

# Analiza neispravnosti u kakvoći serija lijekova na hrvatskom tržištu

---

**Ozretić, Elizabeta**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:029528>

*Rights / Prava:* [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-10-13**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Elizabeta Ozretić**

**ANALIZA NEISPRAVNOSTI U KAKVOĆI SERIJA  
LIJEKOVA NA HRVATSKOM TRŽIŠTU**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:  
2020./2021.**

**Mentor:  
prof. dr. sc. Siniša Tomić**

**Split, srpanj 2021.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Elizabeta Ozretić**

**ANALIZA NEISPRAVNOSTI U KAKVOĆI SERIJA  
LIJEKOVA NA HRVATSKOM TRŽIŠTU**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:  
2020./2021.**

**Mentor:  
prof. dr. sc. Siniša Tomić**

**Split, srpanj 2021.**

Medicinski fakultet i Kemijsko-tehnološki fakultet  
Integrirani preddiplomski i diplomski studij FARMACIJA  
Sveučilište u Splitu, Republika Hrvatska

**Znanstveno područje:** Biomedicinske znanosti  
**Znanstveno polje:** Farmacija  
**Nastavni predmet:** Farmakopeja i Farmaceutsko zakonodavstvo  
**Tema rada** odobrena je na 64. sjednici Vijeća studija Farmacije, 28. sjednici Vijeća Kemijsko-tehnološkoga fakulteta i 26. sjednici Vijeća Medicinskog fakulteta.  
**Mentor:** prof. dr. sc. Siniša Tomić

**ANALIZA NEISPRAVNOSTI U KAKVOĆI SERIJA LIJEKOVA NA HRVATSKOM TRŽIŠTU**

Elizabeta Ozretić, broj indeksa: 153

**Sažetak:**

**Cilj istraživanja:** U ovom radu pregledom dostupne literature napravljena je analiza prijava neispravnosti u kakvoći i povlačenja lijeka s hrvatskog tržišta u vremenskom razdoblju od 1.1.2015. do 31.12.2019. godine.

**Materijali i metode:** Podaci o prijavama neispravnosti u kakvoći dobiveni su iz godišnjih Izvješća o izvršenju poslovnog plana HALMED-a, dok su detaljniji podaci dobiveni izravno iz baza podataka HALMED-a. Podaci o prijavama neispravnosti i povlačenjima lijekova odobrenih centraliziranim postupkom preuzeti su iz Godišnjih izvješća Europske agencije za lijekove. Od dobivenih podataka analizirani su godina prijave, godina povlačenja, prijavitelj, klasa neispravnosti, provjere OMCL-a, negativni nalazi i povlačenja uslijed negativnih nalaza.

**Rezultati:** U promatranom vremenskom razdoblju HALMED je zaprimio 783 validne prijave neispravnosti u kakvoći. Najviše prijava neispravnosti u kakvoći zaprimljeno je 2018. godine (202). Najviše prijava podnijeli su nositelji odobrenja za stavljanje lijeka na tržište (67,4 %). U prijavama neispravnosti u kakvoći prijavitelji su neispravnost najčešće pripisali klasi neispravnosti III (62,6 %). Povučeni lijekovi odobreni centraliziranim postupkom najrjeđe su pripadali klasi neispravnosti I (13,3 %). Rezultati ovog istraživanja pokazuju da nema razlike u učestalosti povlačenja lijeka s hrvatskog tržišta u odnosu na povlačenje lijeka s europskog tržišta odobrenog centraliziranim postupkom.

**Zaključak:** Učestalost prijavljivanja neispravnosti u kakvoći u RH je u porastu. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka na tržište najčešće prijavljuje neispravnost u kakvoći. Prijava neispravnosti u kakvoći najčešće pripada klasi neispravnosti III. Lijekovi odobreni centraliziranim postupkom koji se povlače s tržišta najrjeđe pripadaju klasi neispravnosti I. Povlačenje lijekova s hrvatskog tržišta zbog neispravnosti u kakvoći nije češće od povlačenja lijekova s europskog tržišta odobrenih centraliziranim postupkom.

**Ključne riječi:** kakvoća, neispravnost u kakvoći, lijek, povlačenje

**Rad sadrži:** 54 stranice, 5 slika, 7 tablica i 50 literaturnih referenci

**Jezik izvornika:** hrvatski

**Sastav Povjerenstva za obranu:**

1. prof.dr.sc. Darko Modun

2. doc.dr.sc. Lea Kukoč Modun

3. doc.dr.sc. Ana Šešelja - Perišin

**predsjednik Povjerenstva**

**član**

**član**

**Datum obrane:** 26. srpnja 2021.

**Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u Knjižnici Medicinskog fakulteta Split, Šoltanska ul. 2.**

## BASIC DOCUMENTATION CARD

## GRADUATE THESIS

School of Medicine and Faculty of Chemistry and Technology  
Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy  
University of Split, Republic of Croatia

**Scientific area:** Biomedical sciences  
**Scientific field:** Pharmacy  
**Course title:** Pharmacopoeia and Pharmaceutical legislation  
**Thesis subject** was approved by the Council of Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy, at the 64th session, as well as by the Faculty Council of School of Medicine, at the 26th session, and the Faculty Council of the Faculty of Chemistry and Technology, at the 28th session.  
**Supervisor:** Assoc. Prof. Siniša Tomić, PhD

### ANALYSIS OF QUALITY DEFECTS OF BATCHES OF MEDICINES ON CROATIAN MARKET

Elizabeta Ozretić, index number: 153

#### Summary:

**Objective:** In this paper, by reviewing the available literature, an analysis of reports on medicines quality defects and recalls from the Croatian market in the period from January 1st 2015 to December 31st 2019 was made.

**Materials and methods:** Reports on medicines quality defects data are obtained from HALMED's (Agency for Medicinal Products and Medical Devices of Croatia) annual Reports on Business Plan Performance while more detailed data are summoned directly from HALMED's database. The data on quality defect reports and recalls of centrally authorised medicines are obtained from the European Medicines Agency. The reporting year, the year of the recall, the reporter, classification of quality defect, OMCL quality controls and negative results and recalls due to the latter are analyzed in the paper.

**Results:** In the observed time period, HALMED received 783 valid quality defect reports. Most of the quality defect reports were received in 2018 (202). Marketing authorization holders were the ones who reported most quality defects (67.4 %). In the reports, the reporters attributed quality defects mainly to class III defects (62.6 %). The recalled centrally authorised medicinal products were rarely connected to class I defects (13.3 %). The results of this study show that there is no difference in incidence of medicinal product recall from the Croatian market in relation to incidence of centrally authorized medicinal product recall from the European market.

**Conclusion:** The reporting of quality defects in Croatia is on the rise. Marketing authorization holders most frequently report quality defects. The class III defect is the most common. Centrally authorized medicines being recalled from the market are rarely connected to class I defects. Medicine recall from the Croatian market is not more frequent than centrally authorized medicine recall from the European market.

**Keywords:** quality, quality defect, recall, medicine

**Thesis contains:** 54 pages, 5 figures, 7 tables, 50 references

**Original in:** Croatian

#### Defense committee:

1. Assoc. Prof. Darko Modun, PhD
2. Assist. Prof. Lea Kukoč Modun, PhD
3. Assist. Prof. Ana Šešelja Perišin, PhD

**Chair person**  
**Member**  
**Member**

**Defense date:** July 26th, 2021

**Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposited** in the Library of School of Medicine Split, Šoltanska 2.

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Kakvoća .....	2
1.1.1. Upravljanje kakvoćom .....	2
1.1.2. Osiguranje kakvoće .....	3
1.2. Sustav upravljanja kakvoćom .....	3
1.2.1. ICH smjernice .....	3
1.2.2. ISO norme i kakvoća .....	5
1.2.3. Načela sustava upravljanja kakvoćom .....	6
1.3. Sustavi za osiguranje kakvoće .....	6
1.3.1. Sustav osiguranja kakvoće .....	6
1.3.2. Dobra proizvođačka praksa .....	7
1.3.3. Provjera kakvoće .....	9
1.3.4. Dobra praksa u prometu lijekovima na veliko .....	9
1.4. Uloga države u osiguranju kakvoće lijeka .....	10
1.5. Postmarketinško praćenje lijeka .....	12
1.5.1. Provjera kakvoće lijeka .....	12
1.5.2. Neispravnost u kakvoći lijeka .....	14
2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	20
3. MATERIJALI I METODE .....	22
3.1. Opis istraživanja .....	23
3.2. Metode i postupci .....	23
3.3. Statistička obrada .....	24
4. REZULTATI .....	25
5. RASPRAVA .....	34
6. ZAKLJUČAK .....	40
7. LITERATURA .....	42
8. SAŽETAK .....	48
9. SUMMARY .....	50
10. ŽIVOTOPIS .....	52

## **1. UVOD**

## **1.1. Kakvoća**

Naziv kvaliteta (kakvoća) vuče korijene od latinske riječi “qualitas” koja označava svojstvo, značajku, vrijednost. Kakvoća se, međutim, može definirati na brojne načine. U samom početku ona se definirala kao zadovoljstvo kupaca ostavljajući na kupcu odluku o tome što je kvalitetno. Kako kod kakvoće postoji težnja stalnom unaprjeđenju i poboljšanju, njezina definicija nije se zadržala na tome. Prema normi ISO 9000 koja definira načela upravljanja kakvoćom, kakvoća se definira kao stupanj do kojeg zbroj svojstvenih karakteristika ispunjava određene zahtjeve (1).

Hrvatska enciklopedija dodatno pojašnjava kako se ta svojstva mogu mjeriti objektivno, odnosno fizikalnim ili kemijskim postupcima koji se još nazivaju analize, ili subjektivno pomoću osjetila (okus, miris, izgled) te navodi kako su kod mjerenja kakvoće važni načelo preciznosti, tj. ponovljivost rezultata mjerenja, i načelo točnosti, koje odražava stupanj do kojeg ponovljenim postupkom instrument ili subjektivna ljudska ocjena daje isti rezultat (2).

Kakvoću lijeka pak možemo definirati kao sva prihvatljiva svojstva lijeka koja zadovoljavaju unaprijed određene parametre (3,4).

### **1.1.1. Upravljanje kakvoćom**

Upravljanje kakvoćom skup je radnji opće funkcije upravljanja, a određuje politiku kakvoće, ciljeve i odgovornosti koje u okviru sustava kakvoće ostvaruje uz pomoć planiranja, praćenja, osiguranja i unaprjeđenja kakvoće (1). Pojmovi osiguranja kakvoće, dobre proizvođačke prakse i provjere kakvoće međusobno su povezani aspekti upravljanja kakvoćom pa upravljanje kakvoćom zauzima strateški važno mjesto u planiranju svake organizacije (1,5). Osnovni elementi upravljanja kakvoćom odgovarajuća su infrastruktura ili sustav kakvoće i sustavne radnje potrebne kako bi se osiguralo da će proizvod zadovoljiti zadane zahtjeve kakvoće (5). Učinkovit sustav upravljanja kakvoćom proizvodnje trebaju primjenjivati svi proizvođači, a to uključuje primjenu sustava osiguranja farmaceutske kakvoće (6).



### **1.1.2. Osiguranje kakvoće**

Osiguranje kakvoće dio je sustava upravljanja kakvoćom usredotočen na stvaranje povjerenja u ispunjavanju osnovnih zahtjeva vezanih za kakvoću (1). Osiguranje kakvoće širok je koncept koji obuhvaća sve značajke koje bi pojedinačno ili zajednički mogle utjecati na kakvoću farmaceutskih proizvoda (5,7,8). Osiguranje kakvoće uključuje sve aktivnosti kojima je cilj osigurati proizvodnju lijekova tražene kakvoće u skladu s njihovom namjenom (5). Ciljevi osiguranja kakvoće uključuju i osiguranje da propisani lijek kontinuirano ima željeni učinak na osobu koja ga koristi, zaštitu pacijenata od primjene neispravnih ili onečišćenih lijekova i osiguranje sukladnosti lijekova s propisima. Kod farmaceutskih pripravaka osiguranje kakvoće može se podijeliti u nekoliko glavnih područja: provjera kakvoće, proizvodnja, distribucija i nadzor (inspekcije) (7,8).

