem času so udeleženci distribucijske verige potrebovali jasnejša in obsežnejša načela, s pomočjo katerih bi zagotavljali ustrezno kakovost zdravila v distribucijski verigi. Veljavne smernice dobre distribucijske prakse iz leta 1994 so bile že zastarele, niso sledile napredku farmacevtske industrije in niso vključevale načela za vse dejavnosti distribucije zdravil. Evropska komisija je leta 2011 objavila predlog novih smernic za javno razpravo. Po oceni strokovnih predlogov sta Evropski parlament in Svet sprejela ter marca 2013 objavila Smernice o dobri distribucijski praksi za zdravila za uporabo v humani medicini 2013/C 68/01. Smernice so kasneje revidirali in jih objavili v Uradnem listu Evropske unije kot dokument 2013/C 343/01 z dne 5. novembra 2013. Veljavne smernice o dobri distribucijski praksi za zdravila za uporabo v humani medicini predpisujejo orodja za ustrezno izvajanje prometa na debelo z zdravili, ki je temeljna dejavnost v distribucijski verigi zdravila, in preprečevanje vstopa ponarejenih zdravil v zakonito distribucijsko verigo. Nove smernice so začele veljati novembra 2013 (17, 20).

#### **1.4 Slovenska zakonodaja**

Za izvajanje dejavnosti prometa na debelo v Sloveniji mora vsak udeleženec distribucijske verige zdravila ob upoštevanju smernic dobre distribucijske prakse delovati v skladu s predpisi nacionalne zakonodaje, ki so trenutno veljavni:

- Zakon o zdravilih ((Uradni list Republike Slovenije (RS) št. 17/2014; ZZdr-2))

ter podzakonskimi predpisi:

- Pravilnik o označevanju in navodilu za uporabo zdravil za uporabo v humani medicini (Uradni list RS, št. 57/2014),
- Pravilnik o dovoljenju za promet z zdravilom za uporabo v humani medicini (Uradni list RS, št. 57/2014),
- Pravilnik o natančnejših pogojih za opravljanje dejavnosti prometa z zdravili na debelo in ugotavljanju izpolnjevanja teh pogojev ter o postopku priglasitve dejavnosti ali pridobitve dovoljenja za promet z zdravili na debelo (Uradni list RS, št. 46/2009),
- Pravilnik o pogojih, načinu in postopku za pridobitev dovoljenja za vnos oziroma uvoz zdravil za uporabo v humani medicini (Uradni list RS, št. 65/2012 in 20/2013),
- Pravilnik o sistemu za sprejem, shranjevanje in sledljivost zdravil (Uradni list RS, št. 82/2015),
- Pravilnik o pridobitvi dovoljenja za promet s paralelno uvoženim zdravilom in paralelni distribuciji zdravil (Uradni list RS, št. 49/2009),
- Pravilnik o natančnejših pogojih, ki jih morajo izpolnjevati specializirane prodajalne za promet z zdravili na drobno, in o postopku ugotavljanja teh pogojev (Uradni list RS, št. 64/2009),
- Pravilnik o odpoklicu zdravil (Uradni list RS, št. 105/2008).

V Pravilniku o natančnejših pogojih za opravljanje dejavnosti prometa z zdravili na debelo so implementirana načela, ki so jih predpisovale stare smernice DDP iz leta 1994. Po začetku veljavnosti nove izdaje smernic o dobri distribucijski praksi, objavljenih v dokumentu 2013/C 343/01, in Direktive 2011/62/EU, ki se nanaša na preprečevanje vstopa ponarejenih zdravil v zakonito distribucijsko verigo, je Državni zbor RS leta 2014 sprejel nov Zakon o zdravilih (ZZdr-2), ki vsebuje vsebinske spremembe z določili obeh dokumentov. Ta predpisuje tudi spremembo vseh podzakonskih predpisov, ki se med drugim nanašajo tudi na dejavnosti prometa na debelo z zdravili. Sprejem novih podzakonskih predpisov je predpisan v 18 mesecih po datumu začetka veljavnosti ZZdr -2, ki je 22.03.2014 (3, 31) . Kljub temu, da se je obvezujoč rok za objavo podzakonskih aktov že iztekel, jih Državni zbor RS do sedaj še ni sprejel in objavil (31).

## **2. NAMEN DELA**

Zaradi kompleksne zgradbe in globalizacije distribucijske verige zdravil ter klimatskih zahtev za njihovo shranjevanje moramo za obvladovanje kakovosti zdravil v distribucijski verigi upoštevati vse več faktorjev in ustrezati vse natančnejšim evropskim določilom. Veliko tveganje za javno zdravje bolnikov po svetu predstavlja tudi vstop ponarejenih zdravil v zakonito distribucijsko verigo zdravil.

Namen diplomskega dela je bil pripraviti pregled evropske regulative za ustrezno izvajanje distribucije zdravil in preprečevanje vstopa ponarejenih zdravil v zakonito distribucijsko verigo. Pri našem delu smo se osredotočili na zdravila kot končne farmacevtske izdelke. Pripravili smo tudi pregled zahtev, ki jih predpisuje nacionalna zakonodaja za opravljanje prometa na debelo z zdravili v Sloveniji. Primerjali smo slovenske predpise pred in po objavi evropskih smernic za preprečevanje vstopa ponarejenih zdravil v zakonito distribucijsko verigo in veljavnih smernic dobre distribucijske prakse. V diplomski nalogi bomo kritično opredelili razlike med smernicami DDP iz leta 1994 in novimi smernicami, ki sta jih Evropski parlament in Svet sprejela in objavila v smernicah marca 2013 ter nato v revidiranem dokumentu novembra 2013. Opredelili bomo kritične točke, ki bi lahko zmanjšale sistem kakovosti v distribucijski verigi, ter poiskali priporočila za njihovo obvladovanje. S tem namenom bomo opisali evropske zahteve in predpise, ki so bili sprejeti po objavi evropskih smernic za DDP, ter opisali znanstveno-tehnološki razvoj merilnikov klimatskih pogojev, računalniških podatkovnih baz ter izoliranih zabojnikov za transport zdravil v distribucijski verigi zdravil. Opisali in kritično opredelili bomo priporočila, ki so objavljena v smernicah ICH, razlike med evropskimi priporočili in poglavjih 1079 ameriške farmakopeje (USP) ter revidiranimi osnutki poglavij 1083, 1083.1, 1083.2, 1083.3, 1083.4, in priporočili, zapisanimi v smernicah za izvajanje distribucije zdravila, ki sta jih izdali Irska agencija za zdravila in Svetovna zdravstvena organizacija.

### **3. MATERIALI IN METODE**

V nalogi bomo raziskali področje distribucijske verige zdravil in zajeli trenutno stanje na evropskem in nacionalnem nivoju. Metodo opisovanja in komparacije (primerjanja) bomo uporabili za pregled in analizo evropske in nacionalne zakonodaje za opravljanje dejavnosti prometa na debelo. Za izdelavo naloge bomo naredili kritično analizo zbranih literarnih virov in člankov s strokovnega področja distribucije zdravil in povzeli najpomembnejše informacije o postopkih obvladovanja ali vrednotenja kritičnih točk ter rezultatov analiz tveganja za kakovost in neoporečnost zdravila. Opisali bomo tudi merilnike klimatskih pogojev, računalniške podatkovne baze ter izolirane zabojnike za transport zdravil, ki so potrebni za obvladovanje kakovosti v distribucijski verigi.

## 4. REZULTATI

### 4.1 Zahteve slovenske zakonodaje

#### 4.1.1 Pridobitev dovoljenja za promet na debelo v Sloveniji

V uvodnem delu naloge, v poglavju 1.3, smo definirali, da je promet z zdravili na debelo dejavnost, ki vključuje nakup zdravila, transport in shranjevanje, prodajo ter vnos, iznos ali izvoz zdravila, izključeno pa je izdajanje zdravil končnim uporabnikom. Vnos zdravila je opredeljen kot prehod zdravila iz druge države članice EU v Republiko Slovenijo, iznos zdravila pa ravno obratno. Dejavnosti prometa na debelo lahko izvajajo samo imetniki veljavnega dovoljenja za njihovo opravljanje. V Sloveniji lahko promet na debelo z zdravili izvajajo pravni subjekti, ki imajo v njej veljavno dovoljenje za promet z zdravili na debelo, dovoljenje za paralelno distribucijo, paralelno uvožena zdravila ter zdravila za sočutno uporabo, vključno z dodatnimi pogoji iz 20. člena ZZdr-2. V največji meri izvajajo promet na debelo veletrgovci (tukaj predvsem mislimo na promet na debelo znotraj Slovenije). Pomembno je, da ti zdravila lahko nakupujejo samo od imetnikov dovoljenja za proizvodnjo zdravila ali drugega imetnika za promet z zdravili na debelo, zdravila pa lahko prodajajo imetnikom dovoljenja za promet na drobno ter drugim imetnikom dovoljenja za promet na debelo (3).

Veletrgovec lahko opravlja svojo dejavnost v Sloveniji samo ob predhodni pridobitvi dovoljenja od JAZMP. Zaproši lahko za dovoljenje za opravljanje naslednjih aktivnosti: nakup (nabavo) zdravila, prodajo (dobavo), shranjevanje, transport, vnos, iznos in izvoz zdravila. Poleg vseh načrtovanih aktivnosti pa veletrgovec lahko zaprosi za izdajo dovoljenja za opravljanje prometa na debelo:

- v polnem obsegu. Dejavnost lahko opravlja z vsemi zdravili, ki imajo v Sloveniji dovoljenje za promet, vključno z dodatnimi pogoji, ki smo jih navedli v predhodnem odstavku;
- za kontaktno omejen obseg. Veletrgovec lahko izvaja svoje dejavnosti samo z drugimi imetniki dovoljenja za promet na debelo;
- za produktno omejen obseg. Veletrgovec izvaja promet na debelo samo z omejenim naborom zdravil (3).

Veletrgovec mora upoštevati določila 20. člena ZZdr-2, kjer so zapisana natančna regulativna določila, katera zdravila so lahko na trgu v Sloveniji. Za nekatera od njih pa veljajo dodatne temperaturne zahteve za shranjevanje in varnostne zahteve, ki jih mora veletrgovec izpolnjevati pri svojem poslovanju (razpolagati mora s predpisanimi prostori, opremo in dokumentacijo). Skladno z veljavno slovensko zakonodajo in predlogom pravilnika za opravljanje prometa na debelo, ki je trenutno v fazi medresorskega usklajevanja in na Službi Vlade Republike Slovenije za zakonodajo, se ta zdravila delijo na (3, 32):

- rastline, rastlinske dele ali njihove substance naravnega oz sintetičnega izvora, ki imajo psihotropne učinke, uvrščene v skupino II in III. Zloraba pripravkov iz skupine II ima hude posledice na naše zdravje, zloraba pripravkov iz skupine III pa je srednje nevarna. Obe skupini rastlinskih pripravkov se lahko uporabljata v medicini (32, 33).
- zdravila rastlinskega izvora,
- zdravila iz krvi,
- imunološka zdravila,
- radiofarmacevtske izdelke,
- medicinske pline,
- homeopatska zdravila,
- zdravila, ki se shranjujejo pod posebnimi temperaturnimi pogoji, kot so zdravila za shranjevanje v hladni verigi (32).

Pri izvajanju dejavnosti prometa na debelo z zdravili mora veletrgovec razpolagati z ustrežno opremo (merilniki temperature in relativne vlažnosti, kontrolnimi napravami za preverjanje pogojev shranjevanja, klimatskimi sistemi itd.), prostori in strokovnim osebjem za izvajanje vseh svojih aktivnosti, s katerim zadostuje zakonskim in podzakonskim predpisom, ti pa se o natančnejši določbah sklicujejo na dobro distribucijsko in skladiščno prakso. Svoje aktivnosti mora imeti natančno opisane v standardnih operativnih postopkih ter voditi dokumentacijo, s katero je omogočena sledljivost zdravila in preverjanje celotnega ravnanja z zdravilom. Dokumentacijo mora hraniti do pet let. Ob tem je zakonsko dolžan poročati JAZMP o kakršnem koli sumu na neustrezna in ponarejena zdravila, preverjati zaščitne elemente zdravila ter uspešno izvajati potencialen odpoklic serije in/ali reklamacije. Veletrgovec je dolžan izvajati vse aktivnosti v skladu z dobrimi



praksami in standardnimi operativnimi postopki, ki jih redno posodablja glede na evropske in slovenske predpise.

Veletrgovec mora imeti odgovorno osebo z ustrežno stopnjo izobrazbe s področja farmacije ali drugega naravoslovnega področja, ta pa je odgovorna za sprejem zdravila, njegovo shranjevanje, izdajo in transport ter za vodenje dokumentacije. Odgovorne osebe so vpisane v nacionalni register in o njih JAZMP vodi posebno evidenco. Dodatna določila za odgovorno osebo bomo navedli v predpisih dobre distribucijske prakse v poglavju »Osebj« (3).

Trenutno veljaven pravilnik o prometu na debelo in predlog novega pravilnika opisujeta zgradbo vloge, ki jo mora bodoči veletrgovec predložiti na JAZMP. V preglednici I prikazujemo najpomembnejše razlike v predpisih obeh pravilnikov, ki se nanašajo na zgradbo vloge in izvajanje nadzora JAZMP.

Preglednica I: Primerjava veljavnega pravilnika o prometu na debelo in predlaganega osnutka novega pravilnika

<b>Veljaven pravilnik objavljen v Uradnem listu RS, št. 46/2009 (34)</b>	<b>Predlog novega pravilnika (32)</b>
- veletrgovec lahko izvaja uvoz zdravil	- veletrgovec ne sme uvažati zdravil - za pridobitev dovoljenja za promet na debelo moramo predložiti seznam lokacij skladišč v Sloveniji - veletrgovce delimo na tri skupine: tiste, ki opravljajo promet na debelo v polnem obsegu, v kontaktno omejenem obsegu in produktno omejenem obsegu
- farmacevtsko nadzorstvo izvaja redni nadzor na 2–3 leta	- redni nadzor vsaj na 3 leta, če promet na debelo izvajamo za zdravila, ki se shranjujejo v hladni verigi in za promet na debelo v polnem obsegu - redni nadzor na 3–5 let za produktno ali kontaktno omejen promet na debelo - tranzitna skladišča so dovoljena za shranjevanje zdravil do 24 ur - predvideno je izdajanje potrdil o DDP

Strokovna komisija Javne agencije za zdravila in medicinske pripomočke izvede pregled izpolnjevanja pogojev ob predhodnem obvestilu o datumu pregleda ter mu ob izpolnjevanju nacionalnih predpisov izda dovoljenje za opravljanje prometa na debelo za vsako aktivnost in skupino zdravil posebej, ki so opredeljena glede temperaturnih zahtev shranjevanja ali zahtevajo poseben režim ravnanja, na primer, radioaktivne snovi, rastline skupine II in III ipd. Po pridobitvi dovoljenja za promet na debelo farmacevtsko nadzorstvo izvaja pri veletrgovcu redne in izredne strokovne nadzore. Ob uspešno opravljenem pregledu se veletrgovcu izda potrdilo ustreznosti dobri distribucijski praksi. Potrdilo bodo izdajali v slovenskem in angleškem jeziku, na obrazcu, ki ga določa Zbirka postopkov EU, na voljo pa bodo v bazi EudraGMDP (3, 32).

#### **4.1.2 Posredništvo**

Posredniki imajo zakonsko podlago za opravljanje samo nekaterih dejavnosti prometa na debelo, pri čemer pa morajo izpolnjevati načela dobre distribucijske prakse za aktivnosti, ki se nanašajo na posredništvo. Svojo dejavnost opravljajo za drugi poslovni subjekt, in sicer samo z zdravili, ki imajo v Sloveniji dovoljenje za promet ali vsaj začasno izredno dovoljenje za promet. Sodelujejo lahko samo s proizvajalci zdravil, uvozniki in veletrgovci ter ne z lekarnami. Posredniki morajo voditi natančno dokumentacijo z opisanimi procesi delovanja, odgovornostmi ter vsemi podatki, ki jih potrebujemo za sledljivost ali uspešno opravljanje odpoklica zdravila. JAZMP morajo obveščati o primerih ali sumih ponarejenih zdravil. Po priglasitvi svoje dejavnosti jih JAZMP vpiše v register ter jim izda potrdilo o opravljanju posredništva (3).

#### **4.1.3 Uvoz zdravil**

Smernice DDP določila za izvajanje uvoza zdravil prepuščajo zakonodaji držav članic. Uvoz zdravil v Slovenijo lahko opravljajo samo imetniki dovoljenj za proizvodnjo zdravil, ki vključujejo tudi dejavnost uvoza zdravila. Za vsako serijo moramo pred uvozom na slovenski ali evropski trg izvesti analizo preskušanje ustreznosti serije, pri čemer moramo dokazati skladnost vsake serije izdelka s specifikacijo veljavnega dovoljenja za promet z zdravilom. Če je za isto serijo zdravila, pred vstopom v našo državo, že bila opravljena analiza v drugi državi EU, ponovno opravljanje analize v Sloveniji ni potrebno. Imetniki

dovoljenj za uvoz zdravil v Sloveniji potrebujejo v tem primeru poročilo analize in pisno odobritev odgovorne osebe, ki je serijo sprostila na trg v drugi državi članici (3).

#### **4.1.4 Primerjava slovenske zakonodaje pred in po objavi veljavnih evropskih smernic za DDP in ponarejena zdravila**

Po začetku veljavnosti smernic o dobri distribucijski praksi, objavljenih v dokumentu 2013/C 343/01, in Direktive 2011/62/EU, ki se nanaša na preprečevanje vstopa ponarejenih zdravil v zakonito distribucijsko verigo, je v Sloveniji sprejet nov Zakon o zdravilih (ZZdr-2), ki vsebuje vsebinske spremembe z določili obeh dokumentov. V preglednici II smo prikazali najpomembnejše razlike v veljavnem in starem Zakonu o zdravilih, ki se nanašajo na področje distribucije zdravila. Razlike v obeh zakonih, ki se posledično kažejo v razlikah v podzakonskih predpisih smo opredelili v preglednici I in preglednici III.

Preglednica II: Primerjava predpisov starega in novega Zakona o zdravilih, ki se nanašajo na področje distribucije zdravila

##### **Primerjana dokumenta:**

**Zakon o zdravilih (ZZdr-1, Uradni list RS, št.31/2006 in dopolnitve št. 45/2008) (36)**

**Zakon o zdravilih (ZZdr-2, Uradni list RS, št.17/2014) (3)**

##### **ZZdr-1**

- V dejavnosti prometa na debelo so vključeni nakup in prodaja zdravil, shranjevanje, transport, vnos, iznos ter uvoz in izvoz.
- Uvoz zdravil lahko opravlja veletrgovec in imetnik dovoljenja za proizvodnjo zdravila (če ima veljavno dovoljenje za uvoz).

##### **ZZdr-2**

- Definicija prometa z zdravili na debelo ne vključuje uvoza zdravila.
- Uvoz zdravila lahko opravlja imetnik dovoljenja za proizvodnjo zdravila (če ima veljavno dovoljenje za uvoz).
- Definiran je nacionalni identifikator.
- Definirano je ponarejeno zdravilo.
- Definirana je podatkovna baza EudraGMDP.
- Definiran je enoten logotip za preverjanje zakonitega poslovanja spletnih lekarn in specializiranih prodajalnih za zdravila v državah EGP.

**ZZdr-2**

V. OZNAČEVANJE ZDRAVILA – nova predpisa

72. člen: zunanja ovojnina mora vsebovati podatek, ki omogoča sledljivost zdravila.

88. člen: opredeljen je zaščitni element s katerim preverimo avtentičnost zdravila ter pripomoček na zunanji ovojnini s katerim preverimo ali je kdo posegel v zunanjo ovojnino oz. ga je brez dovoljenja hotel odpreti. Zakon predpisuje, da bo zahteve na tem področju objavila Evropska komisija v obliki delegirane uredbe.

**ZZdr-1**

VI. POGLAVJE, KI SE NANAŠA NA PROMET Z ZDRAVILI NA DEBELO

- Odgovorna oseba veletrgovca mora imeti ustrezno stopnjo izobrazbo s področja farmacije.

**ZZdr-2**

VIII. POGLAVJE, KI SE NANAŠA NA PROMET Z ZDRAVILI NA DEBELO

- Odgovorna oseba veletrgovca ima lahko izobrazbo iz drugih naravoslovnih področij.
- Zakon veletrgovce deli na tri skupine, ki smo jih natančneje opisali v poglavju za pridobitev dovoljenja za promet na debelo z zdravili v Sloveniji
- Zakon opredeljuje, da mora veletrgovec preverjati, če imajo njegovi partnerji veljavna dovoljenja za opravljanje dejavnosti.
- Veletrgovec mora preverjati in poročati JAZMP v primeru suma na ponarejeno zdravilo.

107. in 108. člen: opredeljujeta izdajo in odvzem dovoljenja za promet z zdravilom na debelo.

109. člen: napoveduje izdajanje potrdil o dobri distribucijski praksi.

110. člen: zahteva vodenje registra odgovornih oseb trgovca na debelo.

114. – 118. člen: razširjena so določila za vnos, uvoz, paralelni uvoz in paralelno distribucijo.

**ZZdr-2**

Dodano je X. POGLAVJE, V KATEREM JE OPREDELJENA DEJAVNOST POSREDNIŠTVA V PROMETU Z ZDRAVILI.

**ZZdr-2**

Naloge uradnega kontrolnega laboratorija se prenesejo na Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano (NLZOH), in sicer najkasneje v enem letu po začetku veljavnosti ZZdr-2.

Zaenkrat sta po objavi ZZdr-2 objavljena tudi posodobljen pravilnik s predpisi o označevanju zdravil v humani medicini in pravilnik s predpisi za sprejem zdravil, shranjevanje in sledljivost. Oba dokumenta smo s celotnim nazivom že navedli v uvodnem delu naloge v poglavju »slovenska zakonodaja« V nadaljevanju bomo primerjali

najpomembnejše razlike v novih in starih verzijah obeh pravilnikov, ki se nanašajo na področje distribucije zdravila (31).

Preglednica III: Primerjava novega in starega pravilnika o označevanju in navodilu za uporabo zdravil za uporabo v humani medicini

<b>Pravilnik, objavljen v Uradnem listu RS, št. 21/2012, dopolnitve v Ul. RS št. 52/2012) (36)</b>	<b>Pravilnik, objavljen v Uradnem listu RS, št. 57/2014 (37)</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- dodatek zaščitnega elementa, ki ga predpisuje ZZdr-2, na zunanjo ovojnino</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- EAN 13-mestna številka, ki jo lahko preberemo s čitalcem kod.</li> <li>- zunanja ovojnina zdravila lahko vsebuje dodatno kodo DataMatrix.</li> <li>- številki EAN in GTIN morata biti enaki.</li> <li>- koda DataMatrix mora biti na zunanji obojnini (izjemoma stični) na zdravilih, ki bodo pridobila dovoljenje za promet po 31.12.2014 ali izdelana po tem datumu.</li> <li>- zdravila, ki smo jih izdelali do 1.1.2015 in nimajo kode DataMatrix so lahko na trgu do izteka roka uporabnosti.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- uporabljamo enodimenzionalno kodo za identifikacijo,</li> <li>- globalno trgovinsko številko (GTIN) določa JAZMP.</li> </ul> <p><i><u>Določbi prenehata veljati v roku treh let od datuma objave delegirane uredbe Evropske komisije, ki predpisuje enotne zahteve za zaščitne elemente, in temeljijo na Direktivi 2011/62/EU.</u></i></p> <p><i><u>Po tem datumu:</u></i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- GTIN določajo imetniki DzP z zdravilom</li> <li>- upoštevajo se določila delegirane uredbe.</li> </ul>

## **4.2 Primerjava starih in veljavnih evropskih smernic dobre distribucijske prakse ter opis novih načel**

Smernice dobre distribucijske prakse iz leta 1994 so bile objavljene na štirih straneh ter so vsebovale skromne zahteve za distributerje oz. veletrgovce, ki so bile zapisane v obliki štiriintridesetih točk oz. odstavkov. Smernice o dobri distribucijski praksi, objavljene leta 2013, so strukturirane v 10 ločenih poglavij z zahtevami za vse udeležence v distribucijski verigi, ki pa so kot posledica globalizacije, dejstva, da zdravila ne transportiramo direktno iz proizvodnega mesta do končnega uporabnika in zapletenosti današnje distribucijske verige, razširjene na proizvajalce zdravila ter njihove podizvajalce, posrednike, uvoznike in veletrgovce (19, 28, 38).

### **4.2.1 Predpis za vzdrževanje sistema kakovosti**

Ena od največjih sprememb, ki jih veljavne smernice DDP v dokumentu 2013/C 343/01 predpisujejo, je vzdrževanje sistema kakovosti v prometu na debelo kot temeljno načelo v vseh fazah distribucijske verige. Stare smernice iz leta 1994 so predpisovale, da je sistem kakovosti ključen za ustrezno izvajanje vseh dejavnosti distribucijske verige, vendar pa dokument ni navedel zgradbe sistema ali načel s katerimi bi ga lahko vzdrževali (19, 28).

Veljavne smernice DDP predpisujejo učinkovit sistem upravljanja kakovosti, ki jasno in natančno določa odgovorne osebe, organizacijsko strukturo in odgovornosti osebja, opredeljuje procese, postopke in dejavnosti v distribucijski verigi, ki morajo biti natančno strukturirane in dokumentirane. Nivo sistema kakovosti je treba vzdrževati in ga istočasno tudi razvijati glede na potrebe udeležencev v distribucijski verigi, pri čemer so zaželeno nenehne izboljšave procesov, ki bodo omogočale stalno izboljševanje sistema. Veljavne smernice predpisujejo tri načela sistema kakovosti, ki jih morajo trgovci na debelo v distribuciji zdravila vzpostaviti in vzdrževati.

- Vzpostavljen morajo imeti sistem za obvladovanje vseh sprememb v dejavnosti prometa na debelo, ki bi lahko vplivale na kakovost zdravila. Vsaka sprememba ali odstopanje od zahtevanih postopkov mora biti jasno in natančno opredeljena, dokumentirana in preiskana. Izvajalci morajo v sistem kakovosti vključiti tudi nadzor in pregled nad dejavnostmi, ki jih opravljajo zunanji pogodbeni partnerji.

- Vzpostavljen morajo imeti tudi sistem obvladovanja tveganj za kakovost. Smernice sistem kakovosti opisujejo kot sistematično zgrajen dokumentiran postopek, s katerim opredelimo kritične točke v distribuciji zdravil, ki predstavljajo tveganje za kakovost izdelkov (zdravil) vključenih v sistem distribucije. Stopnja tveganja pomeni, kolikšno mero tveganja predstavlja odstop od zahtevanega na zmanjšanje kakovosti zdravila (npr. okvara izolacijskega zabojnika v transportu pomeni veliko tveganje za zmanjšanje kakovosti zdravila). Opredelitev stopnje tveganja mora temeljiti na strokovnem znanju, pri čemer moramo večjo pozornost posvetiti preprečevanju odstopov v času transporta, shranjevanja in drugih delih distribucije, ki predstavljajo večje tveganje za zmanjšanje kakovosti zdravila. Smernice se za opis orodij za oceno tveganja sklicujejo na ICH smernico Q9.
- Vzpostavljen morajo imeti sistem korektivnih in preventivnih ukrepov («corrective and preventive action», CAPA), ki opredeljuje korektivne in preventivne ukrepe za odpravljanje in preprečevanje odstopov od zahtev v distribuciji zdravil (19).

## **4.2.2 Osebe in oprema**

### **4.2.2.1 Osebe**

Veljavne smernice DDP, z razliko od predpisov starih smernic, poudarjajo, da so za pravilno izvajanje vseh dejavnosti v distribuciji zdravil ključnega pomena vsi zaposleni, ne glede na njihovo funkcijo. Trгоvec na debelo mora imeti zaposleno zadostno število strokovnjakov, natančno opredeliti organizacijsko strukturo zaposlenih ter za vsakega od zaposlenih določiti odgovornosti, naloge ter jih usposablјati za pravilno opravljanje dolžnosti. Trгоvec na debelo mora imenovati t.i. odgovorno osebo, ki je odgovorna za vzdrževanje njegovega sistema kakovosti v skladu z DDP ter izvajanje notranjega nadzora. Odgovorna oseba mora imeti ustrezno izobrazbo, odgovorna je za sprejem zdravil, njihovo shranjevanje, odpremo, transport in vodenje dokumentacije, ki omogoča sledljivost zdravila. Uspešno mora voditi evidenco zdravil, pravilno izmenjavo zaloge, obvladovati eventuelne odpoklice zdravila ali reklamacije. Veljavne smernice za razliko od starih predpisujejo, da odgovorna oseba lahko prenese svoje naloge na drugo vnaprej določeno osebo, ki jo zamenjuje, pri čemer pa na to drugo osebo ne more prenesti svojih odgovornosti (19).

#### 4.2.2.2 Oprema

Smernice iz leta 1994 so za opremo predpisovale samo, da mora ta zagotavljati ustrezno shranjevanje zdravil v distribuciji, pri čemer morajo biti vse merilne naprave kalibrirane. Nove smernice v skladu z načelom za kontinuirano kontrolo temperature shranjevanja zdravil navajajo obsežnejše zahteve. Vsa oprema za vzdrževanje in kontrolo klimatskih pogojev mora ustrezati namenu za katerega se uporablja, mora biti primerno vzdrževana ter redno kalibrirana v skladu s predpisanimi standardi. Ključna oprema, ki jo udeleženci distribucijske verige uporabljajo so merilniki in merilne naprave za temperaturo in relativno vlažnost, naprave za evidentiranje obeh pogojev shranjevanja, hladilne naprave ter alarmni sistemi, ki morajo opozarjati na odstop od zahtevanih klimatskih pogojev shranjevanja zdravila. Če se uporabljajo računalniški sistemi, je treba zagotoviti, da ti delujejo pravilno in dosledno (računalniški sistem mora biti validiran), varnostne kopije podatkov pa moramo shranjevati na ločeni lokaciji najmanj pet let od izpisa podatkov (19, 28).

#### 4.2.3 Prostor in skladiščenje

Prostori, ki jih trgovec na debelo uporablja za skladiščenje farmacevtskih izdelkov, morajo ustrezati nacionalnim predpisom za shranjevanje in ravnanje z zdravili. Skladiščni prostori morajo zdravila zaščititi pred zunanjimi klimatskimi vplivi, vlago in škodljivim vplivom svetlobe. Veljavne smernice DDP za razliko od starih smernic iz leta 1994, predpisujejo obširnejše zahteve za skladiščne prostore:

- Preden začne trgovec na debelo uporabljati notranje prostore skladišč za shranjevanje zdravil mora izvesti tako imenovano temperaturno mapiranje prostorov, ki jih izvajamo v reprezentativnih pogojih. Pri tem postopku je cilj določiti mesta, kjer se pojavljajo največja temperaturna nihanja, saj ta predstavljajo kritično točko za vzdrževanje zahtevane temperature shranjevanja. Na ta mesta namestimo merilne naprave za temperaturo. Ob kakršnikoli spremembi prostorov ali opreme ponovimo temperaturno mapiranje.
- Fizično ločeni morajo biti prostori za shranjevanje zdravil hladne verige in za ostale skupine zdravil, ki se lahko shranjujejo pri sobni temperaturi.
- Vzpostavljeni morajo biti varnostni ukrepi ter izpolnjene nacionalne zahteve za shranjevanje zdravil s posebnimi navodili kot so narkotiki, psihotropne snovi, radioaktivni produkti, medicinski plini in podobno.



- Sprejemni in odpravni prostori morajo biti ločeni od skladiščnih prostorov. Zasnovani morajo biti tako, da zaščitimo zdravila pred zunanjimi klimatskimi pogoji, učinkovito sledimo zdravilom, opremljamo pošiljke in pregledujemo ustreznost prejetih ter odpravljenih zdravil.
- Smernice predpisujejo fizično ločitev farmacevtskih izdelkov (zdravil), za katere se je izkazalo, da so ponarejena, jim je pretekel rok uporabnosti ali zdravila, ki so v distribucijski verigi bila zavrjena. Prostori, ki so namenjeni za ločitev teh zdravil, morajo biti jasno določeni in označeni, varovani in fizično ločeni od zaloge, ki je odobrena za prodajo. Smernice dovoljujejo tako fizično kot enakovredno elektronsko ločitev produktov, če čakamo na končno potrditev ločitve zdravila od prodajne zaloge zaradi suma na ponarejeno zdravilo ali ustreznost vrnjenih zdravil trgovcu na debelo.
- Skladiščni prostori morajo ustrezati higienskih standardom (19).

#### 4.2.3.1 Načela dobre skladiščne prakse

Evropska komisija zaenkrat ni objavila ločenih smernic dobre skladiščne prakse v obliki samostojnega dokumenta. Načela dobre skladiščne prakse so zapisana kot del novih evropskih smernicah za dobro distribucijsko prakso (19).

- Smernice DDP iz leta 1994 so predpisovale samo osnovni sistem za pretok zdravil v prostorih za shranjevanje kot FIFO, »first in first out«, kar pomeni, da morajo zdravila, ki so bila prva dobavljena in sprejeta v skladiščne prostore te tudi prva zapustiti. Predpisovale so tudi, da morajo biti zdravila, katerim je v skladiščih pretekel rok uporabnosti, ločena od ostale zaloge izdelkov prostih za prodajo (28). Ravno v teh načelih je prišlo do sprememb v smernicah, ki so bile objavljene v letu 2013.



- Evropske smernice DDP, ki so objavljene marca 2013 v dokumentu 2013/C 68/01, so predpisale, da morajo zaloge zdravil v skladiščih krožiti po načelu FEFO »first expired first out«. Smernice so v dokumentu 2013/C 68/01 prav tako navajale, da moramo zdravila, katerim je potekel rok uporabnosti takoj umakniti iz prodajne zaloge (38).



- Veljavne evropske smernice DDP objavljene novembra 2013 v dokumentu 2013/C 343/01 predpisujejo, da moramo zdravila, ki jim bo kmalu pretekel rok uporabnosti fizično ali z enakovrednim elektronskim sistemom ločiti od prodajne zaloge. Na ta način je neustrezno zdravilo s pretečenim rokom uporabe že umaknjeno in ne obstaja nevarnost, da bi ga odpremili iz skladišča v nadaljnjo distribucijsko verigo. Kroženje zaloge zdravil v skladiščih po načelu FEFO je ohranjeno (19).

#### **4.2.4 Dokumentacija**

Pisna dokumentacija je temeljna za izvajanje vseh dejavnosti prometa z zdravili na debelo. Njen poglavitni namen je natančno določiti navodila za opravljanje dejavnosti in opredeliti postopke in procese vseh izvajalcev distribucije zdravil v jeziku, ki ga osebje razume. Z obsežnimi, natančnimi določili ter sklenjenimi pogodbami omogočimo jasno komunikacijo in nedvoumne informacije, ki so ključne za pravilno izvajanje prometa na debelo. Dokumentacija omogoča tudi pregleden zapis podatkov in njihovo evidenco. Osebje mora delati samo v skladu z veljavnimi pisnimi postopki, s tako imenovanimi standardnimi operativnimi postopki, ki so datirani, podpisani in odobreni s strani odgovornega osebja. Nove smernice poudarjajo, da moramo dokumente redno pregledovati in posodabljati, pri tem pa mora biti vsaka revizija dokumenta jasno označena. Dokumentacija mora biti arhivirana in se mora hraniti najmanj pet let od datuma veljavnosti dokumenta.

Z dokumentacijo moramo zagotoviti sledljivost vseh aktivnosti trgovca na debelo in vsakega ravnanja z zdravilom v celotni distribucijski verigi (19).

#### **4.2.5 Postopki in dejavnosti trgovcev na debelo**

Trgovec na debelo mora imeti vzpostavljene standardne operativne postopke za vse procese, ki jih izvaja. Pri tem mislimo na distribucijske dejavnosti in notranje postopke podjetja (npr.: čiščenje, vzdrževanje opreme, opis odgovornosti itd). Veljavne smernice obsežneje opisujejo najpomembnejše postopke za zagotavljanje DDP kot stare smernice iz leta 1994. Načela veljavnih smernic DDP so implementirana v ZZdr-2 (3, 19, 28).

Predpisi veljavnih smernic DDP:

- Trgovci na debelo lahko zdravilo kupijo samo od imetnikov veljavnega dovoljenja za proizvodnjo zdravila ali dovoljenja za promet na debelo z zdravilom, prodajo pa jih

lahko le drugim imetnikom takšnega dovoljenja ali pa poslovnim subjektom, ki opravljajo dejavnost prometa na drobno.

- Izvajati morajo periodični notranji nadzor, s katerim preverjajo in dokumentirajo skladnost dela osebja, opreme, prostorov, postopkov in svojih dejavnosti z zahtevami DDP ter nacionalno zakonodajo. Končno poročilo notranjega nadzora mora biti na voljo zaposlenemu strokovnemu osebju.
- Trgovci na debelo morajo zagotavljati, da ravnajo z zdravilom v skladu z informacijami, ki so zapisane na zunanji ovojnini. Preprečiti morajo vstop ponarejenih zdravil v zakonito distribucijsko verigo. V primeru suma ali ugotovljene prisotnosti ponarejenih zdravil morajo o tem obvestiti JAZMP ter neustrezna in sumljiva zdravila ločiti od prodajne zaloge.
- Poskrbeti morajo za sledljivost zdravil in voditi evidenco prodajne zaloge in zdravil, ki so ločeni od prodajne zaloge ali grejo na uničenje. Znana mora biti lokacija vsakega proizvoda v skladišču.
- Trgovci na debelo morajo ob prejemu zdravila pregledati, če je prejeta pošiljka prava in da med transportom ni bila poškodovana ter da zdravilo prihaja od odobrenega dobavitelja. V skladišče moramo prednostno sprejeti zdravila, ki zahtevajo posebne varnostne ukrepe ali posebne pogoje skladiščenja, kot je shranjevanje v hlajenih prostorih.
- Trgovci na debelo so dolžni preverjati, da imajo njihovi dobavitelji veljavno dovoljenje za promet oz. proizvodnjo ter da izpolnjujejo načela dobre distribucijske prakse. Smernice navajajo možnost preverjanja teh podatkov preko enotne evropske baze podatkov (EudraGMDP) ali na osnovi preverjanja dokazil za ustrezno izvajanje dejavnosti, ki jih trgovec na debelo lahko zahteva od svojih poslovnih partnerjev. Če so bila zdravila dobavljena s posredovanjem, lahko trgovec na debelo preveri, ali je posrednik naveden v nacionalnem registru in ali izpolnjuje zahteve za dejavnost posredništva (19).

#### **4.2.6 Podatkovna baza EudraGMDP**

Podatkovno bazo je ustanovila Evropska agencija za zdravila in medicinske pripomočke leta 2007. Primarni namen baze je hitrejša in učinkovitejša izmenjava podatkov med agencijami držav Evropskega gospodarskega prostora (EGP), ki se nanašajo na izpolnjevanje načel dobre proizvodne in distribucijske prakse. Evropska komisija je v

sodelovanju z Evropsko agencijo za zdravila in medicinske pripomočke izdala Zbirko postopkov Skupnosti o nadzorih in izmenjavi podatkov, ki jih morajo upoštevati vse države članice. S posodobitvami zbirke postopkov sta dosegli oblikovno in vsebinsko poenotenje regulatornih potrdil in postopkov, ki zadevajo DPP in DDP, ter na ta način:

- olajšali izmenjavo informacij med regulatornimi agencijami držav EGP, farmacevtsko industrijo in z nadgradnjo baze v letu 2011 tudi s širšo javnostjo;
- izboljšali delitev informacij o izidih presoj proizvajalcev v tretjih državah in nacionalnimi agencijami;
- olajšali izmenjavo podatkov državam izven EGP o izidih presoj, ki so jih nacionalne agencije držav članic izvedle znotraj njega;
- dodatno zaščitili zakonito distribucijsko verigo pred ponarejenimi zdravili, saj bodo v bazi na voljo potrdila o skladnosti z DDP in veljavna dovoljenja za promet z zdravili na debelo.