## **1.2. Sustav upravljanja kakvoćom**

### **1.2.1. ICH smjernice**

Međunarodna konferencija o harmonizaciji tehničkih zahtjeva za registraciju humanih lijekova (ICH od engl. *International Conference on Harmonisation*) forum je koji okuplja regulatorna tijela nadležna za farmaceutsku industriju i lijekove Europe, SAD-a i Japana. Posvećen je usklađivanju kakvoće, sigurnosti i djelotvornosti koji su glavni kriteriji za odobrenje novih lijekova (9). ICH smjernice dijele se u četiri kategorije, smjernice za kakvoću, sigurnost, djelotvornost te multidisciplinarnu smjernicu (10).

Smjernice za kakvoću donose brojne upute (Tablica 1.), za vođenje studija stabilnosti pri razvoju lijekova, za razvoj i validaciju analitičkih metoda, određuju pragove za ispitivanje onečišćenja, predlažu harmonizaciju farmakopeja, daju upute za postavljanje kriterija prihvatanja u specifikacijama i pomažu pri određivanju ispitivanja za nove farmaceutske tvari. Upućuju i na upravljanje kakvoćom u dobroj proizvođačkoj praksi koje omogućuje proizvodnju aktivnih farmaceutskih tvari i lijekova koji udovoljavaju zahtjevima kakvoće i čistoće, daju smjernice i za osiguranje kakvoće pri farmaceutskom razvoju, kako djelatnih tvari, tako i gotovih lijekova, ali i skreću pozornost na načela upravljanja rizicima vezanim za kakvoću koji se mogu primijeniti na razne aspekte farmaceutske kakvoće te daju primjere primjene. Tu je i smjernica o farmaceutskom sustavu kakvoće koji je bitan dio smjernica za provođenje DPP-a i

DDP-a. Uz sve to predviđaju i okvirni plan za olakšavanje upravljanja postmarketinškim promjenama tijekom cijelog životnog ciklusa lijeka (11).

**Tablica 1.** ICH smjernice za kakvoću

ICH smjernica za kakvoću	Naziv
Q1A – Q1F	Stabilnost
Q2	Analitička validacija
Q3A – Q3E	Onečišćenja
Q4A – Q4B	Farmakopeje
Q5A – Q5E	Kakvoća biotehnoloških proizvoda
Q6A – Q6B	Specifikacije
Q7	Dobra proizvođačka praksa
Q8	Farmaceutski razvoj
Q9	Upravljanje rizikom kakvoće
Q10	Farmaceutski sustav kakvoće
Q11	Razvoj i proizvodnja djelatnih tvari
Q12	Upravljanje životnim ciklusom lijekova
Q13	Kontinuirana proizvodnja djelatnih tvari i gotovih lijekova
Q14	Razvoj analitičkog postupka

Smjernica ICH Q10 o farmaceutskom sustavu kakvoće opisuje model za učinkovit sustav upravljanja kakvoćom za farmaceutsku industriju, koji se naziva Farmaceutski sustav kakvoće, a temelji se na načelima kakvoće Međunarodne organizacije za standardizaciju (ISO od engl. *International Organisation for Standardisation*) i uključuje primjenjive propise Dobre proizvođačke prakse (DPP) i nadopunjuje ICH Q8 "Farmaceutski razvoj" i ICH Q9 "Upravljanje rizikom kakvoće" smjernice. ICH Q10 predstavlja model za farmaceutski sustav kakvoće koji se može primijeniti u različitim fazama životnog ciklusa proizvoda. ICH Q10 doprinosi poboljšanju kakvoće i dostupnosti lijekova širom svijeta u interesu javnog zdravlja (12).

### 1.2.2. ISO norme i kakvoća

Međunarodna organizacija za normizaciju (ISO) tijelo je koje konsenzusom donosi norme, dokumente za opću uporabu koji daju značajke, upute i/ili pravila za djelatnosti ili njihove rezultate s ciljem postizanja najvećeg stupnja uređenosti (13). Međunarodna organizacija za normizaciju razvila je četiri norme za organizacije koje žele poboljšati ili održavati sustav upravljanja kakvoćom (QMS) na visokoj razini. Niz normi ISO 9000ff sastavljen je kako bi pomogao svim vrstama organizacija da primjene i provode učinkovite sustave upravljanja kakvoćom (14,15).

Niz normi ISO 9000ff obuhvaća norme:

1. ISO 9000 *Sustavi upravljanja kvalitetom - Temeljna načela i terminološki rječnik* koja opisuje osnovne koncepte sustava upravljanja kakvoćom i njegova načela te određuje nazive i definicije koji se primjenjuju na sve sustave upravljanja kakvoćom (16);
2. ISO 9001 *Sustavi upravljanja kvalitetom - Zahtjevi* određuje zahtjeve za sustave upravljanja kakvoćom. Koriste je organizacije od kojih se očekuje da pokažu sposobnost kontinuirane proizvodnje kvalitetnog proizvoda i pružanja usluga koje udovoljavaju kupcu i primjenjivim regulatornim i zakonskim zahtjevima (17);
3. ISO 9004 *Upravljanje u svrhu trajne uspješnosti organizacije – Pristup upravljanju kvalitetom* daje upute za poboljšanje djelatnosti i učinkovitosti sustava upravljanja kakvoćom (18);
4. ISO 19011 *Smjernice za provođenje audita sustava upravljanja* daje smjernice za provođenje audita sustava upravljanja te upute o vrednovanju kompetentnosti osoba koje provode audite (19).

Za farmaceutsku kakvoću važna je i norma ISO 17025 koja utvrđuje opće zahtjeve za osposobljenost, nepristranost i dosljedan rad laboratorija. Ova norma primjenjiva je na sve organizacije koje obavljaju laboratorijske aktivnosti. Klijenti laboratorija, regulatorna tijela, organizacije i programi koji koriste ocjenjivanje od strane kolega, tijela za akreditaciju i drugi koriste ISO 17025 pri potvrđivanju ili priznavanju kompetentnosti laboratorija (20).

### **1.2.3. Načela sustava upravljanja kakvoćom**

Sedam načela sustava upravljanja kakvoćom donosi norma ISO 9000, a ona su:

1. Usmjerenost na kupca –udovoljiti zahtjevima kupca i težiti nadilaženju njegovih očekivanja.
2. Vodstvo - Voditelji na svim razinama stvaraju uvjete u kojima je osoblje uključeno u postizanje ciljeva kakvoće organizacije.
3. Uključivanje ljudi – Kompetentno i angažirano osoblje na svim razinama presudno je za poboljšanje rada organizacije.
4. Procesni pristup – Sustav upravljanja kakvoćom sastoji se od međusobno povezanih procesa. Razumijevanje kako sustav dolazi do rezultata omogućuje organizaciji optimiziranje sustava i njegove izvedbe.
5. Poboljšavanje/Napredak – Kontinuirani napredak neophodan je kako bi organizacija očuvala trenutnu razinu uspješnosti, reagirala na promjene vanjskih i unutarnjih uvjeta i stvorila nove prilike.
6. Odlučivanje temeljeno na dokazima – Činjenice, dokazi i analiza podataka vode do veće objektivnosti i sigurnosti pri odlučivanju.
7. Upravljanje odnosima – s ciljem trajnog uspjeha, organizacija upravlja svojim odnosima sa suradnicima, poput dobavljača (21).

## **1.3. Sustavi za osiguranje kakvoće**

### **1.3.1. Sustav osiguranja kakvoće**

Proizvođač je odgovoran za kakvoću farmaceutskih proizvoda i osigurava njihovu podobnost za namjeravanu uporabu, tj. udovoljavanje zahtjevima odobrenja za stavljanje u promet, i ne izlaže pacijente riziku zbog neadekvatne sigurnosti, kakvoće ili učinkovitosti. Za postizanje ciljane kakvoće, mora postojati pravilno dizajniran i implementiran sustav osiguranja kakvoće koji uključuje dobru proizvođačku praksu (DPP, engl. *Good Manufacturing Practice*) i provjeru kakvoće. Taj sustav treba biti u potpunosti dokumentiran i njegova se učinkovitost treba nadzirati. Svi dijelovi sustava osiguranja kakvoće trebaju imati odgovarajuće kompetentno osoblje i prikladne prostore, opremu i sadržaje.

Sustav osiguranja kakvoće u farmaceutskoj industriji trebao bi osigurati:

- a) dizajn i razvoj farmaceutskih proizvoda na način da udovoljavaju zahtjevima DPP-a i drugih pripadajućih praksi, poput onih dobre laboratorijske prakse i dobre kliničke prakse;
- b) postupke proizvodnje i provjere jasno navedene u pisanom obliku, i usvojene DPP zahtjeve;
- c) upraviteljske odgovornosti jasno navedene u opisu posla;
- d) unaprijed dogovorenu proizvodnju, opskrbu i uporabu ispravnih polaznih i pakovnih materijala;
- e) sve potrebne provjere sirovina i proizvoda te izvođenje ostalih unutarprocesnih provjera, kalibracija i validacija;
- f) ispravnu obradu i provjeru gotovih proizvoda prema određenim postupcima;
- g) potvrdu o sukladnosti proizvodnje i provjere svake proizvedene serije sa zahtjevima iz odobrenja za stavljanje u promet i svim ostalim propisima koji se odnose na proizvodnju, provjeru i puštanje serije lijeka u promet od strane ovlaštene osobe prije nego što se farmaceutski proizvodi puste u promet;
- h) mjere koje osiguravaju skladištenje, distribuciju i rukovanje farmaceutskim proizvodima na način da je njihova kakvoća očuvana tijekom čitavog roka valjanosti;
- i) postupak samoinspekcije i/ili audit kakvoće koji redovito procjenjuje učinkovitost i primjenjivost sustava osiguranja kakvoće;
- j) prijavu, istragu i bilježenje odstupanja;
- k) sustav za odobravanje promjena koje mogu utjecati na kakvoću proizvoda;
- l) redovnu provedbu ocjene kakvoće farmaceutskih proizvoda s ciljem provjere dosljednosti postupka i osiguranja njegovog kontinuiranog poboljšanja (5).

### **1.3.2. Dobra proizvođačka praksa**

Proizvođač lijeka obavezan je osigurati izvedbu svih proizvodnih postupaka za lijekove u skladu s proizvodnom dozvolom i dobrom proizvođačkom praksom (6).

Dobra proizvođačka praksa dio je sustava osiguranja kakvoće koji osigurava kontinuiranu proizvodnju i provjeru lijekova prema standardima kakvoće koji odgovaraju njihovoj namjeni i prema zahtjevima u odobrenju za stavljanje u promet ili u specifikacijama (5,22). DPP se primjenjuje na sve faze životnog ciklusa lijeka, od proizvodnje ispitivanih lijekova, prijenosa tehnologije, komercijalne proizvodnje do prestanka proizvodnje lijeka.

DPP se bavi i proizvodnjom i provjerom kakvoće (23), a prvenstveno je usmjeren na smanjenje rizika koji se mogu javiti u farmaceutskoj proizvodnji. Postoje dvije vrste takvih rizika, unakrsna kontaminacija (posebno neočekivana onečišćenja proizvoda) i zamjena, na primjer: lijepljenje pogrešne naljepnice na vanjsko pakiranje (5).