Do vseh podatkov podatkovne baze imajo dostop nacionalne agencije EGP in japonska agencija za zdravila ter ministrstvo za zdravje, širši javnosti pa je omogočen dostop samo do omejenega dela informacij.

Potrdila, ki se zbirajo v podatkovni bazi EudraGMDP in dokazujejo izpolnjevanje načel dobre distribucijske prakse se zbirajo od leta 2013 in so razdeljena na štiri področja za vnos v bazo:

- dovoljenja za promet z zdravili na debelo,
- potrdila o dobri distribucijski praksi,
- izjave o neskladnosti z dobro distribucijsko prakso,
- del baze s podatki o proizvajalcih, uvoznikih in distributerjih zdravilnih učinkovin za uporabo v humani medicini, ki se nahajajo v EGP in so vpisani v nacionalne registre (39, 40).

Veljavna slovenska zakonodaja predvideva posredovanje podatkov JAZMP podatkovni bazi EudraGMDP. Prav tako je predvideno izdajanje potrdil o dobri distribucijski praksi, vendar v praksi teh potrdil JAZMP še ne izdaja. Po sprejemu ZZdr-2, pričakujemo posodobitev podzakonskih predpisov, med katerimi je tudi sprememba pravilnikov, ki se nanašajo na izvajanje prometa na debelo in natančnejše določbe o začetku izdajanja potrdil o dobri distribucijski praksi v Sloveniji (3). JAZMP na svoji spletni strani objavlja in po

potrebi posodablja seznam s podatki o vseh imetnikih dovoljenja za promet na debelo v Sloveniji, kjer so navedeni polno ime, naslov ter odgovorna oseba imetnika dovoljenja za promet na debelo (41).

#### **4.2.7 Vrnjena zdravila, reklamacije, odpoklic zdravil**

V poglavju 4.1.1 »Pridobitev dovoljenja za promet na debelo v Sloveniji« smo navedli, da je pravilno obravnavanje reklamacij, vrnjenih zdravil in uspešno izvajanje odpoklica zdravil dolžnost trgovca z zdravili na debelo. Vse primere mora evidentirati, jih dokumentirati in obravnavati v skladu s standardnimi operativnimi postopki. Ravno ta tri področja dolžnosti so tudi pomembna, da zagotovimo ločitev zdravil neustrezne kakovosti od tistih, ki so primerna za uporabo.

**REKLAMACIJE:** Če je do nepravilnosti prišlo zaradi neprimerne distribucije, je za to odgovoren izvajalec prometa z zdravili na debelo. Trгоvec na debelo mora reklamacijo raziskati ter ugotoviti razlog ali vzrok zanjo in sprejeti korektivne in preventivne ukrepe (CAPA).

**ODPOKLIC ZDRAVILA:** Trгоvci na debelo morajo imeti vzpostavljen učinkovit postopek za odpoklic zdravil, ki ga vodi odgovorna oseba na zahtevo pristojnega organa. Vse evidence zdravil morajo biti takoj na voljo, učinkovit odpoklic pa mora biti možno začeti kadar koli oz. takoj in ga pravilno izvesti. Veljavne smernice DDP predpisujejo, da morajo trgovci na debelo vsaj enkrat letno izvajati poskus odpoklica, s katerim preverijo učinkovitost sistema za izvajanje resničnega primera odpoklica zdravila.

**VRNJENA ZDRAVILA:** V primeru vrnjenih zdravil ta ločimo od ostale zaloge v skladiščih, nato pa usposobljena oseba analizira ali so primerna za vrnitev v prodajno zalogo. Pri tem oceni, če je bilo zdravilo shranjeno v nepoškodovanem pakiranju, ni ponarejeno in je bilo shranjevano pri predpisanih klimatskih pogojih oz. obstajajo manjša odstopanja, ki ne vplivajo na kakovost zdravila. Ukradena zdravila ali tista, katerim je pretekel rok uporabnosti, ne smemo vrniti v prodajno zalogo. Nove smernice predlagajo, da se pri obravnavi vračil upošteva datum odpreme zdravila in da jih lahko vrnemo v prodajno zalogo, če jih lekarne ali stranke, ki nimajo dovoljenja za promet z zdravilom na debelo vrnejo v sprejemljivem roku, to je v desetih dneh. Zdravila, ki se vrnejo v prodajno zalogo morajo krožiti, tako da se zagotovi delovanje sistema, ki ga predpisujejo nove smernice, FEFO »first expired first out«.

#### **4.2.8 Zunanji izvajalci in posredništvo**

V novih smernicah DDP so dodani predpisi za zunanje izvajalce in določbe za posredništvo. Tako eni kot drugi morajo pri svojih dejavnostih upoštevati načela in predpise smernic dobre distribucijske prakse:

- Zunanji izvajalci morajo imeti s svojimi naročniki sklenjene pisne pogodbe, v katerih so natančno in jasno določene zadolžitve in odgovornosti obeh poslovnih strank. Vsaka aktivnost, ki jo bo zunanji izvajalec opravljal, mora biti ustrezno opredeljena, dogovorjena in nadzirana. Sklenjena pogodba mora preprečiti kakršen koli nesporazum ali nejasnost, ki bi lahko vplivala na kakovost in neoporečnost zdravila ter določiti ukrepe v primeru ugotovljenih neskladnosti. Naročnik zunanjega izvajalca mora zagotoviti, da dejavnosti slednjega ustrezajo načelom dobre distribucijske prakse in da je ta usposobljen za izvajanje dela v skladu z določbami sklenjene pogodbe. Zunanji izvajalec pri svojem delu upošteva samo določila sklenjene pogodbe. Naročnik mora zunanjemu izvajalcu zagotoviti vse informacije za izvajanje njegovega dela, oba pa morata zagotoviti ustrezno kakovost in neoporečnost zdravil. Naročnik je odgovoren za vse dejavnosti, ki jih v obliki pisne pogodbe odda zunanjemu izvajalcu.
- Slovenske zahteve za posredništvo smo opredelili v poglavju 4.1.2 »Posredništvo« (19).

#### **4.2.9 Transport**

V veljavnih smernicah DDP so razširjeni predpisi za izvajanje transporta zdravil, ki so v starih smernicah iz leta 1994 bili napisani v nekaj točkah. Načelo ustreznega transporta je zaščititi zdravilo pred zunanjimi klimatskimi vplivi, mikrobiološko kontaminacijo in razbitjem. Distributer je odgovoren za neprekinjeno vzdrževanje zahtevane temperature shranjevanja zdravila ter preprečevanje vstopa ponarejenih zdravil v zakonito verigo (19, 28). Veljavne smernice navajajo, da moramo zdravilo v času transporta in shranjevanja zaščititi pred vlago, vendar pa ne vsebuje drugih določb za kontrolo relativne vlažnosti v času distribucije. V predpisih veljavnih smernic DDP je več poudarka na kontroli, vzdrževanju in pomembnosti temperature na stabilnost zdravila (19).

Nove smernice predpisujejo kontrolo temperature transporta za vsa zdravila, ne glede na to, ali gre za zdravila s posebnimi temperaturnimi zahtevami (kot je hladna veriga) ali ne in ne glede na to, kakšen način prevoza uporabimo (cestni, letalski, železniški ali ladijski).

- Med transportom moramo vzdrževati shranjevanje zdravil, kot je navedeno na zunanji ovojnini ali v mejah opredeljenih s strani proizvajalca (npr. zdravilo moramo zaščititi pred vlago in/ali direktnim vplivom svetlobe ter shranjevati v navedenem temperaturnem razponu).
- Za transport uporabljamo vozila in opremo, ki so primerni za ustrezen transport zdravil v zahtevanih razmerah in na način, ki bodo preprečili vpliv zunanjih klimatskih razmer na kakovost zdravila in vstop ponarejenih zdravil v distribucijsko verigo. Priporočljivo je, da se za transport uporabljajo namenska vozila in oprema, če pa to ni možno, mora imeti trgovec na debelo vzpostavljen postopek za zagotavljanje kakovosti med transportom zdravil z nenamenskimi transportnimi sredstvi.
- Natančno moramo opredeliti distribucijsko pot zdravila in točke, ki predstavljajo nevarnost za zmanjšanje kakovosti zdravila. Prevoz mora biti načrtovan tako, da za celotno pot lahko dokažemo, da je bilo zdravilo shranjeno v skladu z zahtevanimi pogoji in da ni prišlo do vstopa ponarejenega zdravila v distribucijsko verigo. Na osnovi ocene tveganja za nadzor temperature določimo, kje v transportnih vozilih je treba namestiti temperaturna merila. Trgovec na debelo izvede temperaturno mapiranje vozil v reprezentativnih razmerah, vendar mora upoštevati sezonska klimatska nihanja. Smernice predpisujejo možnost namestitve opreme za merjenje v vozilih in/ali zabojnikih ter kalibracijo meril vsaj enkrat letno.
- Če transport zdravila opravlja zunanji naročnik (logistično podjetje) in mora zdravila natovarjati ali raztovarjati v tranzitnih skladiščih, mora ob tem biti posebno pozoren na spremljanje temperature shranjevanja. Tranzitna skladišča niso skladišča, ki so validirana za izvajanje skladiščenja zdravil, zato mora zunanji izvajalec zagotoviti ustrezno čistočo in varnost prostorov ter zagotoviti čim krajše začasno shranjevanje v tranzitnem skladišču pred naslednjo fazo transporta zdravila.
- Če v času transporta zdravila pride do temperaturnega odklona, mora na primer voznik ali kateri koli drug udeleženec v transportu zdravila to sporočiti distributerju, ki nadaljuje s preiskavo temperaturnega odklona. V primeru poškodbe farmacevtskega izdelka mora prav tako biti opredeljen postopek za obravnavo, določitev vzroka in reklamacije (19).

#### 4.2.9.1 Zabojniki za transport zdravil

Določila za zabojnike in njihovo označevanje je novost v novih smernicah za DDP, pri tem pa jih delijo na zabojnike, ki:

- zagotavljajo varen transport zdravil, ki zahtevajo poseben režim ravnanja, kot so visoko aktivne in radioaktivne snovi ter psihotropna zdravila itd.;
- zagotavljajo zaščito zdravil pred zunanjimi klimatskimi pogoji.

Izbira primernega zabojnika mora temeljiti na:

- zahtevah za shranjevanje zdravila ter pričakovanih ekstremnih zunanjih klimatskih pogojih;
- ocenjenem najdaljšem trajanju transporta. Pri tem se upoštevajo tudi zamude v prometu in možnost tranzitnega skladiščenja.

Zabojnike nato opremimo s signaturami, na katerih je zapisana vsebina in vir zabojnika ter zahteve za skladiščenje zdravil in varnostni ukrepi. Temperaturno občutljive farmacevtske izdelke transportiramo v izoliranih zabojnikih, kjer hladilni vložki ne smejo biti v direktnem stiku z vsebino. Osebe proizvajalca in trgovca na debelo skrbi za pravilno pakiranje farmacevtskih izdelkov v toplotno izolirane hlajene škatle s hladilnimi vložki ter primerno fizično ločevanje ohlajenih in zmrznjenih hladilnih vložkov, ki jih morajo temperirati za ponovno uporabo (19).

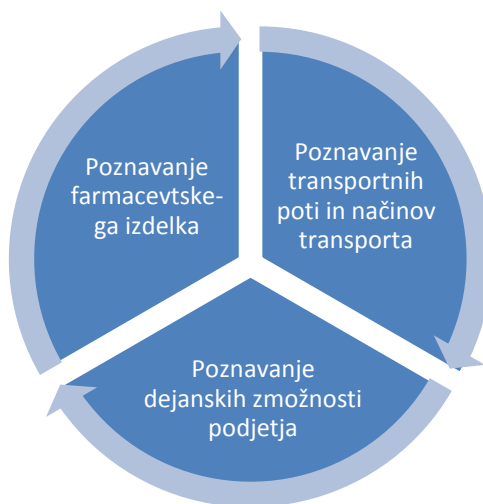


## 4.3 Načela sistema obvladovanja kakovosti in opredelitev kritičnih točk

### 4.3.1 Načela sistema obvladovanja kakovosti

V veljavnih evropskih in ameriških smernicah dobre distribucijske prakse je ena od največjih sprememb dodatek sistema obvladovanja kakovosti kot temeljnega sistema za uspešno delovanje distribucije zdravila (19, 42). Načela za poglavja, ki se nanašajo na vzpostavitev sistema kakovosti so evropske in ameriške smernice prevzele iz smernic ICH Q9, ki predpisujejo orodja za sistem obvladovanja tveganja («Quality Risk Management») in Q10, ki predpisujejo pomembnost vzpostavitve farmacevtskega sistema kakovosti («Pharmaceutical Quality System») (43, 44).

Za uspešno opravljanje distribucije zdravila smo v spodnji sliki 2 navedli tri poglobitvene aspekte za uspešno izvajanje distribucije zdravila.



Slika 2: Prikaz treh poglobitvenih aspektov za uspešno opravljanje distribucije zdravila (19, 20)

- **Poznavanje farmacevtskega izdelka:** Pri opravljanju svojih dejavnosti v distribucijski verigi moramo imeti podatke o zdravilu, ki so potrebni za njegovo sledljivost in identifikacijo. Ti podatki so zapisani v dobavnica, računih in certifikatu za sprostitve serije zdravila. Na voljo moramo imeti jasne zahteve za ravnanje in shranjevanje zdravila.
- **Poznavanje transportnih poti in načinov transporta:** Proizvajalec, trgovec na debelo in drugi udeleženci v distribucijski verigi morajo imeti podatke o klimatskih pogojih v

kraju, kjer pošiljko naložijo in v ciljnem kraju, kamor je pošiljka namenjena. Opredeliti moramo pot transporta in način transporta (letalski, cestni, železniški ali ladijski transport). Upoštevati moramo celoten časovni rok za dobavo zdravila in v skladu s tem definirati vmesne lokacije za prekladanje, skladiščenje in carinske cone ter časovne omejitve za premik zdravila med posameznimi postajališči, opredeliti moramo čas transporta in premike pošiljke iz enega načina transporta v drugega ter morebitne zamenjave transportnih zabojujnikov glede na zunanje klimatske zahteve ali čas trajanja transporta. Na poti lahko pride tudi do zamud v prometu ali se zgodi, da transportni zabojujniki ne delujejo pravilno. Natančna preučitev možnih situacij in potencialnih kritičnih točk v transportu je ključna za zagotavljanje stabilnosti zdravila.

- **Poznavanje dejanskih zmožnosti podjetja:** Za primerno opravljanje dejavnosti distribucije moramo vedeti koliko osebja, primerne opreme in vozil imamo na razpolago ter ali s svojim delovanjem lahko zagotovimo dobavo zdravil v skladu z zahtevami dobre distribucijske prakse (19, 20).

## **Sistem obvladovanja tveganja**

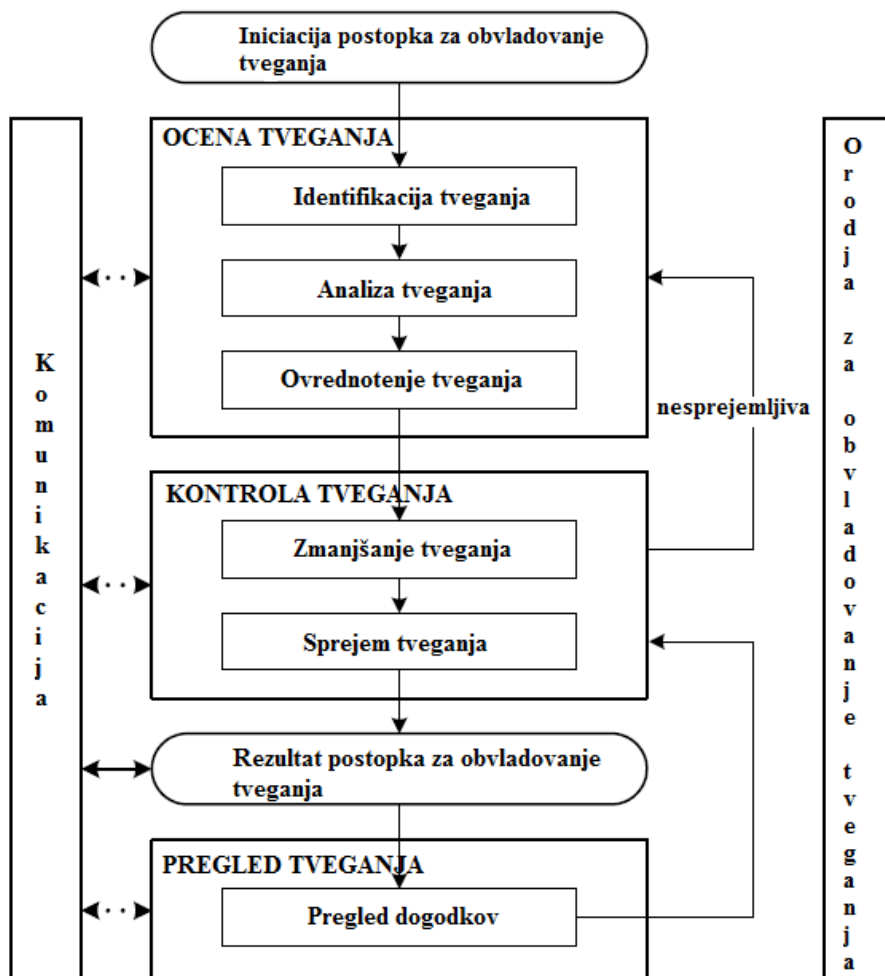
V poglavju 4.2.1 »Predpis za vzdrževanje sistema kakovosti« smo natančneje opisali načela sistema kakovosti, ki jih predpisujejo evropske smernice, pomemben del uspešnega sistema kakovosti pa je sistem obvladovanja tveganja. Za uspešno vzdrževanje kakovosti zdravil v distribucijski verigi moramo definirati kritične procese, ki predstavljajo tveganja za neustrezno kakovost in neoporečnost zdravila ter znotraj teh procesov določiti kritične točke ter pristope za obvladovanje omenjenih tveganj (45).

Pri tem bomo tveganje opredelili kot kombinacijo dveh vplivnih faktorjev:

- VERJETNOST za pojav tako imenovanega »škodljivega faktorja«, ki bi lahko ogrozil kakovost zdravila ali delovanje celotnega sistema kakovosti v distribucijski verigi;
- RESNOST posameznega škodljivega faktorja.

Smernica ICH Q9 definira sistem obvladovanja tveganja kot sistematičen proces za oceno, kontrolo, komunikacijo in pregled tveganj za kakovost zdravila. Predlaga orodja za oceno tveganja ter predpisuje, da mora biti stopnja našega truda za obvladovanje tveganja sorazmerno s stopnjo resnosti tveganja na zmanjšanje sistema kakovosti (43).

Zgradbo in korake v postopku za oceno tveganja smo prikazali na sliki 3. Postopek obvladovanja tveganja lahko začnemo po natančni opredelitvi konkretnega izziva oz. tveganja. Sledi identifikacija tveganja, pri čemer nas zanima, kje in kaj bi šlo lahko narobe, temu pa sledi analiza resnosti in pojavnosti tveganja (v nekaterih primerih tudi možnost zaznavanja napake/odstopa). Po tem tveganje ovrednotimo in izdelamo oceno, ki nam pove, kako resno je tveganje, ki bi lahko zmanjšalo kakovost sistema. Po oceni sledi kontrola tveganja, pri kateri je pomembno, da tveganje odpravimo ali ga vsaj zmanjšamo na nam sprejemljivo raven. V primeru, da je kontrola tveganja nezadostna, moramo ponovno opraviti postopek njegove ocene. Za vsak zgoraj napisan postopek moramo shraniti vse zapiske in rezultate, ki so nujni za bodoče presoje, inšpekcijske preglede, vzdrževanje sistema kakovosti ali podobne primere pojavov tveganja ter iskanje poglobitnega razloga za zmanjšanje kakovosti itd. V postopku obvladovanja tveganja se poslužujemo orodij, ki so opisana v naslednjem poglavju.



Slika 3: Prikaz postopka za oceno tveganja (43)

## Orodja za oceno tveganja

Oceno tveganja lahko v farmacevtski industriji opravimo na podlagi orodij, ki so predlagana v smernici ICH Q9, pa tudi v skladu z revidiranimi internimi standardnimi operativnimi postopki. Zaradi boljše preglednosti smernica predpisuje jasno obliko predstavitve ocene tveganja, kot so sheme o poteku postopkov »flowchart«, procesno mapiranje, »check« liste, vzročno-posledični diagrami ali tako imenovani Ishikava diagrami (»fish bone« diagrami oz. diagrami ribje kosti). Poleg osnovnejših orodij pa smernica predpisuje tudi druga orodja, ki se uporabljajo tudi v drugih industrijskih panogah. Navedli bomo nekatere od njih (43).

- **»Hazard Analysis and Critical Control Points« (HACCP) - analiza tveganja in kritičnih kontrolnih točk:**

Navedeno orodje za obvladovanje tveganj se uporablja predvsem v prehrambeni industriji, vendar pa ga lahko uporabimo tudi v farmacevtski industriji. HACCP je sistematično orodje za identifikacijo, oceno in kontrolo dejavnikov tveganja, ki bi lahko vplivali na zmanjšanje kakovosti. Kot navaja WHO, se njegova načela nanašajo na zmanjšanje kemičnih, fizikalnih in bioloških dejavnikov tveganj, ki bi lahko porušili kakovost predvsem protimikrobnih zdravil, hormonskih, citotoksičnih zdravil, pri katerih v primeru kontaminacije lahko pride do bolezenskih in smrtnih izidov. Namen HACCP orodja je predvsem ocena kritičnih točk in preprečevanje pojava tveganj, manj pa korektivni ukrepi in testiranje ustreznosti stabilnosti izdelka (46). Orodje se uporablja predvsem, ko poznamo farmacevtski izdelek in procese, ki nam lahko pomagajo v identifikaciji kritičnih točk ter njihovem obvladovanju (43).

- **»Failure Mode Effects Analysis« (FMEA) - analiza možnih napak in njihovih posledic:**

Metoda temelji na razumevanju procesov in izdelka. Kot pove samo ime metode, gre za razumevanje in analizo možnih napak v procesu ter ugotavljanje njihovega vpliva na končni produkt. Z metodo FMEA razčlenimo celoten proces na dele, ki jih bomo analizirali. Ovrednotenje posameznih delov procesa (vključno z vso opremo in osebjem) je zastavljeno v obliki tabele. Za vsak del procesa se moramo vprašati kako bi možna napaka v njem vplivala na celoten proces, sistem, ostale postopke, izdelek, končnega uporabnika. Pri tem v predpisani del tabele vpisujemo številčne vrednosti z oceno kako resna je napaka (»severity«), kolikšna je verjetnost, da se bo napaka

pojavi (»occurency«) ter ali bomo napako lahko zaznali (»detection«) pred kupcem itd. Iz zmnožka vseh treh vrednosti se za vsako možno napako izračuna prioriteto število tveganja, ki nam pove stopnjo kritičnosti napake in s tem, katero napako moramo najprej obravnavati, oceniti, jo odpraviti ali vsaj zmanjšati, da ne bo povzročila zmanjšanje kakovosti izdelka, procesa itd.

- **»Failure Mode, Effects and Criticality Analysis« (FMECA) - analiza možnih napak, njihovih učinkov in kritičnosti:**

Metoda je nadgradnja metode FMEA in nam pove stopnjo kritičnosti napake. Kritičnost napake je definirana kot zmnožek vrednosti resnosti napake in verjetnosti, da se bo ta pojavila. Z metodo FMECA podrobneje analiziramo točke, ki jih s pomočjo metode FMEA ocenimo kot bolj resne oz. kritične. Na ta način v bolj kritičnih točkah distribucije vpeljemo dodatne preventivne ukrepe (43, 47).

- **»Fault Tree Analysis« (FTA) - analiza drevesa napak:**

Orodje je v obliki drevesnega diagrama, pri katerem lahko določimo en vzrok za povečanje tveganja ali jih analiziramo več medseboj. Po navedbah v ICH smernici je FTA efektivno orodje, s katerim lahko povežemo več povzročiteljev faktorjev za eno odstopanje. Struktura diagrama temelji na strokovnem znanju o procesu in je zastavljena tako, da se pomikamo po diagramu glede na logične povezave med koraki oz. fazami v procesu, ki so medseboj vzročno-posledično povezani (»fault mode«) v razmerju »in«, »ali«. Na ta način pridemo do poglobljenega vzroka (tako imenovan »root cause«) za pojav tveganja in kritične točke.

- statistične metode izračunov, filtriranje in rangiranje tveganj (43).

### **Ugotovitev poglobljenega vzroka (»root cause« analysis)**

Ugotovitev poglobljenega vzroka z orodji za obvladovanje tveganja je ključnega pomena za razumevanje pojava odstopanja od zahtevanih postopkov, zahtev za shranjevanje farmacevtskih izdelkov (tukaj mislimo predvsem na temperaturne odklone v času distribucije zdravila, ki so eden od večjih problemov v vzdrževanju ustreznih pogojev shranjevanja). Z njim lahko popolnoma razumemo, zakaj in kako je do odstopanja prišlo ter delamo na tem, da problem rešimo (43, 45).

Kot rezultat ocene tveganja kritičnih točk in ugotovitve poglobljenega vzroka lahko delujemo proaktivno in preprečimo pojav odstopanja v procesu distribucije zdravila

(preventivni ukrepi), če pa do odstopanja vseeno pride, imamo v postopku za obvladovanje tveganja določene odgovornosti in korektivne ter preventivne ukrepe. Pri analizi odstopov moramo uporabiti analizo poglobitnega vzroka, oceno tveganja in razpoložljive dokumentirane podatke o ponavljanju istega odstopanja. Pri reševanju problema se poslužujemo CAPA (45).

### **4.3.2 Opredelitev kritičnih točk distribucije zdravil**

#### **4.3.2.1 Začetek distribucijske poti - PROIZVAJALEC**

Proizvajalec zdravila je odgovoren za sproščanje zdravila, ki je v skladu z vsemi specifikacijami navedenimi v dovoljenju za promet z zdravilom. Ob sprostitvi serije zdravila odgovorna oseba za sproščanje serij zdravila podpiše certifikat skladnosti serije z dobro proizvodno prakso (5). Podatke, ki jih mora vsebovati certifikat je objavila Evropska komisija v sodelovanju z Evropsko Agencijo v mednarodno usklajenih zahtevah za certificiranje serije. Dokument mora med drugim vsebovati naslednje informacije o zdravilu: ime zdravila, odmerek zdravilne učinkovine, farmacevtsko obliko in velikost pakiranja zdravila, številko serije t.i. polizdelka ter končnega zdravila in ime države, v kateri je serija zdravila proizvedena. Navedeni morajo biti tudi datum proizvodnje polizdelka, datum izteka roka uporabnosti, ime in naslov imetnika dovoljenja za promet, certifikat skladnosti z DPP za vsa proizvodna mesta ter mesta kontrole kakovosti za zadevno serijo, rezultate analize ter izjavo, ime, strokovni naziv in podpis odgovorne osebe (3, 7, 8).

Proizvajalec zdravila mora po sprostitvi serije zagotoviti ustrezno skladiščenje farmacevtskega izdelka in transport do prodaje drugemu poslovnemu subjektu. Po sprostitvi serije v promet in vstopu zdravila v distribucijsko verigo ima proizvajalec manjšo kontrolo nad zdravilom, vendar mora imeti v skladu s smernicami ICH Q9 in Q10 ter dobro proizvodno prakso vzpostavljen ustrezen sistem kakovosti. Z internimi postopki in svojimi podizvajalci mora zagotoviti ustrezno kakovost, varnost in učinkovitost zdravila v času njegovega transporta in skladiščenja (48, 49).

#### 4.3.2.2 Ureditev odnosov in odgovornosti med naročniki in zunanjimi izvajalci v distribucijski verigi

Za zagotavljanje in obvladovanje zahtevanih pogojev shranjevanja farmacevtskih izdelkov sta skozi celotno distribucijsko verigo zakonsko odgovorna proizvajalec zdravila in distributerji (tukaj mislimo na veletrgovce, imetnike dovoljenja za uvoz), pri tem pa izključujemo zunanje izvajalce, ki imajo z veletrgovci, proizvajalci in imetniki dovoljenja za promet z zdravilom sklenjene poslovne pogodbe (3, 19).

Obsežna določila evropskih smernic predpisujejo ključna načela in dolžnosti vsakega udeleženca v distribucijski verigi zdravila ter poudarjajo, da moramo vse dejavnosti dosledno izvajati ter;

- da so postopki naročnika in zunanjega izvajalca opisani v veljavnih standardnih operativnih postopkih (SOP) in ti opravljajo dolžnosti v skladu s temi dokumenti. Dokumentirane in odobrene morajo imeti postopke za spremljanje pogojev shranjevanja v času distribucije, postopke za spremljanje zunanjih klimatskih pogojev (na primer v času transporta) ter postopke, ki natančno določajo dolžnosti in ukrepe v primeru, da v času distribucije zdravila pride do odstopanj od zahtevanih pogojev shranjevanja (50);
- da med odgovornimi akterji v distribuciji zdravila, naročniki, kot so npr. veletrgovci, in zunanjimi izvajalci, pri tem bomo posebej omenili letalska in logistična podjetja, sklenemo pisne pogodbe (prikazano na sliki 4).



**Slika 4: Sklenitev pisne pogodbe med naročniki in zunanjimi izvajalci (51)**

Veletrgovec lahko za transport zdravil sklene pogodbo z logističnim podjetjem kot zunanjim izvajalcem. Veletrgovec mora v pisni pogodbi natančno definirati odgovornosti, dolžnosti in zahteve za ravnanje z zdravilom, ki jih mora logistično podjetje v transportu in shranjevanju zdravila dosledno upoštevati. Naročnik zunanjemu izvajalcu v pogodbi definira tudi odgovorne osebe, ki jih mora obvestiti v primeru, da je bilo zdravilo izpostavljeno neustreznim pogojem shranjevanja ali je bilo poškodovano. Vse točke pisne pogodbe morajo biti za oba podpisnika jasno in nedvoumno definirane. Naročnik je odgovoren za vse dejavnosti, ki jih izvaja njegov zunanji izvajalec. Zagotoviti mora

pregled nad vsemi dejavnostmi svojih zunanjih izvajalcev ter izvajati reden pregled in oceno primernosti poslovanja zunanjega izvajalca z načeli dobre distribucijske prakse (51).

#### 4.3.2.3 Prezemne listine za sledljivost izdelka

V času distribucije morajo prevozniki konstantno spremljati temperaturo prostora, kjer se nahajajo farmacevtski izdelki med transportom (npr. hladilnik tovornjaka). Na ta način izpolnjujejo zahtevo po temperaturno kontroliranem prevozu zdravila, ki ga predpisujejo smernice dobre distribucijske prakse. Zapisovalci klimatskih pogojev – temperature in/ali relativne vlage (npr. »data loggerji«) so ključno dokazilo, da je prevoznik opravljal svojo dejavnost v skladu s temperaturnimi zahtevami za zdravilo in na ta način preprečil spremembe v fizikalno-kemijskih lastnostih zdravila. V svoji dejavnosti mora upoštevati tudi zakonske in podzakonske predpise cestnega prometa in voditi potrebno dokumentacijo (50).

Ob prevzemu blaga za prevoz se izda tovorni list oz. tako imenovani obrazec CMR (52, 53). Za letalski prevoz je obrazec podoben, in sicer gre za letalski tovorni list (54). Tovorni list se izda v treh izvodih, kjer prvi izvod dobi pošiljatelj blaga, drugega prejemnik blaga in tretji spremlja blago med prevozom. Tovorni list, ki spremlja zdravila skozi celotno pot v cestnem prometu, je pomemben za sledljivost zdravila, preverjanje točnosti podatkov ter stanje zdravil in prevoznih zabojnikov. Vsak cestni prevoznik, ki je lahko proizvajalec zdravila, posrednik ali veletrgovec izpolni potrebne podatke, med katerimi sta tudi čas prevzema zdravil in stanje, v katerem jih je prevzel. Na ta način se preverja kakovost zdravil v času transporta, omogoči se sledljivost prevoza ter čas odgovornosti prevoznika v primeru kakršnihkoli odstopanj od zahtev za zdravilo (52, 55). Priporočljivo je, da so vsa vozila opremljena z GPS sledilcem, s katerim lahko lokaliziramo vozilo na celotni transportni poti tako sproti med prevozom, kot tudi za nazaj – npr. v primeru spremenjenega stanja pošiljke ali pri nelegalnih posegih v pošiljko (50).

Pri prevzemanju blaga je pomembno, da oba udeleženca izpolnita vse potrebne rubrike v tovornih listih, tukaj mislimo predvsem na kraj in uro prevzema pošiljke ter kraj in čas odpreme. Voznik mora imeti s seboj vse dokumente, ki so potrebni za opravljanje cestnega ali letalskega prometa, dobavnice, račune in izpiske merjenja temperature v transportnem



vozilu in ostale merilnike. Pravilno izpolnjeni dokumenti so nujni za sledljivost zdravila (52, 55).

Prav tako lahko s pravilno izpolnjenimi obrazci in dokumenti, ki smo jih navedli zgoraj, preverjamo skladnost delovanja prevoznika z dobro distribucijsko prakso. S primerjanjem začetka izpisovanja temperature shranjevanja v vozilu in časom, ko je voznik prevzel pošiljko, lahko sklepamo na to, da je voznik zagotovil primerno temperaturno kontrolo od začetka vožnje. V primeru, da v tovornem listu ni izpolnjena rubrika za čas prevzema pošiljke, je dokazljivost skladnosti shranjevanja s temperaturnimi zahtevami otežena (42, 50, 52).

#### 4.3.2.4 Raztovarjanje zdravil

Veljavne evropske in ameriške smernice za dobro distribucijsko prakso v poglavju <1079> ne predlagajo časovnega okvirja, v katerem bi morali celoten tovor raztovoriti s prevoznega sredstva, predpisujejo pa, da se mora v tem času zagotoviti kontrola temperature in zaščita pred zunanjimi klimatskimi vplivi (19, 42). Ameriške smernice predpisujejo tudi, da moramo pošiljko zdravil iz sprejemnega dela kolikor je le mogoče hitro premestiti v del skladišča, ki je namenjen za shranjevanje zdravila. Pri tem prednostno obravnavamo transportne zabojnike z zdravili, ki predstavljajo večje tveganje za kakovost izdelkov v posameznem zabojniku glede na to, kako hitro se njihove značilnosti spreminjajo glede na zunanje klimatske pogoje. Pri tem moramo upoštevati predvsem stabilnost farmacevtskih izdelkov. Ameriške smernice navajajo, da se čas, ko so zdravila v tovornjaku v času raztovarjanja, upošteva kot del distribucije in ne kot skladiščna točka. V poglavju »Skladiščenje inčasno skladiščenje« bomo skladišče opredelili kot statičen sistem. Raztovarjanje je tudi potencialna kritična točka, ki lahko vpliva na zmanjšanje kakovosti zdravila. Za raztovarjanje zdravil in kontrolo primerne temperature in vlažnosti shranjevanja v tem času je odgovoren voznik (trgovec na debelo, prevoznik, pri katerem je zaposlen). S pomočjo izpolnjenega tovornega lista in izpisa temperature shranjevanja v vozilu lahko voznik dokaže, če je pošiljko predal skladiščniku v primernem stanju. Pri tem moramo omeniti, da mora čas raztovarjanja zmanjšati na minimum. Če pride do odstopa v kakovosti izdelkov (zdravil), za katerega se v raziskavi dokaže, da je posledica raztovarjanja pošiljke v neustreznih klimatskih pogojih, je za to odgovoren voznik. (42).

#### 4.3.2.5 Uvozniki

V uvodnem delu naloge smo navedli, da je uvoz zdravila ena od točk, ki lahko predstavlja nevarnost za vstop ponarejenega zdravila v zakonito distribucijsko verigo (v diplomski nalogi nas predvsem zanima vstop zdravila neprimerne kakovosti na evropski in slovenski trg). Zahtevo za analizo preskušanje ustreznosti serije zdravila, ki pride iz tretje države smo opisali v poglavju 4.1.3 »Uvoz zdravil«. Predlog poglavja ameriške farmakopeje <1083.3>, ki je trenutno v fazi revizije, navaja naslednje ukrepe s katerimi lahko zmanjšamo nevarnost za vstop zdravila neustrezne kakovosti v državo: uvoznik mora imeti dovoljenje za uvoz zdravila. Uvoznik mora imeti dokumente, s katerimi dokaže izvor pošiljke zdravil, med katera štejemo tovorni list, certifikat ustreznosti serije zdravila (ustreznost specifikaciji v dovoljenju za promet z zdravilom) in certifikat, ki dokazuje, da je bila serija zdravila proizvedena v skladu z dobro proizvodno prakso, analizni certifikat serije zdravila itd. Ti dokumenti so lahko združeni tudi v en dokument. Uvoznik mora dokazati, da svojo dejavnost opravlja skladno z dovoljenjem ter da zagotavlja shranjevanje zdravila v skladu z zahtevanimi pogoji in na način, ki ne bo ogrozil kakovosti in varnosti zdravila (56).

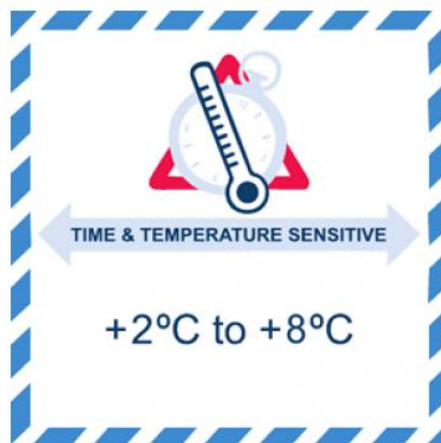
#### 4.3.2.6 Letalski prevoz zdravil

Po nekaterih podatkih naj bi z letalskim prevozom transportirali celo 80 odstotkov tržne vrednosti farmacevtskih izdelkov. V nalogi smo navedli, da je v tovrstnem načinu prometa problem zamuda ali preložitev letov, ki pomenita podaljšanje časa distribucije, transportni zabojniki pa morajo zagotoviti ustrezne pogoje shranjevanje zdravila tudi v tem primeru oz. v vmesnem času med leti. Izziv za zagotavljanje kakovosti zdravila predstavljajo ne samo zunanje klimatske razmere, temveč solarno sevanje na letališčih in letalih. Zaradi sevanja pride v tovoru do efekta tople grede, ki je po nekaterih navedbah glavni razlog za pojav temperaturnih odklonov v shranjevanju zdravila. Zasnova transportnih zabojnikov in pokrival mora zagotoviti zaščito zdravil pred solarnim sevanjem (57).

»The International Safe Transit Association« (Mednarodno združenje letalskih prevoznikov - IATA) je družba z več kot 260 letalskimi prevozniki in predstavlja 83 odstotkov svetovnega letalskega prometa, vključno s tovornim prometom (58). Z namenom, da zagotovijo transport zdravil pri ustrezni temperaturi in nedvoumno

označevanje klimatskih pogojev v času transporta, je IATA pripravila signaturo za izdelke občutljive na temperaturo in/ali čas shranjevanja, ki je obvezna za vse njene člane (59).

Na sliki 5 smo prikazali primer IATA signature za farmacevtske izdelke, ki jih moramo shranjevati pri temperaturi od 2 °C do 8 °C (60).