Svaka serija lijeka prije stavljanja na tržište mora imati potvrdu da je proizvedena i ispitana prema dobroj proizvođačkoj praksi i sukladno odobrenju za stavljanje u promet (9).

Osnovni zahtjevi DPP-a:

- i) Svi proizvodni procesi jasno su definirani, sustavno preispitivani i sposobni dosljedno proizvoditi lijekove tražene kakvoće koji zadovoljavaju specifikacije;
- ii) Kritični koraci proizvodnih procesa i značajne promjene u procesu validirani su;
- iii) Osigurano je sve potrebno za provođenje DPP-a, uključujući kvalificirano i obučeno osoblje, odgovarajući prostor i prostorije, odgovarajuće usluge i opremu, ispravne materijale, spremnike i naljepnice, odobrene postupke i upute, odgovarajući transport i skladištenje;
- iv) Upute i postupci napisani su jasnim i nedvosmislenim jezikom;
- v) Postupci se ispravno provode i operateri su obučeni za njihovo izvršavanje;
- vi) Zapisuju se bilješke tijekom proizvodnje koje dokazuju da su poduzeti svi potrebni koraci koji su propisani u definiranim postupcima i uputama i da je količina i kakvoća proizvoda u skladu s očekivanom;
- vii) Sva značajna odstupanja zapisuju se, istražuju s ciljem određivanja uzroka i poduzimaju se prikladne korektivne i preventivne mjere;
- viii) Zapisi koji obuhvaćaju proizvodnju i distribuciju, i koji omogućuju praćenje cjelokupne povijesti serije, čuvaju se u razumljivom i lako dostupnom obliku;
- ix) Pravilna distribucija proizvoda u skladu s Dobrom distribucijskom praksom (DDP) minimizira sve rizike vezane za kakvoću;
- x) Dostupan je sustav za povlačenje bilo koje serije lijeka iz prodaje ili opskrbe;
- xi) Prigovori na proizvode se ispituju, uzroci neispravnosti u kakvoći se istražuju i poduzimaju se odgovarajuće mjere u vezi s neispravnim lijekovima kako bi se spriječilo ponovno pojavljivanje neispravnih lijekova (5,23).

### **1.3.3. Provjera kakvoće**

Dok osiguranje kakvoće uključuje planirane i sistematične aktivnosti koje su već ugrađene u sustav, provjera kakvoće uključuje tehnike i aktivnosti opažanja potencijalnih neispravnosti gotovog proizvoda, a koriste se da bi se udovoljilo zahtjevima za provjeru kakvoće (1). Provjera kakvoće uključuje biološko, fizikalno-kemijsko i mikrobiološko ispitivanje čistoće i sterilnosti, a dijeli se s obzirom na vrstu provedenog ispitivanja (24).

### **1.3.4. Dobra praksa u prometu lijekovima na veliko**

Sve veleprodaje obvezne su posjedovati dozvolu za obavljanje prometa na veliko lijekovima, a za čije dobivanje je potrebno raspolagati prostorom, uređajima i opremom potrebnim za osiguranje pravilnog skladištenja i prometa lijekova na veliko, raspolagati odgovarajuće osposobljenim osobljem, odnosno udovoljiti zahtjevima dobre prakse u prometu lijekova na veliko (25). Osim toga, trebaju voditi dokumentaciju koja će omogućiti hitno povlačenje lijeka iz prometa, evidentirati sve narudžbe, isporuke i posredovanje, uspostaviti sustav osiguranja kakvoće i osigurati pravodobnu opskrbu lijekovima na području RH (3).

Dobra praksa u prometu lijekova na veliko (engl. *Good Distribution Practice*) dio je sustava osiguranja kakvoće lijekova. DDP osigurava održavanje kakvoće lijekova od mjesta proizvodnje do ljekarne ili osobe ovlaštene izdavati lijekove stanovništvu (26).

Odgovorna osoba, koju je odredila uprava, odgovorna je za provođenje i održavanje sustava kakvoće koji treba biti dokumentiran u cijelosti, a koji obuhvaća organizaciju i aktivnosti potrebne za osiguranje održavanja kakvoće lijeka tijekom prijevoza i/ili skladištenja. Kako bi se slijedila načela DDP-a, sve kritične faze prometa i promjene moraju biti opravdane, kontrolirane i validirane. U sustav kakvoće treba biti uključeno i upravljanje rizicima kakvoće, proces ocjenjivanja, ispitivanja, izvještavanja i preispitivanja rizika za kakvoću lijekova, koje treba osigurati da je procjena rizika za kakvoću temeljena na znanstvenim spoznajama i iskustvu i da mu je krajnji cilj zaštita bolesnika (26).

Sustav kakvoće osigurava:

- Nabavu, skladištenje, isporuku i izvoz lijekova u skladu s pravilima DDP-a koji zahtijevaju prijevoz u spremnicima koji ne utječu nepovoljno na kakvoću proizvoda i koji štite od vanjskih utjecaja, onečišćenja, loma i krađe te osiguravaju održavanje temperaturnih i drugih uvjeta unutar prihvatljivog raspona tijekom transporta i na taj način sprečavaju nepovoljan utjecaj na kakvoću lijekova;
- Jasno definirane odgovornosti uprave;
- Pravodobnu isporuku proizvoda ispravnim primateljima;
- Vođenje pisane evidencije kako bi se spriječile pogreške i pratili bitni postupci u prometu lijekova;
- Dokumentaciju i istragu odstupanja od utvrđenih postupaka;
- Poduzimanje odgovarajućih korektivnih i preventivnih mjera (CAPA) kako bi se ispravila i spriječila odstupanja (26).

#### **1.4. Uloga države u osiguranju kakvoće lijeka**

Svaka država ima nadležno tijelo za regulaciju lijekova, a u Hrvatskoj je to Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Glavna djelatnost Agencije je registracija lijekova, odnosno davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet (27). Osim toga, Agencija ima brojne druge funkcije, ali što se tiče kakvoće važne djelatnosti su davanje stručne ocjene kakvoće lijeka, obavljanje laboratorijskih ispitivanja medicinskih proizvoda i provjera kakvoće lijekova, obavljanje poslova službenog laboratorija za provjeru kakvoće (OMCL) za RH i davanje nalaza o obavljenim provjerama, izrada Hrvatske farmakopeje, praćenje neispravnosti lijekova, pokretanje postupka obustave stavljanja i povlačenja lijeka iz prometa, kao i provođenje inspekcijskog nadzora nad proizvodnjom lijekova, djelatnih i pomoćnih tvari (3).

U postupku davanja odobrenja podnositelj zahtjeva zahtjevu prilaže dokumentaciju u obliku Zajedničkog tehničkog dokumenta (CTD-a) koji se sastoji od pet dijelova, a u čijem modulu 3 su podaci o kakvoći (28). Sadržaj Modula 3 podijeljen je u 2 dijela, a sadrži sve relevantne podatke o kakvoći djelatne tvari u prvom i podatke o kakvoći gotovog lijeka u drugom dijelu. U priloženoj dokumentaciji trebaju biti podaci o farmaceutskom razvoju i proizvodnom postupku, validaciji proizvodnog postupka, karakterizaciji i ostalim svojstvima, podaci o zahtjevima i metodama provjere kakvoće, opis sastava, vrste pakiranja lijeka i podaci o stabilnosti (29).



Svi postupci i metode u proizvodnji i provjeri kakvoće trebaju biti detaljno opisani na način da se mogu ponovno provesti. Ako je neka tvar ili sirovina opisana u Europskoj farmakopeji, potrebno je od EDQM-a zatražiti Ovjernicu o prikladnosti monografije Europske farmakopeje i istu priložiti u odgovarajućem dijelu Modula 3. Ovjernica o prikladnosti monografije Europske farmakopeje zamjenjuje neke relevantne podatke u odgovarajućim dijelovima Modula 3. A ukoliko je neki postupak ispitivanja opisan u Europskoj farmakopeji, dovoljno je navesti monografiju i opće poglavlje Europske farmakopeje (29). Naime, Agencija ima pravo ispitati sirovine, međuproizvode i gotove lijekove kako bi ustanovila prikladnost metoda ispitivanja kakvoće koje koristi i opisuje proizvođač u dokumentaciji priloženoj zahtjevu za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Agencija mora utvrditi i da svi koji na bilo koji način sudjeluju u proizvodnji i provjeri kakvoće lijeka udovoljavaju uvjetima propisanim Zakonom o lijekovima (3).

Agencija neće dati odobrenje ili će već postojeće ukinuti ili izmijeniti te može obustaviti ili povući iz prometa neki lijek ili njegove serije ako stvarni sastav lijeka nije kao i deklarirani i podaci u odobrenoj dokumentaciji nisu točni te označavanje i uputa o lijeku nisu u skladu sa Zakonom o lijekovima, ako zaključi da je lijek neprihvatljivo štetan te je nepovoljan odnos rizika i koristi, ako provjera kakvoće nije provedena ili nije provedena sukladno Zakonu o lijekovima, ako proizvodni postupak i proizvodna dozvola nisu u skladu s odredbama Zakona o lijekovima te ako nositelj odobrenja više ne ispunjava uvjete i obveze određene Zakonom o lijekovima (3).

Na nacionalnoj razini nadzor lijekova u prometu obuhvaća inspekciju, farmakovigilanciju i postmarketinška laboratorijska ispitivanja OMCL-a. Cilj nadzora pružiti je potrošačima veće jamstvo da su lijekovi kvalitetni. Ciljevi postmarketinških programa uzorkovanja i ispitivanja proizlaze iz zakonskih zahtjeva:

- nadziranja kakvoće lijekova na tržištu;
- provjere usklađenost lijekova na tržištu s njihovim odobrenim specifikacijama (30).

Službeni laboratorij za provjeru kakvoće (OMCL) djeluje u sklopu Agencije i član je Europske mreže službenih kontrolnih laboratorija (3,31). Misija OMCL-a štititi je javno zdravlje otkrivanjem neispravnih lijekova na tržištu. OMCL provodi službenu provjeru kakvoće malog orijentiranog ili slučajnog uzorkovanja lijekova nakon stavljanja u promet. Cilj je analitičkim ispitivanjem, provjerom analitičkih certifikata, označavanja lijeka, upute o lijeku i drugih dokumenata provjeriti je li proizvođačeva kontrola kakvoće svrsishodna i pouzdana, jesu li proizvođačeve analitičke metode prikladne (kad se koristi proizvođačeva metoda) i utvrditi održava li se kakvoća lijekova duž distribucijskog lanca (4,30).

U skladu sa Zakonom o lijekovima OMCL provodi izvanrednu, posebnu, provjeru kakvoće lijekova iz prometa i provjeru kakvoće u postupku davanja i obnove odobrenja ili u procesu odobrenja izmjena u dokumentaciji koje se odnose na kakvoću (32).

## **1.5. Postmarketinško praćenje lijeka**

### **1.5.1. Provjera kakvoće lijeka**

Prema Zakonu o lijekovima provjera kakvoće lijeka označava postupak utvrđivanja usklađenosti kakvoće lijeka sa zahtjevima kakvoće prema važećim zakonima u RH i odobrenjem za stavljanje lijeka u promet. Temelj postupka provjere laboratorijska su provjera, provjera opremanja i označivanja i provjera dokumenata povezanih s uzorkom lijeka (3,33). Završna ocjena kakvoće lijekova prije puštanja lijeka u promet, osim analitičkih rezultata treba uzeti u obzir i sve druge relevantne faktore, uključujući uvjete proizvodnje, rezultate procesnih ispitivanja, proizvodnu dokumentaciju (uključujući pakiranje), usklađenost gotovog lijeka sa specifikacijama i pregled završnog pakiranja lijeka (5,6). Kada je kakvoća lijeka dobila zadovoljavajuću ocjenu, lijek može biti pušten u promet (23).

Provjeru kakvoće lijeka dijelimo na:

- Redovitu;
- Izvanrednu;
- Posebnu;
- Iz prometa;
- U postupku davanja ili obnove odobrenja ili izmjene dokumentacije o lijeku u području kakvoće (6).

Redovitu provjeru kakvoće svake serije lijeka obvezan je provoditi nositelj odobrenja na način propisan Zakonom o lijekovima i pripadajućim pravilnicima i u skladu s pravilima dobre proizvođačke prakse (4). Odgovorna osoba za puštanje serije lijeka u promet potpisuje certifikat o obavljenoj provjeri kakvoće serije lijeka bez koje lijek ne može biti pušten u promet (3).

Izvanrednu provjeru kakvoće provodi službeni laboratorij za provjeru kakvoće (OMCL) na zahtjev Ministarstva zdravstva ili Agencije u kojem se obrazlaže zašto se traži provjera kakvoće, obično je to zbog sumnje u kakvoću, tj. krivotvorinu lijeka ili zbog znakova neuobičajenih pojava temeljem prijave neispravnosti u kakvoći ili prijave krivotvorine (4).

Provjera kakvoće lijeka iz prometa provodi se minimalno jednom u pet godina, i to za svaku jačinu i farmaceutski oblik (3). Agencija na temelju procjene rizika donosi godišnji plan uzorkovanja prema kojem se provode provjere, a u obzir uzima mišljenje o visokorizičnim lijekovima za pacijenta, potrošnju lijekova prema djelatnoj tvari i ATK klasifikaciji, godinu davanja odobrenja za stavljanje u promet te je li u prethodnom razdoblju odobrena izmjena u dokumentaciji o lijeku (4). Kriteriji za odabir lijeka za uzorkovanje mogu uključivati rizike utvrđene za aktivnu tvar, profile pacijenata, farmakovigilancijske podatke, lošu stabilnost proizvoda, proizvodni postupak, farmaceutski oblik i podatke iz prethodnih ispitivanja. Suradnja farmaceutske inspekcije i Agencije važna je za pristup nadzoru tržišta zasnovan na riziku (30).

Provjeru kakvoće lijeka u postupku davanja i obnove odobrenja za stavljanje lijeka u promet, odnosno davanja odobrenja za paralelni uvoz lijeka te postupku odobrenja izmjena u dokumentaciji o lijeku provodi OMCL u obujmu koji odredi Agencija na način na koji provjeru kakvoće provodi i proizvođač, tj. sukladno dostavljenim podacima u kojima su detaljno opisani analitički postupci i validacije metoda te zahtjevima kakvoće za puštanje serije lijeka u promet (4,29).

Provjera kakvoće lijeka obuhvaća:

- a) Uzimanje uzoraka;
- b) Zaprimanje uzoraka i referentnih standarda;
- c) Zaprimanje dokumentacije dostavljenih uzoraka i referentnih standarda;
- d) Laboratorijsko ispitivanje i ocjenu priloženih dokumenata i podataka;
- e) Izdavanje nalaza, certifikata ili obavijesti o (ne)ispunjavanju zahtjeva kakvoće.

Uzorkovanje provodi farmaceutski inspektor ili ovlaštenu zaposlenik Agencije iz prometa, a uzorke može uzeti u:

- skladištima ili prijevoznim sredstvima proizvođača nakon puštanja lijeka u promet;
- skladištima ili prijevoznim sredstvima osoba koje obavljaju promet lijekovima na veliko;
- ljekarnama i ljekarničkim depoima;
- specijaliziranim prodavaonicama za promet lijekovima na malo;
- zdravstvenim ustanovama s odobrenjem za obavljanje zdravstvene djelatnosti i ordinacijama privatne prakse (4).

Ovisno o lijeku i o vrsti rizika koji se očekuje, uzorkovanje se može provesti u bilo kojem koraku proizvodnog ili distribucijskog lanca. Za gotove lijekove, što se dalje u distribucijskom lancu provodi uzorkovanje, to je veća vjerojatnost za otkrivanje neadekvatnog

skladištenja, rukovanja, krivotvorenih lijekova ili neovlaštenog ponašanja te je veći rizik od neispravnosti u kakvoći (30). Uzorci se uzimaju slučajnim odabirom reprezentativnog uzorka vodeći pritom računa o geografskim i demografskim mjerilima. Uzorkivač prilikom uzorkovanja sastavlja zapisnik o uzorkovanju, a jedan primjerak uručuje osobi kod koje se provelo uzorkovanje.

Uz zahtjev o provođenju provjere kakvoće prilaže se i zapisnik o uzorkovanju i dovoljna količina uzoraka za analizu, a nositelj odobrenja dužan je na zahtjev dostaviti referentne standarde Agenciji. Kakvoća se provjerava prema analitičkim postupcima iz odobrenja za stavljanje lijeka u promet u obujmu za koji Agencija procjeni da je prikladan. Tako se mogu obaviti provjere kakvoće i drugih parametara i drugim postupcima osim onih iz odobrenja ako Agencija za to ima opravdane razloge. Agencija je nakon provjerene analize obvezna izdati nalaz o obavljenoj povjeri kakvoće koja sadrži informacije o vrsti obavljene provjere kakvoće, podatke o provjeri označavanja i upute o lijeku, mišljenje o kakvoći lijeka i podatke o zahtjevima kakvoće, upotrijebljenim metodama i rezultatima ispitivanja. Nalaz se dostavlja podnositelju zahtjeva za provođenje kakvoće, odnosno, u slučaju provjera iz prometa i izvanrednih provjera, Ministarstvu, nositelju odobrenja i fizičkoj ili pravnoj osobi gdje je uzorkovanje provedeno. Nalaz je pozitivan kada kakvoća odgovara zahtjevima kakvoće ispitanih parametara, a negativan kada je rezultat izvan parametara zahtjeva kakvoće (4).

### **1.5.2. Neispravnost u kakvoći lijeka**

Neispravnosti u kakvoći svojstva su lijeka koja mogu utjecati na kakvoću, sigurnost i/ili djelotvornost proizvoda i/ili koja nisu u skladu s dobivenim odobrenjem za stavljanje lijeka u promet (34). Postoje tri vrste neispravnosti u kakvoći:

- 1) kemijsko, mikrobiološko ili fizičko onečišćenje česticama;
- 2) kvalitativne (npr. izgled lijeka) ili kvantitativne anomalije (npr. pogrešna jačina);
- 3) neispravno pakiranje (npr. pogreška pri ispisu) (35).

Rezultati izvan specifikacija rezultati su provjere kakvoće koji se nalaze izvan specificiranih granica zahtjeva kakvoće određenih u postupku dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Ovi rezultati javljaju se zbog devijacija u proizvodnom postupku, pogrešaka prilikom postupka ispitivanja ili zbog pogreške u radu analitičke opreme.

Kada se pojavi rezultat izvan specifikacije, treba se provesti detaljna analiza uzroka takvog rezultata. Ukoliko se utvrdi da je uzrok rezultata izvan granica zahtjeva kakvoće pogreška pri uzorkovanju ili provođenju provjere kakvoće, ponovnim ispitivanjem i dobivanjem rezultata

unutar granica zahtjeva kakvoće, serija lijeka može se pustiti u promet. Ako je uzrok neispravnosti greška u proizvodnom postupku, serija lijeka mora se odbaciti i uništiti. Ponekad je potrebno provesti ispitivanje postoji li neispravnost i u drugim serijama i lijekovima. Sve je potrebno dokumentirati i trebaju se provesti korektivne i preventivne mjere kako se isto ne bi ponovilo na drugim serijama (36).

Međutim, unatoč dobrom sustavu osiguranja kakvoće, zna se dogoditi da se neispravni lijekovi puste na tržište (37). Neispravni lijekovi na tržištu mogu rezultirati prigovorima i povlačenjem lijeka s tržišta. Do prigovora može doći zbog neispravnosti u kakvoći, ali i zbog pojave nuspojava i nedostatka učinkovitosti lijeka pa ne znači da je svaki prigovor rezultat neispravnosti u kakvoći (38). Proizvođač primjenjuje sustav kojim prati i pregledava prigovore, zajedno sa sustavom za hitno i pravodobno povlačenje lijekova iz prometa. Bilježe se i istražuju svi prigovori koji se odnose na lijek (6).

Svi prigovori i druge informacije u vezi s potencijalno neispravnim lijekovima trebaju se pažljivo pregledati, u skladu s pisanim postupcima. O svim ispitivanjima potrebno je voditi detaljne evidencije. Ako se otkrije neispravnost u kakvoći, potrebno je ispitati i druge serije u svrhu utvrđivanja postoji li i kod njih neispravnost. Nakon istrage i ocjene prigovora poduzimaju se odgovarajuće daljnje mjere, što može uključivati i povlačenje proizvoda (5).

Nositelji odobrenja obvezni su nadležnom tijelu, Agenciji, prijaviti svaku uočenu neispravnost lijeka koja bi mogla rezultirati povlačenjem ili ograničenjem u opskrbi. To uključuje moguće nedostatke u proizvodnji, pad kakvoće proizvoda, otkrivanje krivotvorenih lijekova ili bilo koje druge ozbiljne probleme s kakvoćom proizvoda (39). Osim nositelja odobrenja, sumnju na neispravnost u kakvoći dužni su prijaviti veleprodaje, proizvođači i zdravstveni radnici koji dolaze u kontakt s lijekom ili pacijentom koji lijek koristi (3). Neispravnost mogu prijaviti i druga nadležna tijela putem mreže žurnog uzbunjivanja (engl. *Rapid Alert System*) (39).

Uz to, i pacijent može prijaviti sumnju na neispravnost u kakvoći, ali i izvještaj o nuspojavi lijeka može biti posljedica neispravnosti u kakvoći dotičnog lijeka (39,40). Službeni laboratorij za kontrolu lijekova može nadležno tijelo izvijestiti o potvrđenim rezultatima ispitivanja lijekova na tržištu koji su izvan specifikacija, a koji zahtijevaju daljnju procjenu (39).

Prijava sumnje na neispravnost ispunjava se na obrascu za prijavu sumnje na neispravnost u kakvoći lijeka i ispunjeni obrazac dostavlja se Agenciji. Zdravstveni radnik koji lijek izdaje, zadržat će lijek za potrebe provjere kakvoće i obrazac prijave dostaviti unutar 24 sata. Zdravstveni radnik koji lijek primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi zadržat će lijek za potrebe ispitivanja i sumnju prijaviti unutar 12 sati. Nositelji odobrenja, uvoznici, proizvođači

i veleprodaje sumnju na neispravnost klase I prijavljuju unutar 12, klase II unutar 24 sata, a klase III unutar 7 dana od zapažanja neispravnosti. Osim toga, dužni su provesti i ostale mjere u skladu s pravilima dobre proizvođačke prakse i dobre prakse u prometu lijekovima na veliko i o provedenim mjerama obavijestiti Agenciju u roku od 14 dana.

S obzirom na stupanj hitnosti prijavitelji sumnju na neispravnost svrstavaju u različite klase neispravnosti na temelju subjektivne procjene:

Neispravnosti klase I potencijalno su opasne po život ili mogu imati ozbiljne posljedice na zdravlje. O njima se mora obavijestiti putem sustava žurnog uzbunjivanja o neispravnosti u kakvoći lijeka. Primjeri neispravnosti klase I:

- Pogrešan lijek (označavanje i sadržaj lijeka ne pripadaju istom lijeku);
- Ispravan proizvod, ali krive jačine, s mogućim ozbiljnim medicinskim posljedicama;
- Mikrobiološko onečišćenje sterilnih injekcija/infuzija ili oftalmoloških lijekova s potencijalno ozbiljnim medicinskim posljedicama;
- Kemijska onečišćenja s ozbiljnim medicinskim posljedicama;
- Pogrešna djelatna tvar u lijeku s više djelatnih tvari, s ozbiljnim medicinskim posljedicama.