**Slika 5: IATA nalepka za farmacevtske izdelke, ki se shranjujejo pri temperaturi od 2 °C do 8 °C (60)**

Nalepke IATA lahko uporabljamo samo za farmacevtske izdelke, ki jih shranjujemo v temperaturnem razponu, zapisanem na njej, ustrezati pa mora navedbam za shranjevanje zdravila v sklenjeni pogodbi med naročnikom in izvajalcem, ki so enaki pogojem v dovoljenju za promet z zdravilom. Pošiljatelj tovora (izvajalec) je odgovoren za njegovo pravilno opremljanje z ustrezno IATA nalepko (60). Navedba na nalepki mora biti v angleškem jeziku, temperaturna zahteva pa mora biti zapisana v spodnjem delu nalepke v stopinjah Celzija. Nalepko uporabljamo za aktivne in pasivne transportne zabojnike/sisteme, pri tem pa zadostuje samo ena nalepka, ki mora biti na vidnem mestu. Aktivne in pasivne zabojnike bomo opisali v podpoglavju »TRANSPORTNI ZABOJNIKI« (61).

#### 4.3.2.7 Namenska vozila in transportni zabojniki

##### **NAMENSKA VOZILA**

Za prevoz zdravil je priporočljivo, da uporabljamo namenska vozila, ki so izdelana tako, da ščitijo zdravilo pred zunanjimi vplivi, so izolirana ter opremljena z napravami za vzdrževanje ustreznih pogojev shranjevanja, merilnimi napravami za preverjanje ustreznosti vzdrževanih pogojev in alarmnimi sistemi (16, 62). Po nekaterih podatkih naj bi

temperatura v notranjem prostoru nenamenskega vozila z jeklenim ogrođjem narasla tudi na 50 °C v poletnih dneh, ta pa lahko povzroči ireverzibilne fizikalne in kemične spremembe zdravila in s tem njegovo neustrezno kakovost (16).

Preglednica IV: Primerjava transportnih vozil s kontrolirano in spremenljivo temperaturo

<b>Hlajena vozila – temperaturno kontrolirana</b>	<b>Hlajena vozila – spremenljiva temperatura</b>
<p>Ta vozila imajo temperaturno izolirano kontrolirano notranjost.</p> <p>Hladilni sistem vzdržuje zahtevano temperaturo in se napaja z energijo iz motorja vozila ali ločenega dizelskega hladilnega sistema (enako velja za druge naprave v vozilu).</p> <p>Ko je vozilo ugasnjeno, se hladilni sistemi napajajo iz rezervnega »back up« sistema (enako velja za druge naprave v vozilu) (61).</p>	<p>V vozilu se vzdržuje temperatura v odvisnosti od zunanje temperature. Vozilo ima hladilni sistem in sistem za gretje.</p> <p>Za transport zdravil v teh vozilih uporabljamo transportne zabojnike s tako imenovanim pasivnim sistemom (»passive shipping system«).</p> <p>Okolje v vozilu vzdržujemo tako, da zabojnik ne izpostavimo zunanjim klimatskim razmeram in da zagotavljamo ustrezno vzdrževanje pogojev v transportnem zabojniku. Priporočljivo je, da zabojnika dalj časa ne izpostavimo temperaturam pod 15 °C, saj bi se v nasprotnem primeru temperatura v notranjosti zabojnika lahko preveč znižala in bi zdravila lahko zmrznila. Priporočljivo je, da notranjost vozila opremimo z elektronskimi napravami za spremljanje temperature (61).</p>

## TRANSPORTNI ZABOJNIKI

Transportni zabojniki morajo biti zasnovani tako, da omogočajo vzdrževanje kakovosti in preprečujejo poškodbo tovora, t.j. zdravil. Na njih mora biti jasno označena zahteva za shranjevanje zdravila v skladu s pogoji napisanimi na zunanji ovojnini, lahko pa dodamo še opozorila, kot je »ne zmrzuj«. Splošno opozorilo, kot je »ne zmrzuj« ne smemo navajati samostojno brez natančnih temperaturnih zahtev shranjevanja kot so navedena v poglavju »Stabilnost zdravila in pogoji shranjevanja, vključno z zahtevami v času distribucije« (42, 61).

Transportne zabojnike moramo izbrati tako, da:

- z njimi zagotovimo pogoje shranjevanja kot so zahtevani glede na navedbe v dovoljenju za promet z zdravilom;
- upoštevamo minimalno in maksimalno kapaciteto zabojnika;
- ščitijo pred ekstremnimi zunanjimi klimatskimi pogoji, vibracijami v transportu, večjimi spremembami v tlaku itd.;
- omogočajo pretok zraka med enotami zdravila v zabojniku;
- z njimi omogočamo zaščito zdravil v najdaljšem možnem scenariju transporta, v kar moramo všteti možnost shranjevanja v tranzitnih skladiščih (61).

»The International Safe Transit Association« (ISTA) v svojih smernicah predlaga izvajanje testov, s katerimi lahko preverimo ustreznost transportnih zabojnikov. Testi so razdeljeni na več tematskih sklopov, s katerimi preverjamo lastnosti zabojnikov in njihovo »obnašanje« v simuliranih klimatskih, stresnih pogojih. Kot primer bomo navedli teste iz sklopa 7D in 7E, s katerimi preverjamo zaščitno sposobnost zabojnika pred zunanjimi temperaturnimi pogoji (63).

Transportne zabojnike delimo glede na njihovo zasnovo in način vzdrževanja pogojev shranjevanja na:

- **PASIVNE SISTEME:** uporabljajo se predvsem za dobro načrtovan transport. Te vrste zabojnikov pripravljajo za to usposobljene osebe, ki upoštevajo klimatske pogoje na načrtovani transportni poti in načrtovano trajanje transporta. Sestavljeni so iz zunanjega dela zabojnika, ki je namenjen za izolacijo (običajno je sestavljen iz polistirena in poliuretana), v notranjosti pa vzdržujemo temperaturo npr. s predhodno ohlajenimi fazno-spremenljivimi geli (slika 6). Tako pripravljen in

zatesnjen zabojnik je načrtovan, da vzdržuje nastavljene temperaturne pogoje v načrtovanem času transporta ter vanj v času distribucije ne posegamo več oz. z mehanskimi napravami ne spreminjamo temperaturne pogoje v njem.



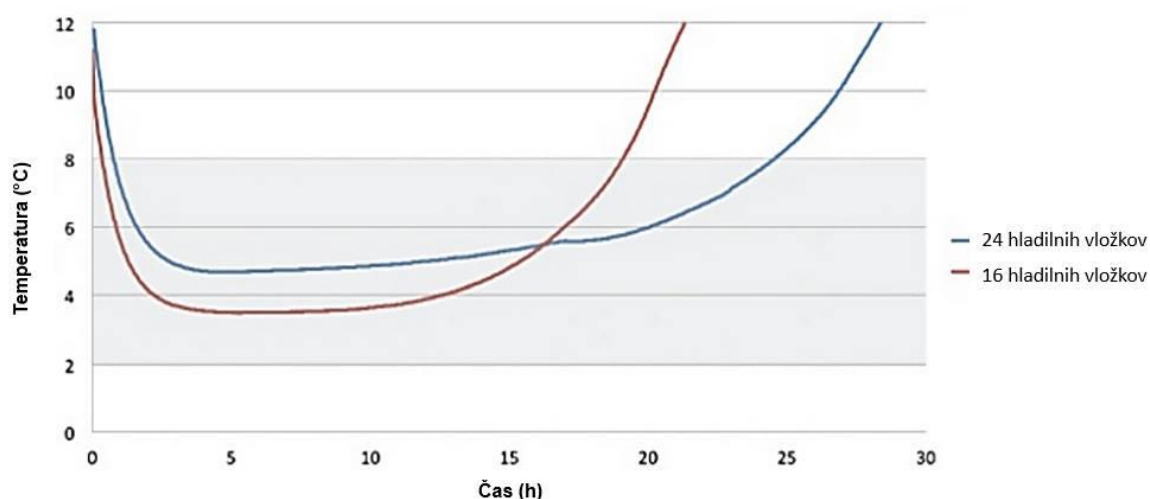
**Slika 6: Primer pasivnega sistema transportnega zabojnika, izoliranega s polistirenom. Na desni polovici slike je zabojnik opremljen tudi z merilcem temperature (50)**

- AKTIVNE SISTEME: odzivajo se na zunanje klimatske pogoje, kar pomeni, da lahko vsebino grejejo in hladijo oz. samo hladijo. V notranjosti vzdržujemo temperaturo s suhim ledom (za hlajenje) ali fazno-spremenljivimi materiali (za gretje in hlajenje). Aktivni sistemi morajo dobivati zunanjo energijo za delovanje, za kontrolo gretja in hlajenja uporabljamo termostat (50).

Pri obeh sistemih moramo zagotoviti, da hladilne vložke fizično ločimo od zdravil, saj bi na primer nizka temperatura suhega ledu povzročila ohladitev zdravila ali celo zamrznitev farmacevtskega izdelka in izgubo farmakološke aktivnosti biotehnoloških zdravil. Suhi led naj se ne bi uporabljal za transportne zabojnike s tekočimi farmacevtskimi oblikami, saj bi njegova nizka temperatura povzročila skrčenje gumijastega zamaška in posledično povečala prepustnost vsebnika, spremembo topnosti v raztopinah, kristalizacijo sestavin v raztopinah ter spremembo volumna zaradi spremembe gostote tekočih farmacevtskih oblik. (15, 16). Pomembno je tudi, da izberemo primerno obliko in število vložkov za vzdrževanje notranje temperature. S primerno obliko vložkov bomo minimizirali delež praznega prostora med njimi ter posledično tudi zračnega prostora, s tem pa bomo preprečili neenakomerno ohlajanje vseh zdravil in hitrejšo segrevanje zraka med vložki.

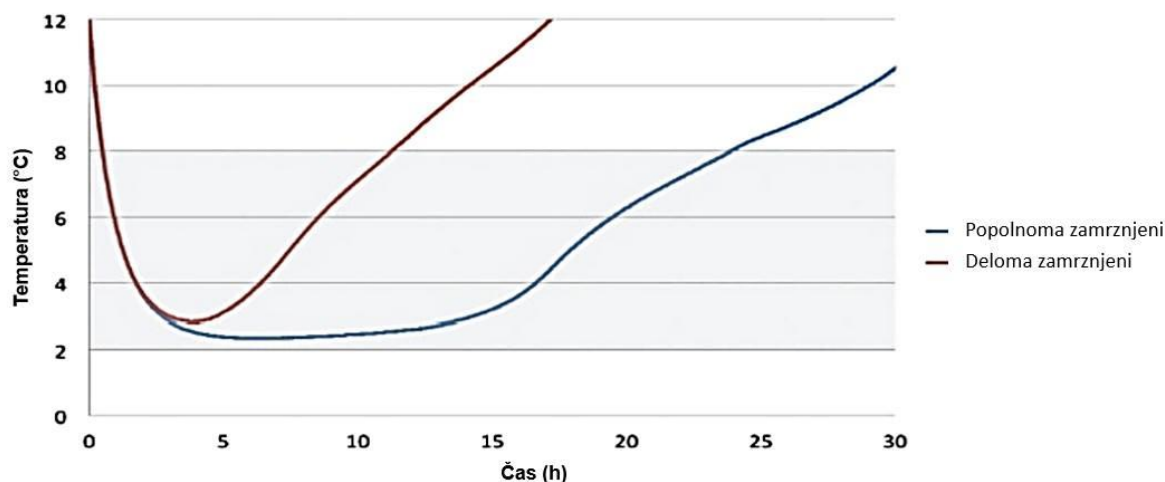
Hladilni vložki se lahko ponovno uporabijo, vendar moramo pri tem upoštevati stroge pogoje. Izjema je, če so vložki poškodovani ali če puščajo, saj lahko v tem primeru zdravilo kontaminirajo in ne zagotavljajo primerne temperature. Pred ponovno uporabo moramo med seboj ločiti manj hladne vložke od bolj hladnih in jih ločene ponovno temperirati. Tako lahko zagotovimo, da so vsi vložki enako ohlajeni do primerne temperature oz. zmrznjeni.

Na sliki 7 smo grafično ponazorili časovno odvisno spreminjanje temperature od števila hladilnih vložkov, ki jih uporabimo. Za ponazoritev bomo primerjali časovno spremembo temperature glede na 16 oz. 24 uporabljenih hladilnih vložkov v zabojniku. Zabojnik, ki je vseboval 24 hladilnih vložkov, je vzdrževal temperaturo v območju 2-8 °C 24 ur, medtem ko je zabojnik s 16 hladilnimi vložki vzdrževal navedeno temperaturo samo 19 ur.



**Slika 7: Časovno odvisno spreminjanje temperature od števila hladilnih vložkov (64)**

Na sliki 8 smo grafično prikazali časovno odvisno spreminjanje temperature od zamrznjenosti hladilnih vložkov. Vložki, ki so v celoti zamrznjeni, so vzdrževali temperaturo v zabojniku med 2-8 °C 24 ur. Deloma zamrznjeni hladilni vložki, ki so sicer bili na otip trdni, vendar pa v notranjosti še niso bili v zamrznjenem stanju, so predpisano temperaturo vzdrževali samo 11 ur (64).



**Slika 8: Časovno odvisno spreminjanje temperature od zamrznjenosti hladilnih vložkov (64)**

#### 4.3.2.8 Temperaturne naprave za vzdrževanje in merjenje pogojev

Za merilne naprave moramo zagotoviti neprekinjeno dobavo energije za njihovo delovanje in »back up« sistem. Po priporočilih Britanske regulatorne agencije za zdravila in zdravstvene pripomočke (»Medicines and Healthcare products Regulatory Agency« - MHRA) naj bi »back up« sistem za merjenje temperature shranjevanja zdravil deloval do 48 ur, v primeru, da pride do izpada energije (15). Evropske smernice DDP ne predpisujejo zahtev glede natančnosti temperaturnih naprav in sond za vzdrževanje pogojev shranjevanja ter merilnikov za spremljanje pogojev (19). Smernice WHO predpisujejo natančnost naprav za kontrolo in spremljanje temperature do  $\pm 0,5$  °C. Navajajo, da morajo imeti kontrolni senzorji ter senzorji za spremljanje temperature ločeno napajanje z energijo, ter da moramo imeti vzpostavljene alarmne sisteme, ki nas morajo opozoriti na temperaturno ekskurzijo in/ali na nedelovanje hladilnih naprav (62).

V nadaljevanju bomo navedli nekaj naprav za spremljanje temperature tovora.

- **ELEKTRONSKI ZAPISOVALNIKI PODATKOV »DATA LOGGERJI«** (slika 9): Merijo temperature v pogostih intervalih, lahko so prenosni ali fiksno pritrjeni v vozilu (v prostoru, kjer so naložena zdravila) itd. Povezani so z računalniškimi sistemi in lahko shranjujejo zgodovino očitanih temperatur ali vlage. Podatke meritev lahko po zaključenem transportu preko ustreznega vmesnika ali direktno po priklopu odčitamo v računalniku ter jih na ta način analiziramo in arhiviramo (65).





**Slika 9: Primer elektronskega zapisovalnika podatkov (66)**

- KEMIČNI INDIKATORJI (prikazani na sliki 10): So indikatorji, ki ireverzibilno spremenijo svoj fizični izgled oz. se obarvajo. Pri neustreznih pogojih (temperaturi, vlagi) pride do kemične reakcije ali fazne spremembe indikatorja. To se zgodi, če so za določeno obdobje izpostavljeni višji ali nižji temperaturi, merijo pa akumulirano toploto. Obarvanje indikatorja se ne spremeni ob povrnitvi temperature na izhodiščno oz. zahtevano (65, 66).



**Slika 10: Primera kemičnih indikatorjev (66)**

#### 4.3.2.9 Skladiščenje in začasno skladiščenje

Skladišča so del distribucijske verige zdravil, ki jih bomo opredelili kot statične sisteme v primerjavi z dinamičnim sistemom, ki ga predstavlja transport zdravil. Pogoje shranjevanja v skladiščih lažje kontroliramo kot v času transporta, prav tako pa se zunanji klimatski pogoji ne spreminjajo toliko kot v dinamičnem delu distribucije zdravila (18). V poglavju 4.2.3 »Prostori in skladiščenje« smo opisali zahteve, ki jih moramo izpolnjevati, da lahko skladišče uporabljamo za namen shranjevanja zdravil. V času distribucije zdravila pa moramo včasih zdravila začasno skladiščiti v tranzitnih skladiščih, ko čakamo na naslednjo fazo v transportu (19). V preglednici V smo navedli različne evropske predpise, ki se nanašajo na čas začasnega skladiščenja.

Preglednica V: Predpisi za čas začasnega skladiščenja

<b>Smernice in podzakonski predpis</b>	<b>Čas začasnega skladiščenja</b>
Evropske smernice za DDP (19)	ni natančno določen; smernice navajajo, da moramo poskrbeti za čim krajše začasno skladiščenje
Osnutek evropskih smernic DDP, namenjen za javno razpravo leta 2011 (67)	omejen do 24 ur
Predlog novega pravilnika o prometu zdravila na debelo v Sloveniji (32)	omejen do 24 ur
Irske smernice za DDP (68)	omejen do 48 ur

Evropske smernice ne predpisujejo jasnih omejitev začasnega skladiščenja, odgovornost trgovca z zdravili na debelo pa je, da poskrbi za kontrolo pogojev shranjevanja v kontroliranem primernem prostoru čim prej. Po nekaterih navedbah naj bi bilo nenapisano pravilo začasnega skladiščenja 48 ur, vendar s tem ne smemo ogroziti kakovosti zdravila (50). Časovna omejitev je predlagana v trenutnem osnutku novega pravilnika o prometu zdravila na debelo v Sloveniji, s tem pa dobi distributer jasno določitev, ki vpliva na pravilno izvajanje njegove dejavnosti (32). Pri tem mislimo na to, da mora vsako skladišče, v katerem bo distributer shranjeval svoja zdravila, ustrezati določilom dobre distribucijske prakse in mora biti pregledano s strani pristojnega organa v državi članici. V takem skladišču distributer zagotavlja kontrolo shranjevanja, tranzitna skladišča pa niso prostori, ki so bili validirani za shranjevanje zdravil in lahko predstavljajo kritično točko za distribucijo zdravila. Moramo poudariti, da je uvoznik, posrednik ali trgovec na debelo dolžan zagotoviti ustrezno kakovost zdravila v času začasnega skladiščenja v tranzitnem skladišču (19).

#### 4.3.2.10 Kontrola temperature med fazami transporta

V nalogi smo navedli, da je eden od največjih izzivov v distribucijski verigi zdravila kontrola temperature med fazami transporta, kot je natovarjanje, raztovarjanje pošiljke, zamenjava načina transporta itd. Največji izziv, poleg kvantitativnega merjenja temperature je, kako slediti ali meriti čas shranjevanja pošiljke izven zahtevanih pogojev. Pri tem moramo omeniti tudi težave z merjenjem časa in temperature med udeleženci v

distribucijski verigi ali med skladiščenjem in nalaganjem zdravil (tovora) v letalo ali tovornjak. Vsi ti podatki lahko bistveno vplivajo na oceno primerne ravnanja z zdravili (61, 62, 69). Evropske smernice predpisujejo, da morajo udeleženci v distribucijski verigi ta čas zmanjšati na minimum (19).