Neispravnosti klase II mogu uzrokovati oboljenje ili pogrešno liječenje, ali ne pripadaju klasi I. Obavijest o žurnom uzbunjivanju treba poslati svim kontaktima s popisa žurnog uzbunjivanja o neispravnosti u kakvoći jer može biti teško znati gdje je serija distribuirana. Ako je distribucija proizvoda poznata, obavijest se šalje samo kontaktima kojih se neispravnost tiče.

Primjeri neispravnosti klase II:

- Pogrešno označavanje, npr. tekst nedostaje ili je pogrešan;
- Nedostaje uputa o lijeku ili je priložena netočna ili pogrešna uputa o lijeku;
- Mikrobiološko onečišćenje sterilnog lijeka koji nije za primjenu u oko niti kao injekcija/infuzija;
- Kemijsko/fizičko onečišćenje (značajne nečistoće, unakrsna kontaminacija drugim lijekovima, čestice);
- Podmješavanje proizvoda u spremnicima;
- Neusklađenost sa specifikacijama (npr. Određivanje sadržaja, stabilnost, punjenje/masa);
- Nesigurno zatvaranje s ozbiljnim medicinskim posljedicama (npr. lijekovi sa sigurnosnim zatvaračem, lijekovi jakog djelovanja, citotoksični lijekovi).

Neispravnosti klase III ne predstavljaju značajnu opasnost za zdravlje, ali obustava ili povlačenje može se provesti iz drugih razloga. Primjeri neispravnosti klase III:

- Manjkavo zatvaranje;
- Manjkavo pakiranje; npr. nedostaje ili je pogrešan serijski/kontrolni broj ili rok valjanosti;
- Mikrobiološka ili mehanička onečišćenja (39).

**OBRAZAC Prijave neispravnosti u kakvoći lijeka**

Polja označena zvjezdicom (\*) se moraju obavezno popuniti

1. Podaci o prijavitelju	
1. Ime i prezime*	
2. Naziv i adresa zdravstvene ustanove / prijavitelja*	
3. Broj telefona za kontakt*	
4. Broj faxesa	
5. E-adresa	
6. Inicijali bolesnika	
7. Datum i vrijeme prijave	

2. Podaci o lijeku upisati podatke navedene na vanjskom pakiranju lijeka na kojeg se prijava neispravnosti odnosi	
1. Naziv lijeka*	
2. Djelatna tvar*	
3. Serija/e lijeka*	
4. Rok valjanosti*	
5. Broj odobrenja za stavljanje lijeka u promet*	
6. Farmaceutski oblik lijeka*	
7. Jačina lijeka*	

8. Vrsta i veličina pakiranja	
9. Proizvođač lijeka	
10. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet / nositelj odobrenja za paralelni uvoz lijeka*	

3. Podaci o uočenoj neispravnosti	
1. Detaljan opis neispravnosti*	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;">                     Detaljan opis neispravnosti*                 </div>
2. Ostali podaci koje podnositelj prijave smatra značajnim	
3. Procjena klase neispravnosti lijeka	Klasa I <input type="checkbox"/> Klasa II <input type="checkbox"/> Klasa III <input type="checkbox"/>

Klasa I: neispravnosti opasne po život ili s ozbiljnim posljedicama za zdravlje (krivi lijek (omlačavanje i sastav/sastojci lijeka ne odnose se na isti lijek), kriva jačina lijeka koja može izazvati ozbiljne medicinske posljedice, mikrobiološka onečišćenja u vodenim injekcijama/infuzijama ili pripravcima za oči, kemijska onečišćenja koja mogu izazvati ozbiljne medicinske posljedice, kriva djelatna tvar u lijeku s više sastojaka sa ozbiljnim medicinskim posljedicama,  
 Klasa II: neispravnosti koje mogu uzrokovati oboljenja ili pogorlobo liječenje, a ne pripadaju Klasi I (krivo označavanje (krivi ili isostavljeni tekst ili podatak), nedostatak upute o lijeku ili prilaganje krive upute o lijeku, mikrobiološka onečišćenja u sterilnim lijekovima koji nisu za primenu kao injekcije/infuzije ili pripravci za oči s mogućim medicinskim posljedicama, kemijska ili fizička onečišćenja (veća količina onečišćenja, onečišćenja drugim lijekovima), podmičavanje proizvoda u spremnicima, neodgovarajuća kakvoća lijeka (sadržaj, stabilnost ili punjenje/maza kod spremnika za jednokratno davanje ne odgovaraju zahtjevima), neispravno zatvaranje lijeka s ozbiljnim medicinskim posljedicama (citolitični lijekovi, lijekovi sa sigurnosnim zatvaracima, lijekovi jakog djelovanja),  
 Klasa III: neispravnosti koje ne mogu izazvati ozbiljne posljedice po zdravlje, ali se može obustaviti stavljanje lijeka u promet ili povući iz prometa zbog drugih razloga (primjerice: nedostatak ili krivo navođenje serijskog/kontrolnog broja ili roka valjanosti, manjkavo zatvaranje, mikrobiološka ili mehanička onečišćenja).

**Slika 1.** Obrazac prijave neispravnosti u kakvoći lijeka (41)

Agencija započinje s obradom prijave čim ih primi (40). Prvi korak u obradi prijave je validacija prijave. Utvrđuje se je li prijava neispravnosti u kakvoći te ako je, radi li se o prijavi putem mreže žurnog uzbunjivanja (engl. *Rapid Alert System*), je li to prva prijava ili je riječ o već postojećoj prijavi, prijavljuje li se GMP problem ili nešto drugo. Ako je prijava zaprimljena putem mreže žurnog uzbunjivanja, prvo se provjerava nalazi li se lijek, odnosno njegova serija, na hrvatskom tržištu, ima li odobrenje za stavljanje u promet ili je uz dopuštenje HALMED-a uvezen/unesen za potrebe liječenja. Ako lijek/serija lijeka nije distribuiran u Hrvatskoj,

odnosno nema odobrenje za stavljanje na hrvatsko tržište i nije uvezen/unesen uz suglasnost HALMED-a, zaključuje se da se prijava ne odnosi na kakvoću lijekova na hrvatskom tržištu, označava se, evidentira i zatvara. Ukoliko lijek jest na hrvatskom tržištu, prijava se označava validnom i ide u daljnju obradu (42). Ako je neispravnost prijavio zdravstveni radnik, Agencija prijavu prosljeđuje nositelju odobrenja/proizvođaču/veleprodaji/uvozniku. Ako su je prijavili proizvođač, nositelj odobrenja, veleprodaja ili uvoznik, nakon zaprimanja prijave ili izvješća o planu i provedenim mjerama, Agencija može ili složiti se s mjerama i obavijestiti o tome Ministarstvo uz obavijest na mrežnoj stranici ili zatražiti dodatne podatke, dati preporuku i savjet i zatražiti uvođenje promjena u provođenju mjera ako predložene mjere ne smatra dovoljnim za zaštitu zdravlja.

Po obradi prijave, Agencija ovisno o procjeni rizika, tj. potencijalnih učinaka na zdravlje pacijenata, može zatražiti uzorkovanje lijeka i provesti izvanrednu provjeru kakvoće, ograničiti primjenu lijeka, zatražiti slanje obavijesti zdravstvenim radnicima, zatražiti istragu nositelja odobrenja/proizvođača i implementaciju korektivnih i preventivnih mjera, provesti istragu mjesta proizvodnje, samo arhivirati dobivene podatke ili pak zatražiti od proizvođača/nositelja odobrenja/uvoznika/veleprodaje ili pokrenuti sama postupak obustave stavljanja lijeka u promet ili povlačenja serije/a lijeka iz prometa ako prvotni to nisu u mogućnosti provesti.

Agencija o svim povlačenjima odmah obavještava farmaceutsku inspekciju. Kada Agencija pokrene postupak, samo povlačenje provodi pravna osoba koja je opskrbila korisnika lijekom, a Agencija obavještava korisnike lijeka o neispravnosti preko Centra za obavješćivanje RH (40).

Pri donošenju odluke o povlačenju lijeka nositelj odobrenja se konzultira s Agencijom uzimajući u obzir potencijalan rizik na javno zdravlje, ali i posljedice koje može imati povlačenje lijeka u smislu nestašice lijeka na tržištu u slučaju povlačenja. Naime, nekada je bolje primjenjivati lijek neispravne kakvoće, nego ne primjenjivati ga uopće. Stoga je važno provjeriti postoje li na tržištu drugi lijekovi koji se mogu koristiti umjesto lijeka čije se povlačenje razmatra. S Agencijom se nositelj odobrenja konzultira i pri odlučivanju do koje razine će se provoditi povlačenje (veleprodaje, ljekarne, pacijenti) (22,42).

Agencija pomaže nositelju odobrenja u postupku povlačenja i, prema potrebi, nadzire njegovu učinkovitost. Agencija treba osigurati da se informacije o povlačenju lijekova brzo prijavljuju drugim državama članicama ako priroda neispravnosti predstavlja ozbiljan rizik za javno zdravlje (39). Agencija u slučaju neispravnosti klase I i II provodi obavješćivanje putem Notifikacije brzog uzbunjivanja neispravnosti u kakvoći lijeka/Povlačenje (*Rapid Alert Notification of a Quality Defect/Recall*) dok za manje ozbiljne slučajeve neispravnosti podatke



prosljeđuje državama članicama na obrascu Nastavno izvješće i informacije o neispravnosti u kakvoći (*Follow-up and Non-urgent Information for Quality Defects*) (40).

U slučajevima neprihvatljive štetnosti, nepovoljnog odnosa rizika i koristi, neusklađenosti sastava lijeka s deklariranim, proizvodnje protivne proizvodnoj dozvoli Agencija obustavlja stavljanje lijeka u promet i zahtjeva povlačenje lijeka iz prometa (3).

Proizvođač treba imati sustav za učinkovito i brzo povlačenje lijeka s tržišta. Povučeni lijekovi se skladište na odvojenom mjestu dok se ne odluči o njihovoj sudbini. Napredak postupka povlačenja evidentira se i na kraju se izdaje završno izvješće u kojem se nalazi i podatak o razlici između isporučenih i vraćenih lijekova (5).

Lijekovi se trebaju uništavati u skladu sa zahtjevima za prijevoz, rukovanje i odlaganje proizvoda namijenjenih za uništenje. Evidencija o svim uništenim lijekovima čuva se određeno vrijeme (26).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj ovog rada sustavnim je pregledom dostupne literature prikazati učestalost prijavljivanja neispravnosti u kakvoći lijeka na hrvatskom tržištu u razdoblju od 1.1.2015. do 31.12.2019. Također će se detaljnije prikazati validne prijave neispravnosti te ih se analizirati prema prijaviteljima i klasama neispravnosti. Cilj je i utvrditi odnos broja povlačenja lijekova s hrvatskog tržišta i broja validnih prijava sumnji na neispravnost u kakvoći lijekova na hrvatskom tržištu u razdoblju od 1.1.2015. do 31.12.2019.

Hipoteze:

1. Učestalost prijava sumnji na neispravnost u kakvoći lijekova na hrvatskom tržištu u razdoblju od 2015. do 2019. godine je u porastu.
2. Sumnju na neispravnost u kakvoći lijeka u RH najčešće prijavljuje nositelj odobrenja.
3. Najveći broj sumnji na neispravnost lijeka s tržišta RH pripada klasi neispravnosti III.
4. Lijekovi odobreni centraliziranim postupcima koji se povlače s tržišta najrjeđe pripadaju klasi neispravnosti I.
5. Povlačenje lijekova s hrvatskog tržišta zbog neispravnosti u kakvoći nije češće od povlačenja lijekova s europskog tržišta odobrenih centraliziranim postupkom.