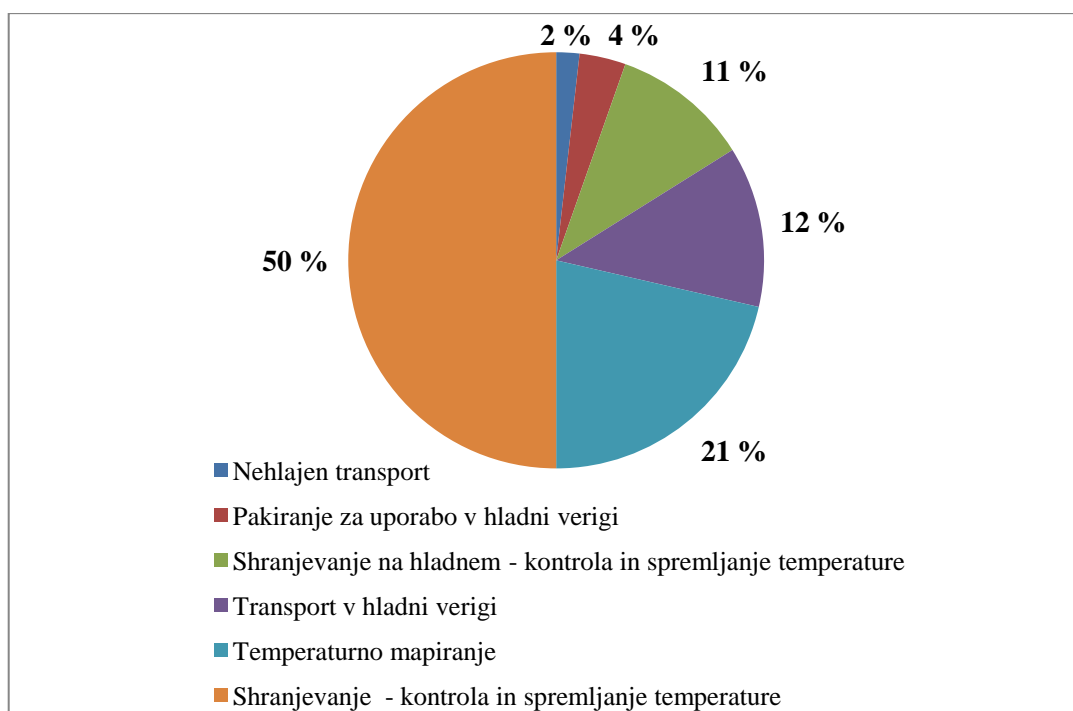
#### 4.3.2.10.1 Temperaturne ekskurzije

V podjetjih, ki so imela veljavno dovoljenje za promet na debelo, je MHRA v letu 2011 zabeležila največje število pomanjkljivosti na področju dokumentacije, sistema vzdrževanja kakovosti ter kontrole in spremljanja temperature. V preglednici VI smo prikazali deleže ugotovljenih nepravilnosti po posameznih področjih dobre distribucijske prakse, ki smo jih izračunali glede na celotno število nepravilnosti, skupaj 530 primerov.

Preglednica VI: Deleži zabeleženih nepravilnosti glede na področja distribucijske prakse v Veliki Britaniji (70)

<b>OPIS NEPRAVILNOSTI</b>	<b>DELEŽ V %</b>
Neustrezna in pomanjkljiva dokumentacija	34,7
Neustrezno zagotavljanje sistema kakovosti	19,6
Kontrola in spremljanje temperature	19,1
Neustrezna oprema, prostori in naprave	11,9
Neprimerna avtentičnost zdravila	6,4

Zabeležen je bil 101 primer nepravilnosti, ki se nanašajo na kontrolo in spremljanje temperature, od tega je bilo 56 % primerov resnih, vendar noben kritičen. Na sliki 11 smo grafično prikazali razdelitev resnih primerov nepravilnosti, ki smo jih razdelili na posamezna področja zagotavljanja ustrezne temperature v distribucijski verigi.



**Slika 11: Delež resnih nepravilnosti, ki se nanašajo na področja zagotavljanja primerne temperature v distribucijski verigi (70)**

Temperaturna ekskurzija je odklon od zahtevane temperature shranjevanja zdravila. V distribuciji zdravila moramo spremljati tudi vlago, saj bi njeno povečanje lahko vplivalo na kakovost zdravila (19). Zdravila, ki so bolj občutljiva na povišanje vlage so tista, ki so pakirana v polprepustno sekundarno ovojnino. Kot primer bomo navedli sekundarno ovojnino iz polietilena nizke gostote, pri kateri lahko povišanje zunanje relativne vlažnosti povzroči prehod vode v notranjost ovojnine in zmanjša kakovost zdravila (12). Veljavne smernice DDP ne predpisujejo natančneje zahtev za merjenje in kontrolo relativne vlažnosti v času distribucije. Večji poudarek je na spremembi in vzdrževanju primerne temperature (19). Smernice ICH predpisujejo izvajanje študij za polprepustno primarno ovojnino pri največ 65% relativni vlažnosti pri vmesnih študijah, če so le te potrebne. Dolgotrajne stabilnostne študije se izvajajo pri 35% (temperatura 30 °C) ali 40% relativni vlažnosti (temperatura 25 °C), v času distribucije pa je lahko zunanja vlažnost precej višja (12). V naši nalogi smo se osredotočili na temperaturno ustrezno shranjevanje, zahteve za relativno vlažnost pa bomo kritično opredelili v razpravi.

V preglednici VII smo zato primerjali predpise za kontrolo temperature v evropskih, ameriških smernicah DDP ter irskih smernicah za DDP in kontrolo temperature v času transporta.

Preglednica VII: Primerjava predpisov za kontrolo temperature

SMERNICE	PREDPIS
<p><b>EVROPSKE SMERNICE</b> <b>DDP (19)</b></p>	<p><b>TRANSPORT ZDRAVIL:</b> Zdravilo moramo transportirati v skladu z navedeno temperaturo shranjevanja na ovojnini zdravila oz. po navodilih proizvajalca. Podatke iz stabilnostnih študij lahko uporabimo v primeru, da pride do temperaturnih odklonov od zahtevanega. Podatke moramo uporabiti za ovrednotenje odstopanj.</p> <p><b>ALARMNI SISTEMI:</b> Naravnati jih moramo tako, da nas opozorijo na temperaturni odklon.</p>
<p><b>USP &lt;1079&gt; (42)</b></p>	<p><b>TRANSPORT ZDRAVIL:</b> Zdravilo lahko izjemoma transportiramo pri temperaturah izven zahtev, ki so navedene na ovojnini zdravila. Predpis dovoljuje, da lahko to izvajamo samo, če imamo za zadevna zdravila na voljo podatke stabilnostnih študij ali druga strokovna zagotovila, da nismo ogrozili kakovost zdravila. Podatke stabilnostnih študij uporabimo za ovrednotenje temperaturnih odstopanj.</p> <p><b>ALARMNI SISTEMI:</b> Naravnati jih moramo tako, da nas opozorijo na temperaturni odklon.</p>
<p><b>Irske smernice DDP (68, 71)</b></p>	<p><b>TRANSPORT ZDRAVIL:</b> Zdravilo moramo transportirati v skladu z navedeno temperaturo shranjevanja na ovojnini zdravila oz. po navodilih proizvajalca.</p> <p><b>ALARMNI SISTEMI:</b> Naravnati jih moramo tako, da vsebujejo dve meji opozorila:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Opozorilna meja:</u> na tej točki do temperaturnega odklona še ni prišlo. Opozorilna meja mora biti naravnana tako, da lahko izvedemo preventivne ukrepe, s katerimi bomo preprečili pojav odklona.</li> <li>• <u>Meja za ukrep:</u> ob tem opozorilu alarma je do odklona v temperaturi že prišlo. Potrebni so korektivni ukrepi.</li> </ul>

#### 4.3.2.10.2 Preprečevanje temperaturnih odklonov

Preprečevanje temperaturnih odklonov smo opisali že v drugih delih naloge, ki imajo ključno vlogo v preprečevanju ali predstavljajo kritično točko v zagotavljanju primernih pogojev shranjevanja. Pomembno je, da vsak udeleženec v distribucijski verigi izboljšuje sistem zagotavljanja kakovosti, izboljšuje svoje znanje in znanje zunanjih izvajalcev o procesih v dejavnostih distribucijske verige (69).

#### 4.3.2.10.3 Ovrednotenje temperaturnih odklonov

##### • SREDNJA KINETIČNA TEMPERATURA

Smernice ICH definirajo srednjo kinetično temperaturo (MKT) kot izračunano temperaturo, ki bi, če bi jo vzdrževali v opredeljenem obdobju, povzročila enak temperaturni stres na zdravilo kot nizke in visoke temperature v ekvivalentno dolgem obdobju. MKT pri izračunu upošteva Arrheniusovo enačbo, njena vrednost pa je višja od aritmetične sredine (72).

##### **Enačba 1: Izračun srednje kinetične temperature (68)**

$$Tk = \frac{\Delta H/R}{-\ln\left(\frac{e^{-\Delta H/RT(1)} + e^{-\Delta H/RT(2)} + \dots + e^{-\Delta H/RT(n)}}{n}\right)}$$

Legenda: Tk = srednja kinetična temperatura, izražena v enotah stopinj Kelvina (0°C = 273 K)

$\Delta H$  = aktivacijska energija/aktivacijska toplota

R = plinska konstanta (vrednost = 8,3144\*10<sup>-3</sup> kJ/mol\*K)

T = temperatura v stopinjah Kelvina (K)

n = število enakih časovnih obdobj, v katerih smo izmerili določeno vrednost

kJ = enota kilo joul

e = konstanta, in sicer je e osnova naravnega logaritma (ln), kjer velja, če je e =1, sledi ln (e) = 1.

Uporaba MKT je zelo omejena in mora temeljiti na strokovnem znanju ter služi kot pomoč za oceno kritičnosti odklonov temperature pri razpoložljivih podatkih o stabilnosti. MKT nam da oceno kumulativne toplote, moramo pa upoštevati omejitve njene uporabe: temperaturna ekskurzija ne vpliva na vrednost MKT, če opazujemo daljše obdobje shranjevanja ali celoten rok uporabnosti zdravila. Vrednost MKT se lahko spremeni, če

pride do krajšega temperaturnega odklona, vendar pa je mogoče, da ta ni vplival na kakovost zdravila. V izračunu MKT ne moremo upoštevati sprememb v načinu kinetike razpada zdravilne učinkovine pri različnih temperaturah, izgube farmakološke učinkovitosti pri zmrznjenem zdravilu, ki vsebuje proteine, itd. (42).

- **STABILNOSTNE ŠTUDIJE V SKLADU S SMERNICAMI ICH** (»International Conference of Harmonisation«)

Za oceno temperaturnih odklonov je priporočljivo, da uporabljamo podatke, pridobljene s stabilnostnimi študijami, ki so del razvoja in preskušanja novega zdravila. Smernice ICH Q1A (R2) predpisujejo, da lahko podatke iz pospešenega testiranja (pogoji, ki odstopajo od predvidenih pogojev shranjevanja) uporabimo za ocenjevanje temperaturnih odklonov na stabilnost zdravila. V stabilnostnem testiranju farmacevtskih izdelkov, ki so namenjeni za shranjevanje od 2 °C do 8 °C, je predpisano testiranje ene serije zdravila pri pogojih 25 °C, s katerimi posnemamo temperaturni odklon in dobljene rezultate uporabimo za oceno odstopanj v času distribucije. Testiranja pod stresnimi pogoji (temperatura testiranja, vlažnost in pH višji kot pri pospešenem testiranju), pa lahko uporabljamo za opis razpada sestavin zdravila (kot primer navajamo razpad zdravilne učinkovine na sekundarne produkte) pri izpostavljanju višjim ali nižjim klimatskim pogojem od predpisanih (72).

- **ŠTUDIJE KRATKOTRAJNIH TEMPERATURNIH ODKLONOV**

»Parenteral drug association« (PDA) je oktobra 2005 izdala »Technical Report No. 39« (73), ki natančneje podaja določbe glede vzdrževanja kakovosti temperaturno občutljivih zdravil v času transporta. V tem poročilu PDA predlaga dodatne stabilnostne študije, ki bi nam omogočile oceniti vpliv temperaturnih odklonov na zdravilo med njegovim transportom. Poleg formalnih dolgoročnih in pospešenih stabilnostnih študij, predpisanih v smernicah ICH Q1A (R2), PDA predlaga še:

- študije kratkotrajnih temperaturnih odklonov (»temperature - excursion studies«) in
- študije s ciklizacijo temperature (»thermal cycling studies«) (73).

Študije bi se morale izvesti na najmanj eni seriji s farmacevtsko obliko in primarno ovojnino, ki bo na trgu. Če pride do znatnih sprememb, preskušanje ponovimo z manj stresnimi pogoji. PDA predlaga ponavljanje preskušanj, dokler se ne ugotovi maksimalna dovoljena ekstremna temperatura in časovni interval stabilnosti pri zadevni temperaturi. S

pomočjo vseh štirih vrst opravljenih študij bi nato lahko ocenili vpliv temperaturne ekskurzije na stabilnost zdravila ter izdelali načrt za transport, kjer bi točno navedli pogoje transporta. Kot primer smo navedli načrt za transport zdravila, za katerega je predpisan način shranjevanja od 2 °C do 8 °C (v preglednici so navedeni samo ilustrativni podatki) (74).

Preglednica VIII: Primer predloga PDA za zapis informacij za transport zdravila (73)

<b>Temperaturni interval</b>	<b>Rok uporabnosti</b>
< - 20 °C	ne uporabljajte
od 20 °C do 2 °C	2 dni
od 2 °C do 8 °C	do izteka roka uporabnosti
od 8 °C do 25 °C	6 dni
od 25 °C do 40 °C	2 dni
> 40°C	ne uporabljajte

Proizvajalec zdravila bi z zgoraj navedeno preglednico zagotovil informacije za udeležence distribucijske verige, pri katerih temperaturah in koliko časa je transportirano zdravilo stabilno, če pride do temperaturnega odklona (74). Udeležencem v distribuciji zdravila bi na ta način olajšali analizo oz. vrednotenje ustreznosti zdravila v primeru odstopov v klimatskih pogojih med fazami distribucije, ki ga po navedbah v smernicah za dobro distribucijsko prakso moramo izvesti (19). Glede na trenutne zahteve za stabilnostne študije, se študije, ki jih predlaga PDA, še ne izvajajo (12).

Stabilnostne študije kratkotrajnih temperaturnih odklonov in s ciklizacijo temperature bi verjetno res pripomogle k ovrednotenju temperaturnih odklonov, vendar pa s tem nismo dosegli preprečitev nastanka temperaturnega odklona. Ob neprestanem razvoju tehnologije se vse bolj razvijajo tudi izolativni transportni zabojniki, ki bi lahko pripomogli k preprečevanju temperaturnih odklonov, še posebej pa bi se na ta način kontroliral transport zdravil v hladni verigi (75).



#### 4.3.2.11 Zaščita pred vstopom ponarejenih zdravil v distribucijsko verigo

##### 4.3.2.11.1 Zaščitni elementi za preverjanje avtentičnosti in identifikacijo zdravila

V Evropski uniji je bilo v letu 2009 najmanj deset različnih nacionalnih načinov kodiranja škatel zdravila z identifikacijsko številko. Najbolj razširjen način kodiranja je bil z enodimenzionalno 13-mestno globalno trgovinsko številko »GTIN« (»Global Trade Item Number«), ki temelji na mednarodnem standardu »GS1« (76). Ta način kodiranja uporabljamo trenutno tudi v Sloveniji (37). Evropska komisija je predlagala uvedbo tako imenovane edinstvene oznake (»Unique identifier - UID«). Z enotnim sistemom kodiranja bi izboljšali in olajšali sledljivost zdravila na celotnem območju ter zagotovili boljše preprečevanje vstopa ponarejenih zdravil v zakonito distribucijsko verigo (24).

Evropsko združenje originatorskih podjetij v Evropi oziroma »European Federation of Pharmaceutical industries and Associations« (EFPIA) je v letu 2006 predlagalo uvedbo enotnega standarda za kodiranje farmacevtskih izdelkov v Evropski uniji. Zgradbo edinstvene oznake je predlagalo v obliki 2D (dvodimenzionalne) podatkovne kode ECC200 (»2D Data Matrix ECC200«). Primer označevanja zdravila z navedeno kodo smo prikazali na sliki 12 (77).



**(01) GTIN: 12345678901234**

**(21) Serijska številka: 1234567890**

**(17) Rok uporabe: 120321**

**(10) Serija: B1C2D3G5R6**

**Slika 12: Primer označevanja zdravila z 2D podatkovno kodo ECC200 (76, 77)**

Po priporočilih EFPIE, mora 2D koda vsebovati:

- GTIN (»Global Trade Item Number«) – globalno trgovinsko številko, ki temelji na GS1 standardu in mora vsebovati 14 numeričnih znakov,
- unikatno serijsko številko: ta številka lahko vsebuje do 20 alfanumeričnih znakov (EFPIA je izbor omejila, in sicer naj se ne bi uporabljale črke i, j, l, o, q, u, prav tako naj bi se uporabljale samo male ali velike tiskane črke in ne kombinacija),

- rok uporabe, ki ga moramo navajati v smislu YYMMDD, sestavljen pa je iz 6 števil,
- številka serije zdravila («batch/lot number»): sestavljena je iz do 20 alfanumeričnih znakov (77).

Združenje EFPIA dovoljuje tudi dodatek nacionalne številke zdravila države članice, če bo pristojni organ države članice to zahteval. Nacionalna številka zdravila v Sloveniji (v praksi imenovana delovna šifra oz. nacionalna šifra zdravila) je oznaka, ki jo za vsako zdravilo določi JAZMP (77). Delovno šifro Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije uporablja za razvrščanje zdravil na listo zdravil (78). Zahtevo za določanje številke GTIN v slovenski zakonodaji smo opredelili v poglavju, kjer smo primerjali staro in novo nacionalno zakonodajo.

Združenje EFPIA je v svojem zgoraj navedenem sistemu serializacije predvidela »end to end« verifikacijo, kar pomeni, da se 2D koda preveri na mestu proizvodnje in ob izdaji zdravila končnemu uporabniku. Če je v distribucijski verigi prišlo do vrnitve zdravila veletrgovcu, je njegova dolžnost preveriti 2D kodo in se prepričati, da je zdravilo avtentično, preden ga vrne v prodajno zalogo (79).

Evropska komisija je februarja 2016 objavila delegirano uredbo v obliki dokumenta 2016/161 s predpisi o zaščitnih elementih na zdravilih v humani medicini. Objava dokumenta je bila predpisana v direktivi 2011/62/EU. Države članice morajo predpise implementirati v treh letih od objave delegirane uredbe, to je do 09.02.2019 (80).

Delegirana uredba opredeljuje:

- tehnične in vsebinske zahteve zaščitnih elementov za preverjanje avtentičnosti in identifikacijo zdravila,
  - potek sistema za preverjanje zaščitnih elementov in odgovornosti za preverjanje v distribucijski verigi,
  - zahteve za deaktivacijo in ponovno aktivacijo edinstvene oznake, evidentiranje oznak,
  - zahteve za vzpostavitev in vzdrževanje sistema arhiviranja zaščitnega elementa.
- Nacionalni pristojni organi bodo preverjali ustreznost tega sistema (80).

V prilogi delegirane uredbe so definirane skupine zdravil, ki se izdajajo na recept, vendar ne potrebujejo zaščitnih elementov ter skupine zdravil, ki se izdajajo brez recepta in morajo imeti zaščitni element. Zaenkrat je zaščitni element za zdravila, ki se izdajajo brez

recepta, predpisan za zdravila z zdravilno učinkovino omeprazol v obliki gastrozistentnih trdih kapsul, z odmerkoma 20 mg ali 40 mg.

#### 4.3.2.11.2 Zaščita pred poseganjem v zdravilo

Direktiva 2011/62/EU ter delegirana uredba 2016/161 predpisujeta, da bi zdravila na zunanji ovojnini morala vsebovati zaščito («anti-tampering device» – zaščita originalnosti odpiranja), s katero bi lahko preverili, ali je bila ovojna brez dovoljenja spremenjena oz. ali je bilo zdravilo odprto, vendar pa oba dokumenta ne predpisujeta tehničnih zahtev za to zaščito (24, 80).

#### 4.3.2.11.3 Nakup zdravil preko medmrežja

Evropska komisija je junija leta 2014 objavila Izvedbeno uredbo 699/2014, ki določa enoten logotip za identifikacijo vseh poslovnih subjektov, ki bodo zdravila prodajala širši javnosti preko spletne mreže. Logotip morajo od 1. julija 2015 vsebovati vse spletne lekarne in specializirane prodajalne (v nadaljevanju besedila spletne lekarne), ki poslujejo zakonito. Logotip se bo nahajal na njihovi spletni strani (81).

Na sliki 13a je primer logotipa za spletne lekarne v Sloveniji postavljenega na spletni strani, kjer ozadje strani vsebuje več kot 20 odstotkov črne barve, na sliki 13b pa je primer logotipa za Veliko Britanijo, kjer je ozadje spletne strani zelo svetlo in vsebuje manj kot 20 % črne barve (logotip je obrobljen z zeleno barvo).

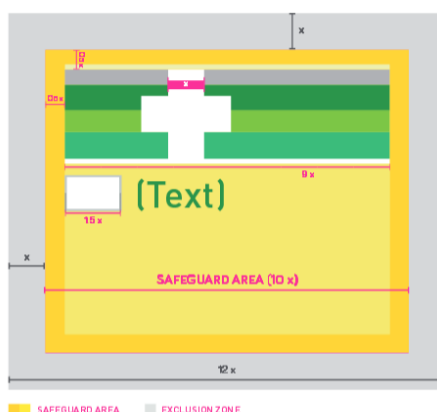


**Slika 13: a) Primer logotipa za slovenske spletne lekarne b) Primer logotipa za britanske spletne lekarne (82)**

Logotip v spodnjem levem pravokotniku vsebuje zastavo države članice, v kateri ima obiskana spletna lekarna sedež, poleg pa je izpisano besedilo v uradnem jeziku države.

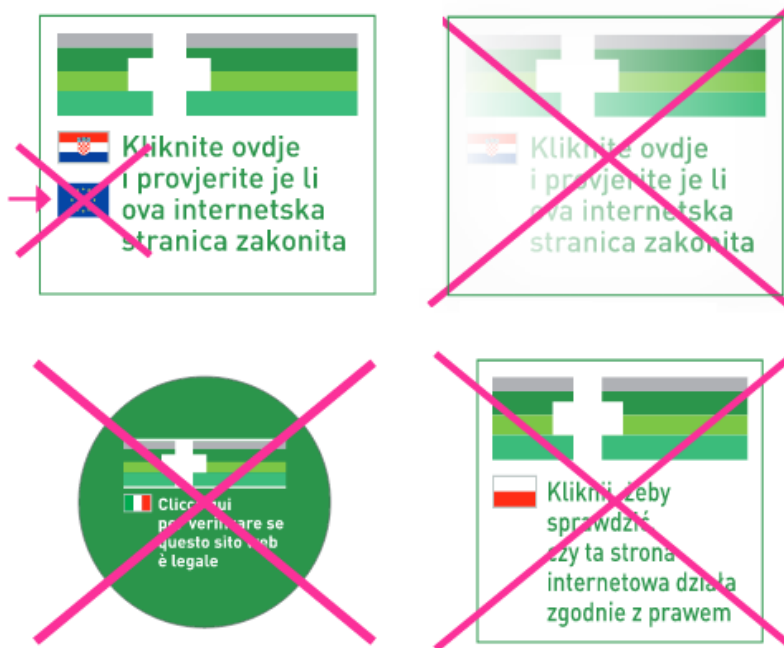
Uredba predpisuje, da se bo ob kliku na logotip praviloma odprla spletna stran nacionalnega pristojnega organa, ki bo vseboval seznam vseh zakonitih spletnih lekarn in imetnikov dovoljenja z zdravili na drobno. V seznamu bomo nato preverili, če spletna lekarna prodaja zdravila zakonito in nato nadaljevali z nakupom. Uredba predpisuje tudi zahteve za preverjanje avtentičnosti povezave med spletno lekarno in pristojnim organom, ki mora zagotavljati visok nivo varnosti, delovati na zanesljivih domenah in preprečevati kakršnekoli goljufije (81).

## OBLIKOVNE ZAHTEVE ZA LOGOTIP



**Slika 14: Oblikovne zahteve za logotip (82)**

- Oblika logotipa in določena fiksna shema se ne smeta spreminjati (prikazano na sliki 14). Minimalna velikost območja obarvanega z rumeno – »safeguard area« mora na spletni strani v dolžino meriti (na sliki 14 označeno z 10x) vsaj 90 pikslov. Logotipu ne smemo dodajati vizualnih efektov. Neprimerne logotipe smo prikazali na sliki 15.
- Znotraj območja logotipa ne smemo dodati noben element (na sliki 14 je območje obarvano z rumeno – »safeguard area«).
- V enem logotipu ne smemo uporabljati več simbolov za državo.
- V območju izključenosti »exclusion zone«, ki je na sliki 14 obarvano s sivo, ne smemo dodajati elementov (82).



**Slika 15: Primer logotipa s simboloma dveh držav (levo zgoraj), z vizualnim efektom (desno zgoraj), s spremenjeno obliko (levo spodaj), z neprimerno velikostjo (desno spodaj) (82)**

Za predajo vloge za opravljanje dejavnosti prodaje zdravil preko medmrežja so imele v Sloveniji spletne lekarne in specializirane prodajalne časa 6 mesecev od začetka veljavnosti Pravilnika o izdaji zdravil prek medmrežja, Uradni list RS, št. 87/2015, ki je 28. 11. 2015. Dovoljenje za opravljanje dejavnosti v Sloveniji izdaja Ministrstvo za zdravje za dobo 5 let (83). Spletna lekarna mora svoje spletno mesto opremiti s skupnim logotipom, kot je opisano zgoraj, in upoštevati določbe Izvedbene uredbe komisije 699/2014 (81). Ministrstvo za zdravje bo prav tako na svojem spletnem mestu »Izdaja zdravil prek medmrežja« objavljalo seznam spletnih lekarn in specializiranih prodajaln, ki imajo veljavno dovoljenje za opravljanje dejavnosti prodaje zdravil prek medmrežja in izpolnjujejo določbe Izvedbene uredbe komisije 699/2014. Prvega avgusta 2016 je bilo na spletnem mestu objavljenih dvanajst lekarn in specializiranih prodajaln, ki že imajo dovoljenje za izdajanje zdravil prek medmrežja v skladu z zahtevami uredbe (84).

## **5. RAZPRAVA**

Po sprejetju evropskih smernic dobre distribucijske prakse 2013/C 343/01 so v Evropi postavljene širše zahteve in predvsem jasnejša določila za obvladovanje oz. ohranjanje kakovosti zdravila po njegovem vstopu iz mesta proizvodnje v spremenljivo okolje kot je distribucija. Prav tako so smernice 2011/62/EU za preprečevanje vstopa ponarejenih zdravil v zakonito verigo napovedale vzpostavitev novih tehničnih rešitev, ki bi bolnike oz. uporabnike zdravil zavarovale pred ponarejenimi zdravili, ki predstavljajo veliko nevarnost za zdravje. Preden je Evropska komisija sprejela obe smernici je bilo jasno, da se morata vzpostaviti nadzor in sistem kakovosti v distribucijski verigi, vendar smo z regulatornimi spremembami na tem področju z objavo obeh dokumentov dobili jasnejše predpise, kako to narediti, da se prepreči zmanjšanje kakovosti zdravila na njegovi poti do uporabnika, ter preprečiti vstop ponarejenih zdravil v zakonito distribucijsko verigo.

Veljavne smernice DDP so v svojih predpisih implementirale značilnosti in zgradbo sistema kakovosti, ki je opredeljen v smernicah ICH in standardu ISO 9001. Poglavja so razdelana glede na posamezno področje distribucijske verige z natančnejšimi predpisi, katere dejavnosti moramo vzpostaviti v prometu na debelo, da se zagotovi kakovost zdravila. V veljavnih smernicah DDP je, za razliko od starih, bolj natančno opisan pomen vzpostavitve sistema kakovosti in orodij s katerimi vzdržujemo sistem (ocene tveganja, sistem CAPA, ugotavljanje poglobitnega vzroka za odstop od zahtevanega, ovrednotenje kritičnih točk v distribuciji itd.). S temi orodji ocenimo najšibkejše člene v distribuciji in poskušamo preprečiti odstop. Smernice poudarjajo pomen sledljivosti vsakega koraka z zdravilom, ki je bil predpisanih že v starih smernicah, vendar je v trenutno veljavnih smernicah poudarek na dokumentaciji, ki omogoča tudi opis standardnih operativnih postopkov in natančen opis odgovornosti, nalog in celotnih procesov.

Veljavne smernice DDP prav tako poudarjajo, da je vsak zaposleni pomemben za pravilno izvajanje dejavnosti distribucijske prakse ter da morajo biti zaposleni ustrezno izobraženi za svoje delovno mesto. Poudarjeno je, da mora trgovec na debelo imenovati odgovorno osebo. Za razliko od starih smernic iz leta 1994 lahko odgovorna oseba svoje naloge prenese na drugo osebo in ji jih ni treba izvajati vedno osebno, pri čemer pa svojih odgovornosti ne more prenesti.

Veljavne smernice vsebujejo več predpisov na temo zagotavljanja primernega transporta in skladiščenja zdravil kot smernice iz leta 1994. Zaenkrat Evropska komisija ni izdala ločenih smernic za dobro skladiščno prakso, so pa predpisi vključeni v smernice DDP. Predpis za pretok prodajne zaloge zdravil se je v skladišču spremenil iz FIFO (»first in, first out«) (smernice iz leta 1994) v FEFO (»first expired, first out«) v trenutno veljavnih smernicah DDP, kar preprečuje tudi potencialno nevarnost za zastarelost zdravil oz iztek roka uporabnosti zdravila v skladiščih. Prav tako veljavne smernice EU ne predpisujejo natančnih določil o časovni omejitvi začasnega skladiščenja v tranzitnih skladiščih v primeru, ko se čaka na naslednjo fazo v distribuciji zdravila. Predpisano je le, da moramo poskrbeti za čim krajše začasno skladiščenje. V tem času mora trgovec na debelo zagotoviti shranjevanje zdravila pri predpisanih klimatskih pogojih. V osnutku evropskih smernic DDP iz leta 2011, namenjen javni razpravi, je bil podan predlog za začasno skladiščenje 24 ur, ki pa ni bil sprejet. Kot primer smo navedli predpis iz Irskih smernic za DDP, ki je 48 ur. Ta časovni interval lahko zasledimo v literaturi kot nenapisano pravilo.

V času distribucije zdravil mora trgovec na debelo zagotoviti skladiščenje in transport zdravila pri predpisani temperaturi in relativni vlažnosti. Na podlagi rezultatov stabilnostnih študij v skladu z smernicami ICH, so se stabilnost zdravila in končni pogoji shranjevanja določili pri točno predpisani relativni vlažnosti in temperaturnem intervalu. Te pogoje shranjevanje moramo vzdrževati v distribuciji zdravila, vendar pa veljavne smernice vsebujejo predpise o pomembnosti vzdrževanja temperature v času distribucije in ne relativne vlažnosti.

Predpisi zahtevajo, da se transport izvaja pri temperaturi, določeni na zunanji ovojnini ali kot jo definira proizvajalec oz. je navedena v dovoljenju za promet. Čeprav predpisi določajo, kaj moramo narediti za vzdrževanje temperature, ne predpisujejo tehničnih rešitev (kot na primer natančnosti termometrov, merilnih naprav itd.) ali sprejemljivih odklonov. Ta del je še vedno prepuščen evropskim nacionalnim zakonodajam in farmacevtskim podjetjem. Z implementacijo novih razvojnih dosežkov na področju naprav in materialov, ki bi nam omogočili čim manjša nihanja ter daljšo možnost vzdrževanja temperature, bomo dosegli pozitivni preskok v zagotavljanju kakovosti farmacevtskih izdelkov v fazi distribucije.

V veljavnih smernicah DDP je opisana pomembnost uporabe namenskih vozil, izoliranih zabojnikov za transport, transport zdravil v predpisanem temperaturnem intervalu, preprečevanje temperaturnih odklonov itd. Smernice ne vsebujejo določil za spremljanje relativne vlažnosti (razen predpisa o uporabi merilnikov), oceno morebitnih odklonov v vrednostih ipd. S pomočjo predpisov stabilnostnih študij lahko sklepamo, kakšna mora biti relativna vlažnost, če se zdravilo shranjuje do 30 °C v npr. polprepustni primarni ovojnini, vendar pa predpisov v smernicah na temo vzdrževanja in ocene odklonov relativne vlažnosti nimamo. Ravno polprepustna ovojna je zelo občutljiva na spremembe v temperaturi in vlažnosti shranjevanja, saj lahko pride do prehoda vode iz ali v notranjost primarne ovojnine zdravila. Kot primer pomembnosti spremljanja vlage smo omenili tudi možnost povišanja relativne vlažnosti in posledičnega pojava kondenzacije na tabletah ali kapsulah pri veliki spremembi temperature v času letalskega ali ladijskega transporta zdravil.

Zaradi kompleksne zgradbe distribucije zdravila, transportnih poti ter načinov transporta moramo analizirati distribucijsko pot, pravilno pripraviti izolirane zabojnike za transport, vzpostaviti delujoče alarmne sisteme v vozilih ter merilnike pogojev shranjevanja in merilnike za evidentiranje. Pri tem morajo biti trgovci na debelo pripravljene na morebitne zamude v prometu in tranzitno skladiščenje, ki podaljša pot transporta zdravila. Ta čas je še bolj pomemben v pasivnih sistemih zabojnikov, v katerih je zabojnik pripravljen za vzdrževanje temperature določen čas. V primeru, da so zamude večje, se lahko zgodi, da hladilni vložki v zabojniku ne vzdržujejo več primerne temperature, ta se začne višati ter posledično zmanjša kakovost zdravila. Za ovrednotenje temperaturnih odklonov še nimamo smernic, so pa trgovci na debelo, proizvajalci in imetniki dovoljenja za promet odgovorni za proces ocene, ali je zdravilo primerno za nadaljnjo uporabo ali ne. V pošiljki je lahko več sto pakiranj in samo nekatere od njih so bile izpostavljene odklonu temperature v nekem času. Ostala pakiranja so lahko še zadržala ustrezno temperaturo.

Po objavi zadnjih smernic DDP in Direktive 2011/62/EU je bil v Sloveniji sprejet nov Zakon o zdravilih-2, ki je implementiral določila obeh dokumentov. V Sloveniji smo 18 mesecev po uveljavitvi Zakona o Zdravilih- 2 pričakovali objavo podzakonskih aktov, med njimi tudi objavo pravilnika za promet z zdravili na debelo. Zaenkrat pravilnik še ni bil



sprejet in objavljen. Trenutni osnutek je še vedno v fazi medresorskega usklajevanja. Največja sprememba v trenutnem predlogu predpisov bo v tem, da bo JAZMP izdajala potrdilo o dobri distribucijski praksi, ki bo imel vlogo dokazila skladnosti z načeli DDP. JAZMP bo posredovala potrdila v bazo EudraGMDP, kjer se zbirajo potrdila iz držav EGP. V bazi se za izpolnjevanje načel DDP zbirajo dovoljenja za promet z zdravili na debelo, potrdila o DDP, izjave o neskladnosti z DDP, podatki o proizvajalcih, uvoznikih in distributerjih zdravilne učinkovine. Na ta način bo agencijam držav članic in inšpektorjem omogočen pregled trgovcev na debelo, ki delujejo v skladu z DDP. Proizvajalcem bo omogočen pregled dobaviteljev zdravilne učinkovine, ki delujejo v skladu z DPP in DDP. Prav tako bo med državami omogočen transparenten prenos informacij o primerni dejavnosti distributerjev.

Veljavne smernice DDP predpisujejo izvajanje slepega odpoklica zdravila najmanj enkrat na leto. Namen je preverjanje delovanja sistema odpoklica zdravila v primeru, da bo ta res potreben. Tudi zaradi tega je zagotavljanje sledljivosti zdravila izrednega pomena. Sledljivost zdravila v distribucijski verigi zagotavljamo s primernim vzdrževanjem cestnih, ladijskih in letalskih tovornih listov, vzdrževanjem dokumentacije ter opisanimi dolžnostmi v pogodbah z zunanjimi izvajalci. Predpisi za izvajanje dejavnosti z zunanjimi izvajalci so v smernicah 2013/C 343/01 novost. Ker ta dejavnost predstavlja potencialno nevarnost za nepravilno ravnanje z zdravilom in neustrezno kakovost slednjih, smernice prepisujejo, da mora naročnik v pogodbi z zunanjim izvajalcem natančno definirati odgovornosti, dolžnosti, postopke in korektivne ukrepe.

Določila za uvoz zdravil so prepuščena nacionalnim zakonodajam, ki pa ga v Sloveniji ne sme več opravljati veletrgovsko podjetje ampak samo imetnik dovoljenja za proizvodnjo zdravila, ki vključuje tudi dejavnost uvoza zdravila. Smernice DDP 2013/C 343/01 in 2011/62/EU uvoz zdravil vidijo kot potencialno možnost za vstop zdravil neprimerne kakovosti ter vstop ponarejenih zdravil v zakonito verigo. Uvoznik mora imeti dovoljenje za uvoz zdravila ter dokumente, s katerimi dokaže izvor pošiljke zdravil (tovorni list, certifikat ustreznosti serije zdravila, ki dokazuje, da je bila serija zdravila proizvedena v skladu z dobro proizvodno prakso, analizni certifikat itd.). Kljub temu pa ne moremo zatrditi, da je to dovolj za zagotovitev, da zdravilo ni ponarejeno. Nezakonit uvoz ponarejenega zdravila lahko preprečimo ali močno otežimo s serializacijo zdravil.

Vstop ponarejenega zdravila v zakonito distribucijsko verigo je možen tudi preko prodaje zdravil v spletnih lekarnah, ki postajajo za prebivalce vse bolj zanimive. Evropska agencija za zdravila in Evropska komisija sta od leta 2011 objavili več tehničnih zahtev in rešitev za preprečevanje vstopa ponarejenih zdravil v zakonito verigo. Države Evropske unije izvajajo v zadnjih letih veliko sprememb v nacionalnih zakonodajah, saj morajo implementirati zahteve Evropske unije. Evropska komisija je izdala Izvedbeno uredbo št. 699/2014, ki predpisuje uporabo skupnega logotipa v spletnih lekarnah. Konec leta 2015 je bil v Uradnem listu RS objavljen Pravilnik o izdaji zdravil prek medmrežja (Uradni list RS, št. 87/2015), ki predpisuje predložitev vloge za pridobitev dovoljenja za prodajo zdravil preko spleta in uporabo skupnega logotipa. Seznam spletnih lekarn in specializiranih prodajaln z dovoljenjem se bo vzdrževal na strani Ministrstva za zdravje. Seznam zaenkrat (dne 01. 08. 2016) vsebuje le nekaj spletnih lekarn in specializiranih prodajaln od tistih, ki jih v Sloveniji poznamo. Ko smo poskušali dostopati do spletnih lekarn, smo tudi opazili, da se pri večini od njih pojavi obvestilo o nadgradnji spletne strani. Seznam spletnih lekarn in specializiranih prodajaln še ni vzpostavljen na strani Ministrstva za zdravje.

Delegirana uredba 2016/161 vsebuje natančnejše zahteve za serializacijo zdravil. Farmacevtska industrija ima 3 leta časa za implementacijo 2D podatkovne kode ECC200 na sekundarno ovojnino zdravila, vendar pa morajo kompetentni organi Evropske unije predpisati enotne tehnične zahteve za vzpostavitev in vzdrževanje sistema arhiviranja kod, sledljivosti in preverjanja kod. Definirati bodo morali tudi odgovornosti za vnos in vzdrževanje podatkov ter omejitve dostopa do podatkov o kodah. Prav tako morajo države članice narediti seznam zdravil, ki bodo vsebovala 2D podatkovno kodo in katera ne. Enaka zdravila imajo lahko v različnih državah EGP različen status predpisovanja (izdaja brez recepta oz. le na recept) oz. se nacionalne agencije lahko odločijo, da bodo vsa zdravila vsebovala 2D podatkovno kodo, kar je trenutno predlog v Franciji.

Pričakujemo tudi natančnejše določbe za zdravila na trgu v prehodnem obdobju, ki nimajo zaščitnih elementov. To so zdravila, ki bodo proizvedena in še vedno na trgu po prihodu zdravil z 2D podatkovno kodo. Poleg tega sistem »end to end« preverjanja zdravil v lekarnah in bolnišnicah zahteva spremembe v računalniškem sistemu ter med drugim

opredelitev izmenjav informacij in postopkov, če ponarejeno zdravilo v lekarni tudi odkrijejo.