Napomena:

Prijava sumnje na krivotvoreni lijek/ispitivani lijek/djelatnu tvar se obrađuje na jednak način kao neispravnosti u kakvoći lijeka, te se po zadanim smjernicama svaka prijava moguće krivotvorine ne mora se klasificirati, ali se odmah istražuje i smatra primjenjivom na sve članice mreže žurnog uzbunjivanja.

### **3. MATERIJALI I METODE**

### **3.1. Opis istraživanja**

U ovom retrospektivnom istraživanju obrađuju se podaci vezani uz prijave sumnji na neispravnost u kakvoći lijeka prijavljene HALMED-u kao i podaci vezani uz povlačenje serija lijekova s hrvatskog tržišta objavljeni na Internet stranici HALMED-a u razdoblju od 1.1.2015. do 31.12.2019. Dio podataka preuzet je iz godišnjih Izvješća o izvršenju poslovnog plana HALMED-a za godine u razdoblju od 2015. do 2019., dok su detaljniji podaci dobiveni izravno iz baza podataka HALMED-a. Osim njih, preuzeti su i podaci o prijavama sumnji i povlačenjima lijekova odobrenih centraliziranim postupkom iz Godišnjih izvješća Europske agencije za lijekove u razdoblju od 2015. do 2019. kako bi se usporedili s podacima za hrvatsko tržište.

### **3.2. Metode i postupci**

U istraživanje su uključene sve prijave sumnji na neispravnost u kakvoći podnesene HALMED-u, uključujući i prijave sumnji na neispravnost u kakvoći lijekova koje Agencija zaprima putem mreže žurnog uzbunjivanja, a koji se ne nalaze na hrvatskom tržištu. Validne prijave sumnje na neispravnost u kakvoći lijeka označavaju prijave koje se odnose na lijek/seriju lijeka koji se nalazi na hrvatskom tržištu. Podaci o povučenim lijekovima označavaju broj postupaka povlačenja, a ne nužno broj lijekova ili serija lijekova koji se povlače pa jedan postupak povlačenja može uključivati više lijekova ili serija lijekova. Osim toga, ti podaci uključuju i podatke o lijekovima koji su povučeni iz regulatornih razloga (ukinuto odobrenje za stavljanje lijeka u promet) i razloga koji nisu strogo vezani uz neispravnost u kakvoći. Među povučenim lijekovima nalaze se i lijekovi povučeni zbog onečišćenja N-nitrozodimetilaminom (sartani, ranitidin) za koje je upitno kojoj klasi neispravnosti pripadaju te može li se to nazvati neispravnost u kakvoći jer se u trenutku povlačenja onečišćenje N-nitrozodimetilaminom nije nalazilo u njihovim zahtjevima kakvoće.

Iz podataka o prijavama sumnji na neispravnost u kakvoći lijekova analizirani su sljedeći podaci: godina prijave neispravnosti u kakvoći, ukupan broj prijava neispravnosti, broj validnih prijava neispravnosti, prijavitelj neispravnosti (mreža žurnog uzbunjivanja, nositelj odobrenja, veleprodaja, proizvođač, HALMED, zdravstveni radnik i pacijent te ostalo), klasa neispravnosti (I, II ili III) te broj povlačenja. Iz podataka o povlačenjima lijekova s tržišta analizirani su sljedeći podaci: godina povlačenja, broj postupaka povlačenja.

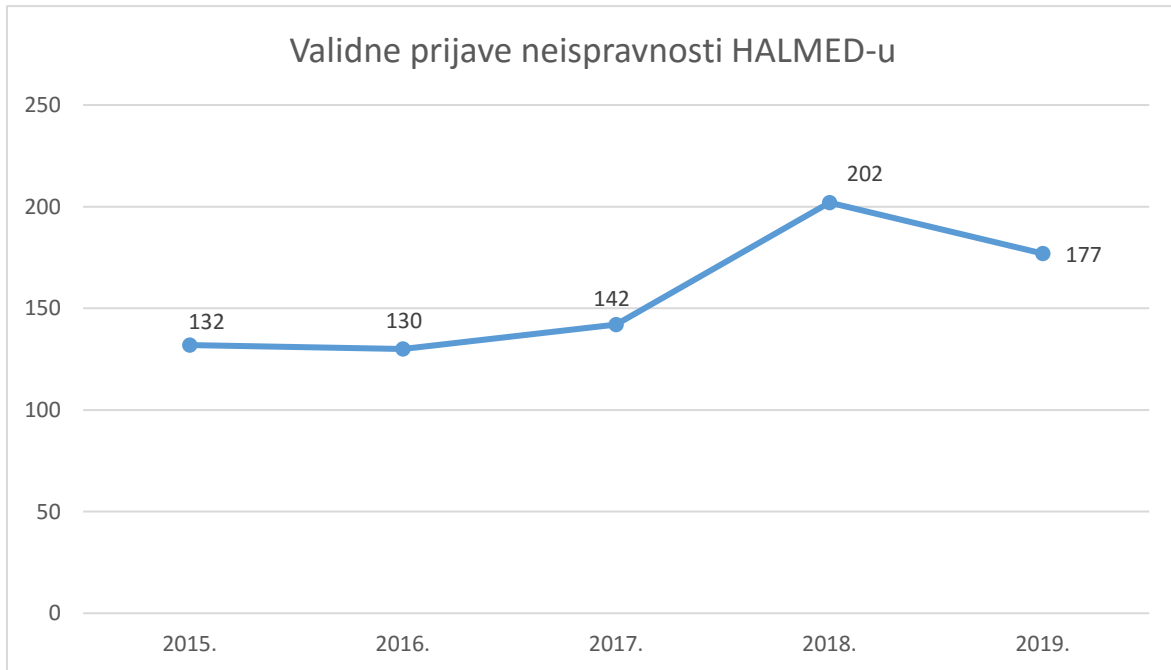
Od podataka o lijekovima odobrenim centraliziranim postupkom analizirani su sljedeći podaci: godina prijave, godina povlačenja, broj prijavljenih sumnji na neispravnost i broj povučenih lijekova, klasa neispravnosti povučenih lijekova (I, II ili III). Također, prikupljeni su podaci o izvanrednim i provjerama kakvoće iz prometa OMCL-a, negativnim nalazima kakvoće lijeka u OMCL-u nakon provjere iz prometa i izvanredne provjere te podaci o povlačenjima nakon analize kakvoće lijeka u OMCL-u.

### **3.3. Statistička obrada**

Dobiveni podaci tablično su prikazani u programu Microsoft Office Excel 2013. Obrada podataka izvodila se u programu Microsoft Excel i pomoću MedCalc softvera (MedCalc Software, Ostend, Belgija). Korištena je deskriptivna statistika i hi-kvadrat test. Razina statističke značajnosti postavljena je na  $p \leq 0,05$ .

## **4. REZULTATI**

U promatranom vremenskom razdoblju od 1. siječnja 2015. do 31. prosinca 2019. Agencija je zaprimila 1540 prijava neispravnosti u kakvoći od kojih su 783 označene validnima. 2015. godine zaprimljeno je 132, 2016.g. 130, 2017.g. 142, 2018.g. 202, a 2019.g. 177 validnih prijava neispravnosti u kakvoći (Slika 2.).



**Slika 2.** Prikaz broja validnih prijava (odnose se na lijekove koji se nalaze na tržištu RH) po godinama.

Podaci su prikazani u obliku brojeva

Tablica 2. prikazuje validne prijave po godinama prijave i prijaviteljima (HALMED, mreža žurnog uzbunjivanja, nositelj odobrenja, proizvođač, veleprodaja, zdravstveni radnici i pacijenti i ostalo). Tablica 3. prikazuje broj postupaka povlačenja lijeka s hrvatskog tržišta u promatranom razdoblju od 2015. do 2019. po godinama povlačenja u odnosu na validne prijave neispravnosti.

Najveći broj prijava neispravnosti u kakvoći zaprimljen je 2018. godine (202 prijave) kada je proveden i najveći broj postupaka povlačenja u promatranom razdoblju (31 postupak povlačenja).



**Tablica 2.** Validne prijave neispravnosti po prijaviteljima i godinama prijave neispravnosti.

<b>Prijavitelj</b>	<b>2015.</b> <b>(N=132)</b>	<b>2016.</b> <b>(N=130)</b>	<b>2017.</b> <b>(N=142)</b>	<b>2018.</b> <b>(N=202)</b>	<b>2019.</b> <b>(N=177)</b>
<b>HALMED</b>	13 (9,8)	8 (6,2)	7 (4,9)	9 (4,5)	4 (2,3)
<b>Mreža žurnog uzbunjivanja</b>	21 (15,9)	21 (16,2)	12 (8,5)	13 (6,4)	6 (3,4)
<b>Nositelj odobrenja</b>	57 (43,2)	73 (56,1)	99 (69,7)	153 (75,7)	146 (82,5)
<b>Proizvođač</b>	1 (0,8)	3 (2,3)	5 (3,5)	4 (2,0)	1 (0,6)
<b>Veleprodaja</b>	1 (0,8)	5 (3,8)	2 (1,4)	5 (2,5)	2 (1,1)
<b>Zdravstveni radnici i pacijenti</b>	30 (22,7)	13 (10,0)	17 (12,0)	17 (8,4)	16 (9,0)
<b>Ostalo</b>	9 (6,8)	7 (5,4)	0	1 (0,5)	2 (1,1)

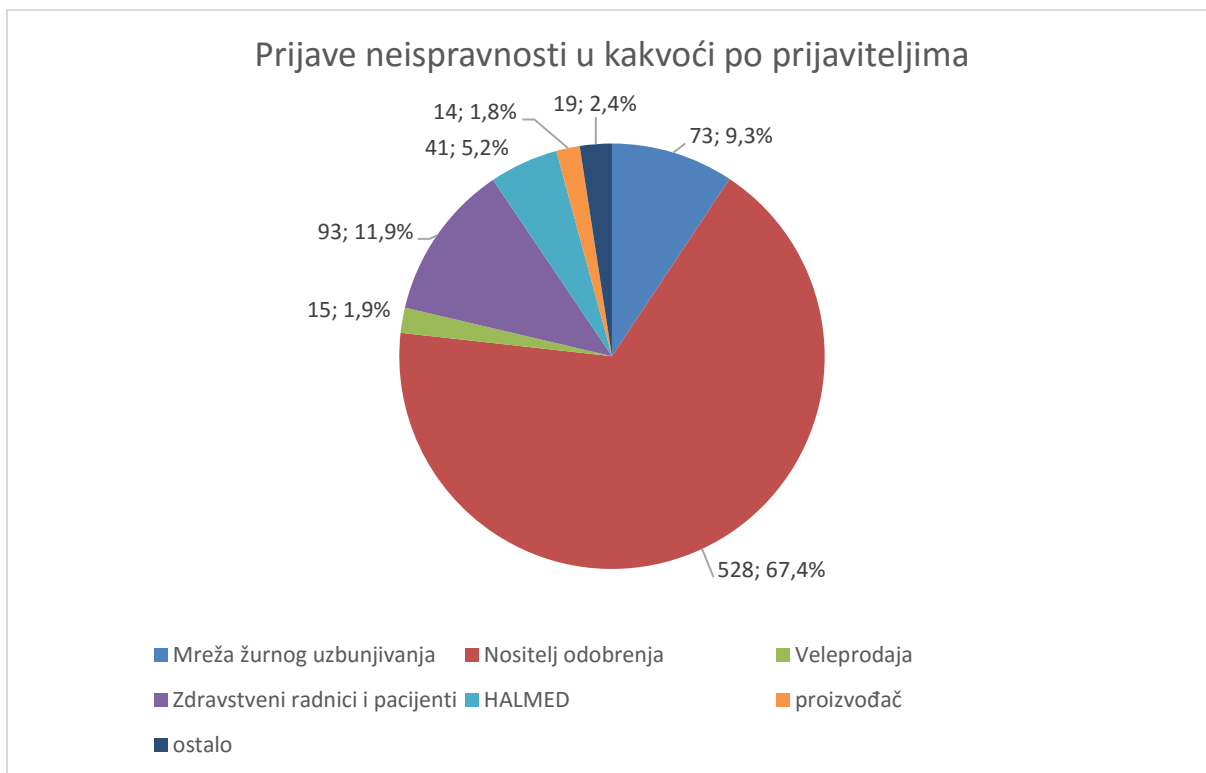
Podaci su prikazani u obliku brojeva (% zastupljenosti validnih prijava pojedine vrste prijavitelja u odnosu na ukupan broj validnih prijava te godine)