Uredba predvideva tudi uporabo zaščitnih elementov, ki bi dokazali nedovoljeno/nenamensko odprtje zdravila, vendar ne predpisuje skupnih zahtev za vse države članice ali tehnične zahteve za zaščitni element. Zaenkrat še ni jasno, kakšne in koliko zaščitnih elementov lahko uporabljamo v ta namen glede na kompleksnost njegove zgradbe.

Za implementacijo tako imenovane serializacije in zaščitnih elementov, ki dokazujejo nedovoljeno odprtje zdravila se bodo povečali stroški farmacevtske industrije, vendar bodo navedene rešitve znatno povečale kontrolo nad ponarejenimi zdravili in zaščitile uporabnike zdravil pred zdravili neustrezne kakovosti oz. porekla.

## **6. SKLEPI**

Novosti v veljavnih smernicah DDP so poostriale zahteve za izvajanje distribucije zdravila. Predvsem je poudarek na zagotavljanju sledljivosti zdravil ter vzdrževanju primerne temperature pri skladiščenju in transportu zdravila. Pomembno je vzdrževanje tudi ostalih klimatskih pogojev, relativne vlažnosti ter zaščite zdravila pred direktno svetlobo, vendar v smernicah natančnejših predpisov zaenkrat še ni. Smernice predpisujejo zahteve za izvajanje temperaturnega mapiranja prostorov in vozil, namestitve merilnikov ter alarmnih naprav, ki bi nas opozorili na morebitna odstopanja v klimatskih pogojih. Za ustrezno skladiščenje in transport moramo razpolagati tudi s transportnimi zabojniki, vozili ter zaposlenim osebjem. V primeru, da je do odklona temperature shranjevanja prišlo, mora trgovec na debelo ovrednotiti, ali je zdravilo bilo izpostavljeno neprimerni temperaturi, kateri vrednosti in koliko časa. Zanima nas tudi, ali je odklon vplival na zdravilo ali ne oz. kako lahko to ovrednotimo. Za to je odgovoren proizvajalec oziroma imetnik dovoljenja za promet z zdravilom. Na žalost ne moremo izvesti analize za vsako pošiljko oz. nekaj škatlic v pošiljki, saj je to časovno in finančno težko izvedljivo. Za ovrednotenje vpliva odstopa temperature zaenkrat nimamo smernic, lahko pa za podporne dokumente za analizo uporabimo rezultate študij ali naredimo temperaturni profil za zdravilo, kaj je sprejemljivo in kaj ne.

Nove regulativne in posledično nacionalne spremembe pomenijo velik proaktiven pristop za vzdrževanje kakovosti zdravila v distribucijski verigi in preprečevanje izpostavljanja zdravila klimatskim pogojem – neprimerni temperaturi, vlažnosti ali škodljivim vplivom svetlobe. Obvladovanje kakovosti v potencialnih kritičnih točkah distribucije je najbolj pomembno za vzdrževanje primerne kakovosti zdravila in celotnega sistema kakovosti, saj je ta močan toliko, kot je njegov najšibkejši člen.

V naslednjih nekaj letih pričakujemo spremembe zaradi implementacije smernic DDP in natančnejša navodila za implementacijo serializacije in zaščitnih elementov, ki dokazujejo nedovoljeno odprtje zdravila. V tem obdobju se bodo močno povečali stroški farmacevtske industrije ter obseg dela tako v proizvodnem mestu kot regulatornem področju, kjer bomo morali obveščati pristojne organe o spremembah na zunanji ovojnini zdravila.

Vendar pa bomo z zaščitnimi elementi in vzpostavitvijo enotnega logotipa na medmrežni prodaji zdravil bolnike zavarovali pred nevarnostmi, ki jih predstavljajo ponarejena zdravila.

## 7. LITERATURA

1. European Union legislation – Eudralex. Dostopano na (02. 03. 2015)  
[http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/index_en.htm)
2. Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke. Dostopano na (02. 03. 2015)  
<http://www.jazmp.si/>
3. Zakon o zdravilih (ZZdr-2), 2014, Uradni list Republike Slovenije št. 17/2014
4. Direktiva 2001/83/ES evropskega parlamenta in sveta, 2001 z vsemi nadaljnjimi dopolnitvami. Dostopano na (02. 03. 2015)  
[http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir\\_2001\\_83\\_consol\\_2012/dir\\_2001\\_83\\_cons\\_2012\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf)
5. EudraLex - Volume 4 European Union Good manufacturing practice, Annex 15: Qualification and Validation, 2015. Dostopano na (01. 04. 2015)  
[http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2015-10\\_annex15.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2015-10_annex15.pdf)
6. Pravilnik o natančnejših pogojih za opravljanje dejavnosti izdelave zdravil in ugotavljanju izpolnjevanja teh pogojev ter o postopku izdajanja ali odvzema potrdila o izvajanju dobre proizvodne prakse, 2008, Uradni list RS št. 91/2008
7. EudraLex - Volume 4 European Union Good manufacturing practice, Annex 16: Certification by a Qualified Person and Batch Release, 2015. Dostopano na (13. 04. 2015) [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/v4\\_an16\\_201510\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/v4_an16_201510_en.pdf)
8. Internationally harmonised requirements for batch certification, 2011. Dostopano na (12. 02. 2015) [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/mra\\_batch\\_certificate\\_05-2011.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/mra_batch_certificate_05-2011.pdf)
9. Good manufacturing practice and good distribution practice compliance. Dostopano na (12. 02. 2015)  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000154.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000154.jsp)
10. Essential Medicines and Health Products Information Portal; A World Health Organization resource. Dostopano na (13. 04. 2015)  
<http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js5516e/15.2.html>
11. Ammann C., Handling Temperature Excursions and the Role of Stability Data, Pharmaceutical outsourcing, Volume 14, Issue 5, 2013, strani 34-40. Dostopano na

- (05. 03. 2015) <http://www.pharmoutsourcing.com/Featured-Articles/146648-Handling-Temperature-Excursions-and-the-Role-of-Stability-Data/>
12. ICH Quality guidelines. Dostopano na (05.03.2015) <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>
  13. European Pharmacopoeia 8.0 izdaja, 2014, strani: 3-4. Dostopano na (11.03.2015) [http://online6.edqm.eu/ep800/NetisUtils/srvrutil\\_getdoc.aspx/0L3WoC3aqCLmnC30mC4KkQ7Hj/10000E.pdf](http://online6.edqm.eu/ep800/NetisUtils/srvrutil_getdoc.aspx/0L3WoC3aqCLmnC30mC4KkQ7Hj/10000E.pdf)
  14. Pravilnik o sistemu za sprejem, shranjevanje in sledljivost zdravil, 2015, Uradni list RS 82/2015
  15. Taylor J, Recommendations on the control and monitoring of storage and transportation temperatures of medicinal products. The Pharmaceutical Journal, 2001, Volume 267, strani 128-131.
  16. Taylor J., Holloway I., Transportation of Biological Products: European Regulations and Guidance, American Pharmaceutical Outsourcing, Vol. 8, Issue 3, 2007, strani 16-21.
  17. Medicinal products for human use, Good distribution practice. Dostopano na (31. 01. 2015) [http://ec.europa.eu/health/human-use/good\\_distribution\\_practice/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/human-use/good_distribution_practice/index_en.htm)
  18. Bishara R. H., Qualification Versus Validation and Good Cold Chain Management Practices, Pharmaceutical Manufacturing and Packing Sourcer, Autumn 2005 issue, strani 102-106
  19. Smernice z dne 5. novembra 2013 o dobri distribucijski praksi za zdravila za uporabo v humani medicini, 2013, Uradni list Evropske unije 2013/C 343/01
  20. Huybreghts L., Pauwels Consulting, A Risk Mitigation Approach for Identifying and Classifying Modes of Transport According to EU GDP, Pharmaceutical outsourcing, Volume 14, Issue 4, strani 52-56
  21. Medicinal products for human use, Falsified medicines. Dostopano na (julij 2014) [http://ec.europa.eu/health/human-use/falsified\\_medicines/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/human-use/falsified_medicines/index_en.htm)
  22. Emerging risks: Counterfeit prescription drugs, October 2010. Dostopano na (31. 01. 2015) [http://irgc.org/wp-content/uploads/2012/04/Emerging\\_risks\\_Counterfeit\\_drugs.pdf](http://irgc.org/wp-content/uploads/2012/04/Emerging_risks_Counterfeit_drugs.pdf)
  23. IMPACT, Counterfeit Medicines: an update on estimates 15 November 2006. Dostopano na (02 .03. 2015)

- <http://www.who.int/medicines/services/counterfeit/impact/TheNewEstimatesCounterfeit.pdf>
24. Direktiva 2011/62/EU Evropskega parlamenta in Sveta, 2011, Uradni list Evropske unije L 174/74
  25. European medicines agency, Falsified medicines. Dostopano na (02. 03. 2015) [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special\\_topics/general/general\\_content\\_000186.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000186.jsp)
  26. World Health Organization, General information on counterfeit medicines. Dostopano na (31. 01. 2015) <http://www.who.int/medicines/services/counterfeit/overview/en/>
  27. Taylor P., EFPIA seeks vendors for EU medicine verification system. Dostopano na (25. 03. 2015) <http://www.securindustry.com/pharmaceuticals/efpia-seeks-vendors-for-eu-medicine-verification-system/s40/a1216/#.VsBqBEDSm1x>
  28. Guidelines on Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use, 1994, (94/C 63/03). Dostopano na (31. 01. 2015) <http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/gdpguidelines1.pdf>
  29. Uradno spletišče Evropske unije. Dostopano na (04. 02. 2015) [http://europa.eu/index\\_sl.htm](http://europa.eu/index_sl.htm)
  30. EudraLex Volume 1 - Pharmaceutical Legislation Medicinal Products for Human Use. Dostopano na (04. 02. 2015) [http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-1/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-1/index_en.htm)
  31. Uradni listi Republike Slovenije. Dostopano na (04. 02. 2015) <http://www.uradni-list.si/uradni-list>
  32. Pravilnik o prometu z zdravili na debelo, predlog pravilnika še ni sprejet, Evidenca vladnega akta 2014-2711-0057. Dostopano na (17. 06. 2015) <http://e-uprava.gov.si/drzava-in-druzba/e-demokracija/predlogi-predpisov/predlog-predpisa.html?id=5300>
  33. Zakon o proizvodnji in prometu s prepovedanimi drogami (ZPPPD), 1999, Uradni list RS, št. 108/1999 z vsemi nadaljnjimi dopolnitvami
  34. Pravilnik o natančnejših pogojih za opravljanje dejavnosti prometa z zdravili na debelo in ugotavljanju izpolnjevanja teh pogojev ter o postopku priglasitve dejavnosti ali pridobitve dovoljenja za promet z zdravili na debelo, 2009, Uradni list RS, št. 46/2009
  35. Zakon o zdravilih (ZZdr-1), Uradni list RS, št. 31/2006 in dopolnitve št. 45/2008



36. Pravilnik o označevanju in navodilu za uporabo zdravil za uporabo v humani medicini, 2012, Uradni list RS, št. 21/2012 in 52/2012
37. Pravilnik o označevanju in navodilu za uporabo zdravil za uporabo v humani medicini, 2014, Uradni list RS, št. 57/2014
38. Smernice z dne 7. marca 2013 o dobri distribucijski praksi za zdravila za uporabo v humani medicini, 2013, Uradni list Evropske unije 2013/C 68/01
39. European medicines agency, EudraGMDP database. Dostopano na (06. 03. 2015) [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000159.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000159.jsp)
40. EudraGMDP, dostop za širšo javnost. Dostopano na (04. 04. 2015) <http://eudragmdp.ema.europa.eu/inspections/displayWelcome.do>
41. JAZMP, Opravljanje dejavnosti prometa z zdravili na debelo. Dostopano na (29. 03. 2015) [http://www.jazmp.si/dovoljenja\\_s\\_podrocja\\_pristojnosti/zdravila/promet\\_na\\_debelo/](http://www.jazmp.si/dovoljenja_s_podrocja_pristojnosti/zdravila/promet_na_debelo/)
42. General Chapter <1079> Good storage and distribution practices for drug products, 2013, USP36–NF31
43. ICH Q9, Quality Risk Management, Current Step 4 version dated 2005. Dostopano na (29. 03. 2015) [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9_Guideline.pdf)
44. ICH Q10, Pharmaceutical quality system, Current Step 4 version dated 2008. Dostopano na (29. 03. 2015) [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q10/Step4/Q10\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q10/Step4/Q10_Guideline.pdf)
45. Guidance on the interpretation and implementation of European Good Distribution Practice, Chapter 1 – Quality Management, European Compliance Academy and The Chartered Quality Institute, Version 1, 2013
46. Application of Hazard Analysis and Critical Control Point (HACCP) methodology to pharmaceuticals, WHO Technical Report Series No 908, 2003, Annex 7. Dostopano na (16. 05. 2015) <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19973en/s19973en.pdf>
47. Failure Mode Effects Analysis (FMEA). Dostopano na (16. 05. 2015) <http://asq.org/learn-about-quality/process-analysis-tools/overview/fmea.html>

48. Montero A., Cold Chain Management – A Strategic Quality Approach, Pharmaceutical outsourcing, Volume 11, Issue 4, 2010. Dostopano na (april 2015) <http://www.pharmoutsourcing.com/Featured-Articles/37650-Cold-Chain-Management-A-Strategic-Quality-Approach/>
49. EudraLex - Volume 4 European Union Good manufacturing practice, Chapter 1, Pharmaceutical Quality System, 2013. Dostopano na (17. 04. 2015) [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/vol4-chap1\\_2013-01\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/vol4-chap1_2013-01_en.pdf)
50. Guidance on the interpretation and implementation of European Good Distribution Practice, Chapter 9 – Transportation, European Compliance Academy and The Chartered Quality Institute, Version 1, 2013
51. Guidance on the interpretation and implementation of European Good Distribution Practice, Chapter 7 – Outsourcing, European Compliance Academy and The Chartered Quality Institute, Version 1, 2014
52. Zakon o prevoznih pogodbah v cestnem prometu, 2003, Uradni list RS, št. 126/2003 z nadaljnimi spremembami zakona
53. Zakon o ratifikaciji Protokola h Konvenciji o pogodbi za mednarodni cestni prevoz blaga (CMR), 2013, Uradni list RS, št. 84/2013
54. Zakon o obligacijskih in stvarnopravnih razmerjih v letalstvu, 2011, Uradni list RS, št. 27/2011 – uradno prečiščeno besedilo)
55. Zakona o prevozi v cestnem prometu, 2016, Uradni list RS, št. 6/2016
56. Osutek poglavja <1083.3> Good Importation and Exportation Practices, Pharmacopeial Forum 40(2) [Mar.–Apr. 2014], dostopano (01. 03. 2015) na <http://www.usp.org/usp-nf/notices/additional-feedback-sought-proposed-storage-and-distribution-general-chapters>
57. Wright. T., European Union Regulation Reforms Affect Cold-Chain Management, Pharmaceutical Technology Europe, June 2014
58. IATA members. Dostopano na (01. 03. 2015) <https://www.iata.org/about/members/Pages/index.asp>
59. Information notice: IATA time and temperature sensitive label to become mandatory 1 July 2012. Dostopano na (01. 03. 2015) <https://www.iata.org/whatwedo/cargo/pharma/Documents/time-and-temperature-label-industry-communication.pdf>

60. IATA, Time & Temperature Sensitive Labels. Dostopano na (16. 01. 2015)  
<http://www.iata.org/publications/dgr/Pages/time-temperature-labels.aspx>
61. Temperature controlled transport operations by road and by air, Technical supplement to WHO Technical Report Series, No. 961, 2011, August 2014
62. Annex 9 Model guidance for the storage and transport of time- and temperature-sensitive pharmaceutical products, WHO Technical Report Series, No. 961, 2011
63. ISTA protocols. Dostopano na (22. 02. 2015)  
<http://www.ista.org/pages/procedures/ista-protocols.php>
64. Germain M., Emond J.-P., Understanding the Most Common Problems in Pharmaceutical Mail Order Shipments, 2012, Pharmaceutical Outsourcing, Volume 11, Issue 5
65. General Chapter <1118> Monitoring devices – time, temperature and humidity, 2013, USP36–NF31
66. Temperature and humidity monitoring systems for transport operations, Technical supplement to WHO Technical Report Series, No. 961, 2011, Avgust 2014
67. Draft of Commission Guidelines on Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use, revision for public consultation, 2011
68. Guide to good distribution practice of medicinal products for human use, HPRA, 2014
69. Bishara R. H., Hudson T., Valentine D., 5 Steps to Reduce Temperature Excursions for Pharmaceutical Products, Pharmaceutical Outsourcing, Volume 15, Issue 4., July/Avgust 2014
70. Madigan T., Review of GDP Deficiencies Identified During 2011, MHRA
71. Guide to Control and Monitoring of Storage and Transportation Temperature Conditions for Medicinal Products and Active Substances, HPRA, 2011
72. ICH Q1A(R2), Stability testing of new drug substances and products, Current Step 4 version dated 2003
73. PDA Technical Report No. 39, Cold Chain Guidance for Medicinal Products: Maintaining the Quality of Temperature - Sensitive Medicinal Products Through the Transportation Environment, Supplement, Volume 59, No S-3, 2005
74. Lucas T., Bishara R. H., Seevers R.H., A Stability Program for the Distribution of Drug Products, Pharmaceutical technology, July 2004
75. Romero B., Upgrading of Traditional Cold Chain Shipping Systems Using 2-8°C Phase Change Materials, Volume 13, Issue 1, 2012

76. Taylor P., Sweden will host EFPIA serialisation project, Securing Pharma, 2009. Dostopano na (17. 01. 2015) <https://www.securindustry.com/sweden-will-host-efpia-serialisation-project/s15/a130/?cmd=PrintView&nosurround=true>
77. European Medicines Verification System (EMVS), European Pack Coding Guidelines, version 3.6, June 2016. Dostopano na (17.01.2015) [http://www.efpia.eu/uploads/images/EFPIA%20European%20Pack%20Coding%20Guideline%20V3\\_6%20\(Final\).pdf](http://www.efpia.eu/uploads/images/EFPIA%20European%20Pack%20Coding%20Guideline%20V3_6%20(Final).pdf)
78. Pravilnik o razvrščanju zdravil na listo (Uradni list RS, št. 35/2013)
79. Coding & Identification of Products: towards safer medicines supply, EFPIA, June 2012. Dostopano na (16. 01. 2015) <http://www.efpia.eu/documents/36/85/Coding-amp-Identification-of-Products-towards-safer-medicines-supply>
80. Delegirana uredba komisije (EU) 2016/161 z dne 2. oktobra 2015 o dopolnitvi Direktive 2001/83/ES Evropskega parlamenta in Sveta z določitvijo podrobnih pravil za zaščitne elemente na ovojnini zdravil za uporabo v humani medicini, Uradni list Evropske unije L 32/1
81. IZVEDBENA UREDBA KOMISIJE (EU) št. 699/2014 z dne 24. junija 2014 o zasnovi skupnega logotipa za identifikacijo oseb, ki ponujajo zdravila v prodajo javnosti na daljavo, ter o tehničnih, elektronskih in kriptografskih zahtevah za preverjanje avtentičnosti, Uradni list Evropske unije L 184/5
82. Common EU logo for online pharmacies/retailers, Version 2, June 2014. Dostopano na (16. 04. 2015) [http://ec.europa.eu/health/files/eu-logo/logosancointernet\\_charte\\_v2.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eu-logo/logosancointernet_charte_v2.pdf)
83. Pravilnik o izdaji zdravil prek medmrežja, Uradni list RS, št. 87/2015
84. Ministrstvo za zdravje, Izdaja zdravil prek medmrežja. Dostopano na (06. 02. 2016) [http://www.mz.gov.si/si/pogoste\\_vsebine\\_za\\_javnost/izdaja\\_zdravil\\_prek\\_medmrezja/](http://www.mz.gov.si/si/pogoste_vsebine_za_javnost/izdaja_zdravil_prek_medmrezja/)