**Tablica 3.** Postupci povlačenja lijekova s tržišta i validne prijave neispravnosti po godinama.

	<b>2015.</b>	<b>2016.</b>	<b>2017.</b>	<b>2018.</b>	<b>2019.</b>
<b>Broj postupaka povlačenja</b>	9 (6,8)	13 (10,0)	18 (12,7)	31 (15,3)	27 (15,3)
<b>Ukupno validnih prijava</b>	132	130	142	202	177

Podaci su prikazani u obliku brojeva (% broja postupaka povlačenja u odnosu na ukupan broj validnih prijava te godine)

Slika 3. prikazuje ukupan broj prijava neispravnosti u kakvoći po prijaviteljima u promatranom razdoblju od 2015. do 2019. godine. Nositelj odobrenja neispravnost u kakvoći prijavio je 528 puta (67,4 %), zdravstveni radnici i pacijenti 93 puta (11,9 %), putem mreže žurnog uzbunjivanja zaprimljene su 73 prijave neispravnosti u kakvoći lijekova na hrvatskom tržištu (9,3 %), sam HALMED prijavio je 41 neispravnost u kakvoći (5,2 %), veleprodaje 15 (1,9 %), proizvođači 14 (1,8 %), a iz ostalih izvora zaprimljeno je 19 prijava neispravnosti u kakvoći (2,4 %).



**Slika 3.** Prikaz broja i udjela prijava neispravnosti u kakvoći na hrvatskom tržištu po prijaviteljima za razdoblje od 1.1.2015. do 31.12.2019.

Podaci su prikazani u obliku brojeva (% zastupljenosti validnih prijava pojedine vrste prijavitelja u odnosu na ukupan broj validnih prijava u promatranom razdoblju)

U Tablici 4. prikazane su prijave neispravnosti u kakvoći prema klasama neispravnosti koje su im dodijelili prijavitelji prilikom ispunjavanja Obrasca za prijavu neispravnosti u kakvoći i po godinama u promatranom razdoblju. 2015. godine 16,7 % prijava pripadalo je klasi neispravnosti I, 34,8 % klasi neispravnosti II, 40,9 % klasi neispravnosti III, a 7,6 % prijava nije klasificirano. 2016. godine u klasu neispravnosti I svrstano je 5,4 % prijava, klasu neispravnosti II 46,2 %, klasu neispravnosti III 43,8%, a 4,6 % prijava nije svrstano ni u jednu klasu neispravnosti. U 2017. godini 4,9 % prijava pripadalo je klasi neispravnosti I, 34,5 % klasi neispravnosti II, a 60,6 % klasi neispravnosti III. 2018. godine 3,5 % zaprimljenih validnih prijava neispravnosti pripadalo je klasi neispravnosti I, 17,8% klasi neispravnosti II, a 77,7 % klasi neispravnosti III, dok 1,0 % prijava nije pripisano nijednoj klasi neispravnosti. 2019. godine udio neispravnosti klase I u zaprimljenim prijavama još je manji i pripada mu 1,7 % prijava, klasi neispravnosti II pripada 20,9 % prijava, a u klasu neispravnosti III prijavitelji su svrstali 77,4 % prijava.

**Tablica 4.** Prijave neispravnosti u kakvoći prema klasama neispravnosti kojima ih je ocijenio prijavitelj tijekom ispunjavanja Obrasca za prijavu neispravnosti u kakvoći u promatranom razdoblju od 1.1.2015. do 31.12.2019. za svaku godinu pojedinačno.

	<b>2015.</b>	<b>2016.</b>	<b>2017.</b>	<b>2018.</b>	<b>2019.</b>
<b>Klasa neispravnosti I</b>	22 (16,7)	7 (5,4)	7 (4,9)	7 (3,5)	3 (1,7)
<b>Klasa neispravnosti II</b>	46 (34,8)	60 (46,2)	49 (34,5)	36 (17,8)	37 (20,9)
<b>Klasa neispravnosti III</b>	54 (40,9)	57 (43,8)	86 (60,6)	157 (77,7)	137 (77,4)
<b>n/p</b>	10 (7,6)	6 (4,6)	0	2 (1,0)	0

Podaci su prikazani u obliku brojeva (% zastupljenosti validnih prijava po klasama neispravnosti u odnosu na ukupan broj validnih prijava po godinama)

n/p nije primjenjivo

Slika 4. grafički prikazuje klase neispravnosti kojima su prijavitelji ocijenili neispravnost u kakvoći u Obrascu za prijavu neispravnosti u kakvoći za lijekove koji se nalaze na hrvatskom tržištu u razdoblju od 2015. do 2019. za svih 5 godina istovremeno. Prijavitelji su najmanje prijavljivali neispravnost u kakvoći klase I koja je prisutna u 46 prijava (5,9 %) u razdoblju od 2015. do 2019. Neispravnost klase II prijavljena je 228 puta (29,1 %), a klase III 491 put (62,7 %) u razdoblju od 1.1.2015. do 31.12.2019. za lijekove na hrvatskom tržištu. U tablici se nalaze i prijave za koje prijavitelj nije odredio klasu neispravnosti, a one obuhvaćaju 2,3 % prijava.



**Slika 4.** Grafički prikaz klasa neispravnosti u kakvoći kojima su prijavitelji ocijenili neispravnost u kakvoći u Obrascu za prijavu neispravnosti u kakvoći.

Podaci su prikazani u obliku brojeva (% zastupljenosti validnih prijava po klasama neispravnosti u odnosu na ukupan broj validnih prijava u promatranom razdoblju)

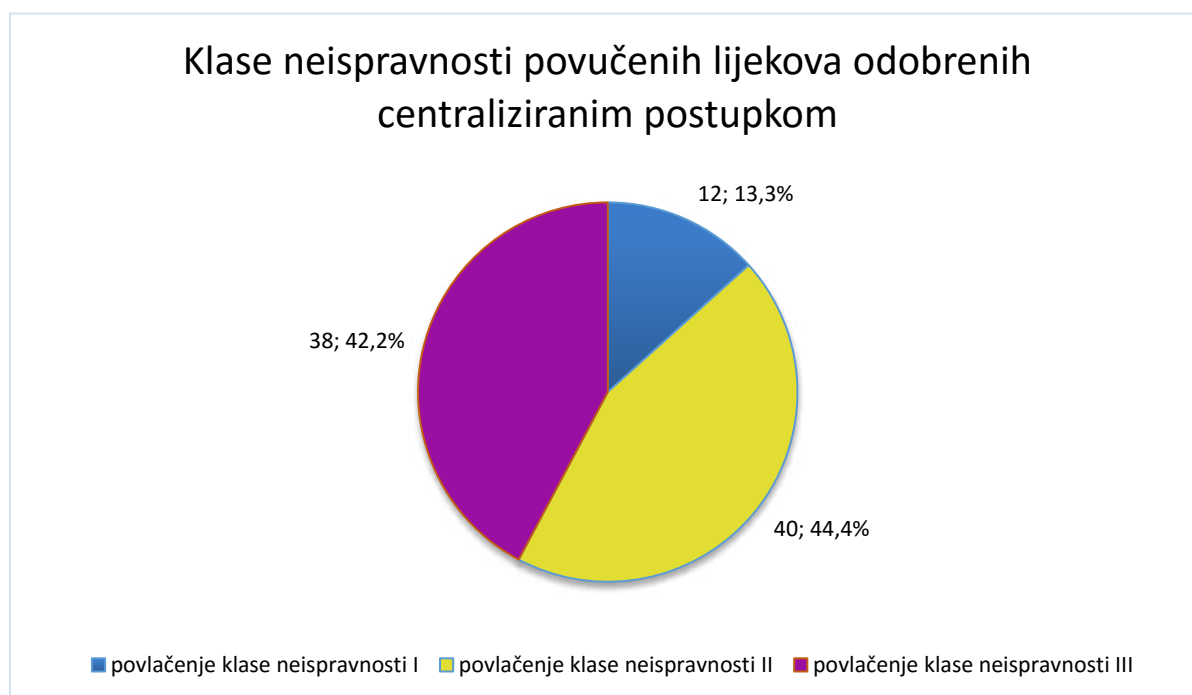
U Tablici 5. prikazane su prijave neispravnosti u kakvoći lijekova odobrenih centraliziranim postupkom u razdoblju od 1.1.2015. do 31.12.2019., a koje su prijavljene Europskoj agenciji za lijekove. Za 2017., 2018. i 2019. navedeno je i za koliko je prijava neispravnost potvrđena. Osim toga, u tablici se nalaze i podaci o klasama neispravnosti (I, II, III) lijekova koji su povučeni s tržišta zbog otkrivenih neispravnosti u kakvoći. 2015. godine prijavljene su 164 neispravnosti u kakvoći, a provedeno je 15 postupaka povlačenja (9,1 %). 2016. godine bilo je 16 postupaka povlačenja lijekova odobrenih centraliziranim postupkom od ukupno 181 prijave (8,8 %). 2017. zaprimljena je 161 prijava neispravnosti od čega je za 140 slučajeva (87,0 %) neispravnost potvrđena, a provedeno je 17 povlačenja (10,6 %). U 2018. godini od 147 prijave neispravnosti provedeno je 27 povlačenja (18,4 %), a za 123 prijave (83,7 %) neispravnost je potvrđena. 2019. godine prijavljeno je 175 neispravnosti u kakvoći od kojih je za 134 prijave neispravnost potvrđena (76,6 %), a provedeno je 15 povlačenja (8,6 %).

**Tablica 5.** Prijave neispravnosti, potvrđene prijave neispravnosti i povlačenja lijekova odobrenih centraliziranim postupkom raspodijeljena u klase neispravnosti (I, II, III) u sklopu Europske agencije za lijekove u razdoblju od 2015. do 2019.

	2015.	2016.	2017.	2018.	2019.
<b>Prijava neispravnosti</b>	164	181	161	147	175
<b>Potvrđena neispravnost</b>			140 (87,0)	123 (83,7)	134 (76,6)
<b>Povlačenje klase neispravnosti I</b>	1	3	2	3	3
<b>Povlačenje klase neispravnosti II</b>	3	9	8	17	3
<b>Povlačenje klase neispravnosti III</b>	11	4	7	7	9

Podaci su prikazani u obliku brojeva (% zastupljenosti potvrđenih neispravnosti u odnosu na ukupan broj prijave neispravnosti po godinama)

Na Slici 5. prikazani su lijekovi odobreni centraliziranim postupkom povučeni zbog neispravnosti u kakvoći u razdoblju od 2015. do 2019. godine prema klasama neispravnosti u koje su svrstani. U klasu neispravnosti I svrstano je 12 povučenih lijekova (13,3 %), u klasu neispravnosti II svrstano je 40 povučenih lijekova (44,4 %), dok klasi neispravnosti III pripada 38 povučenih lijekova (42,2 %).



**Slika 5.** Prikaz povučenih lijekova koji su odobreni centraliziranim postupkom prema klasama neispravnosti kojima pripadaju (I, II, III) u razdoblju od 1.1.2015. do 31.12.2019.

Podaci su prikazani u obliku brojeva (% zastupljenosti klase neispravnosti povučenih lijekova odobrenih centraliziranim postupkom u odnosu na ukupan broj povučenih lijekova u promatranom razdoblju)

U Tablici 6. prikazane su provjere kakvoće iz prometa i izvanredne provjere kakvoće provedene u Službenom odjelu za provjeru kakvoće (OMCL) u razdoblju od 2015. do 2019. godine. Prikazan je i broj negativnih nalaza navedenih provjera te broj povlačenja uslijed negativnih nalaza. 2015. provedena je 421 provjera od kojih je 10 nalaza bilo negativno, a povučen je jedan lijek. 2016. godine od 480 provjera kakvoće dobiveno je 9 negativnih nalaza, a povučena su 4 lijeka. U 2017. provedena je 451 provjera kakvoće, dobiveno 6 negativnih nalaza, a povučena 2 lijeka. 2018. godine OMCL proveo je 399 provjera kakvoće, dobio 3 negativna nalaza, a povučena su 2 lijeka. 2019. godine provedeno je 288 provjera kakvoće, dobiveno 5 negativnih nalaza koji su svi rezultirali povlačenjem lijeka iz prometa.

**Tablica 6.** Provjere iz prometa i izvanredne provjere provedene u Službenom odjelu za provjeru kakvoće lijekova (OMCL), negativni nalazi provjera i povlačenja povodom negativnih nalaza u razdoblju od 2015. do 2019.

	2015.	2016.	2017.	2018.	2019.
<b>Provjere iz prometa i izvanredne provjere u OMCL-u</b>	421	480	451	399	288
<b>Negativni nalazi OMCL-a</b>	10	9	6	3	5
<b>Povlačenje nakon provjere OMCL-a</b>	1	4	2	2	5

Podaci su prikazani u obliku brojeva.

Proveden je hi-kvadrat test koji je usporedio broj postupaka povlačenja lijekova s hrvatskog tržišta preko HALMED-a i prijava neispravnosti u kakvoći podnesenih HALMED-u s brojem povlačenja lijekova odobrenih centraliziranim postupkom s europskog tržišta putem EMA-e i prijava neispravnosti u kakvoći lijekova odobrenih centraliziranim postupkom koje je zaprimila EMA za svaku godinu u razdoblju od 2015. do 2019. Rezultat hi-kvadrat testa za svaku godinu u promatranom razdoblju imao je P vrijednost veću od 0,05 (Tablica 7.).

**Tablica 7.** Odnos povlačenja lijeka s hrvatskog tržišta preko HALMED-a i povlačenja lijeka odobrenog centraliziranim postupkom s europskog tržišta preko Europske agencije za lijekove.

	<b>2015.</b>	<b>2016.</b>	<b>2017.</b>	<b>2018.</b>	<b>2019.</b>
<b>Prijave HALMED-u</b>	132	130	142	202	177
<b>Povlačenje preko HALMED-a</b>	9 (6,8)	13 (10,0)	18 (12,7)	31 (15,3)	27 (15,3)
<b>Prijave EMA-i</b>	164	181	161	147	175
<b>Povlačenje preko EMA-e</b>	15 (9,1)	16 (8,8)	17 (10,6)	27 (18,4)	15 (8,6)
<b><i>P</i> *</b>	0,4711	0,7198	0,5693	0,4429	0,0532

Podaci su prikazani u obliku brojeva (%)

\* hi-kvadrat test

## **5. RASPRAVA**



U razdoblju od 1.1.2015. do 31.12.2019. Agenciji je prijavljeno 1540 neispravnosti u kakvoći od kojih je nakon inicijalne obrade njih 783 označeno validnima.

Iz Slike 1. vidljivo je kako je broj prijava neispravnosti u kakvoći u porastu. Retrospektivni pregledi neispravnih lijekova provedeni u Ujedinjenom Kraljevstvu, Portugalu i Kanadi pokazuju isto (43-45). U istraživanju Almuzianija i suradnika promatrane su se obavijesti o neispravnim i krivotvorenim lijekovima i povlačenjima lijekova u Ujedinjenom Kraljevstvu u razdoblju od 2001. do 2011. Ovo je prvo istraživanje koje je proučavalo problem neispravnih i krivotvorenih lijekova u zemlji s visokim bruto nacionalnim prihodom. Tijekom promatranog razdoblja otkriveno je 280 lijekova neodgovarajuće kakvoće od kojih su povučena 222 lijeka. Istraživanje navodi kako se broj prijava povećavao s najvećim brojem prijava 2010./2011. kada je zaprimljeno 830 prijava neispravnosti u kakvoći. U razdoblju od 2001. do 2011. došlo je i do deseterostrukog povećanja broja potvrđenih neispravnih lijekova, od 5 lijekova 2001. do 50 neispravnih lijekova 2011. godine. Na kraju rada zaključeno je kako nije sigurno je li uzrok povećanja broja prijava i neispravnosti poboljšana detekcija neispravnosti ili povećan broj neispravnih lijekova (43).

Isti autori proveli su istraživanje i za Kanadu u razdoblju od 2005. do 2013. godine. Incidencija neispravnih lijekova za koje je izdana obavijest u porastu je od 2008. godine kada je objavljena 51 obavijest do 2013. kada su objavljene 143 obavijesti o neispravnosti. U promatranom razdoblju za 649 lijekova potvrđena je neispravnost u kakvoći od kojih ih je 89 hitno povučeno s tržišta. S tržišta je povučeno još 536 lijekova, a za 24 lijeka izdana je obavijest o oprezu pri korištenju. Povećanje broja otkrivenih neispravnosti u ovom istraživanju potencijalno se pripisuje poboljšanju regulative i politike otkrivanja neispravnosti, odnosno moderniziranju politike o DPP inspekciji 2008. godine (44).

Slično istraživanje kao i Almuziani i suradnici proveli su i Machado i suradnici u Portugalu za razdoblje od 2000. do 2015. godine za povučene lijekove u navedenom razdoblju. U razdoblju od 2005. do 2015. u Portugalu broj povlačenja ostao je relativno konstantan (n=30, medijan), iako je broj upozorenja na kakvoću lijekova u porastu. Ni ovo istraživanje ne navodi točan razlog konstantnog broja povlačenja, nego samo potencijalne kao što su izostanak detekcije ili pak poboljšanje izvedbe u industriji (45).

Kao ni kod navedenih retrospektivnih pregleda, tako se ni kod lijekova na hrvatskom tržištu ne zna razlog povećanja broja prijava. Potencijalni razlozi su pad kvalitete u proizvodnji

ili povećana svijest nositelja odobrenja o važnosti pridržavanja smjernica Dobre proizvođačke prakse zbog koje češće dolazi do otkrivanja neispravnosti u kakvoći.

Nagli porast broja prijava i povlačenja 2018. i 2019. godine objašnjava se otkrićem onečišćenja sartana potencijalnim kancerogenima N-nitrozaminima sredinom 2018. do kojeg je došlo zbog promjene proizvodnog postupka u mjestu proizvodnje djelatne tvari (46). Nakon toga isto onečišćenje pronađeno je u metforminu i ranitidinu zbog čega su 2019. preventivno povučeni svi lijekovi koji sadrže ranitidin (47). Povlačenje lijekova onečišćenih nitrozaminima može navesti do zaključka da je došlo do pada kakvoće u proizvodnji, a u drugu ruku preventivnim povlačenjem lijekova govori se u korist teze o odgovornom ponašanju nositelja odobrenja i HALMED-a koji osiguravaju da se na tržištu nalaze isključivo sigurni i kvalitetni lijekovi. Iako je razvidno da se broj prijava od strane nositelja odobrenja povećao tokom godina, navedene se teze odnosno zaključci ne mogu ni potvrditi ni oboriti ni u ovoj analizi, te se predlaže provesti istraživanje koje će obuhvatiti duže vremensko razdoblje uz sustavniji i detaljniji pristup.

Neispravni lijekovi mogu, osim negativnog utjecaja na zdravlje, dovesti do velikih ekonomskih gubitaka, kako pacijenata, tako i nositelja odobrenja i država (48). Nositelj odobrenja dužan je Agenciji prijaviti svaku otkrivenu neispravnost u kakvoći (39), a iz rezultata istraživanja (Tablica 2. i Slika 2.) može se iščitati kako su prijave neispravnosti u kakvoći najčešće zaprimljene upravo od nositelja odobrenja za stavljanje u promet lijeka (67,4 %) i da se broj prijava koje pristižu od nositelja odobrenja postepeno povećava.

Prijavu neispravnosti u kakvoći lijeka Agencija može zaprimiti i od svojih djelatnika koji su u svome radu uočili neispravnost. Tako neispravnost, osim OMCL-a koji neispravnost prijavljuje u slučaju dobivanja rezultata izvan granica zahtjeva ili neusklađenosti opremanja i označivanja tijekom provjere kakvoće lijeka, mogu prijaviti i djelatnici koji su neispravnost uočili za vrijeme inspekcije dobre proizvođačke prakse ili farmakovigilancije, kada prijava nuspojave sadrži i prijavu neispravnosti ili ako se u kratkom vremenskom roku i/ili s istog mjesta zaprimi više prijava nuspojave kojima uzrok može biti neispravnost u kakvoći (42). Udio validnih prijava neispravnosti u kakvoći koji je Agencija zaprimila od svojih djelatnika je u padu, od 9,8% 2015.g. do 2,3% 2019. godine.

Osim nositelja odobrenja i regulatornih tijela, važnu ulogu u osiguranju korištenja kvalitetnih lijekova imaju i zdravstveni radnici i pacijenti (48). Tome u prilog govore i razni slučajevi kada je do povlačenja došlo zbog intervencije zdravstvenog radnika koji je pravodobno prijavio neispravnost u kakvoći (49).

Povećanje broja prijava od strane nositelja odobrenja i smanjenje broja prijava zdravstvenih radnika i pacijenata te prijava od djelatnika Agencije, tj. neotkrivanje neispravnosti u kakvoći lijekova provjerama kakvoće lijekova iz prometa i izvanrednim provjerama kakvoće Agencije te pregledom lijekova prije njihovog izdavanja ili primjene, ukazuju na to da su nositelji odobrenja postali svjesniji obveze pridržavanja pravila DPP-a i prijavljivanja neispravnosti u kakvoći kako bi se kakvoća lijekova održala na zahtijevanoj razini koja je određena u odobrenju za stavljanje lijeka u promet i kako bi na tržištu bili isključivo sigurni i kvalitetni lijekovi proizvedeni u skladu s Europskom Farmakopejom, Pravilima DPP-a, Zakonom o lijekovima i Pravilnikom o provjeri kakvoće lijeka.

Preko mreže žurnog uzbunjivanja izmjenjuju se važne informacije o povlačenjima lijekova zbog neispravnosti u kakvoći i krivotvorenja, a koji mogu biti opasni po život ili rezultirati bolešću ili neadekvatnim liječenjem (50). Prijave zaprimljene putem mreže žurnog uzbunjivanja također su u padu u promatranom razdoblju. Budući da se putem mreže žurnog uzbunjivanja prijavljuju isključivo neispravnosti klase I i II, taj podatak potencijalno ukazuje na manji broj neispravnosti u kakvoći klase I i klase II što bi značilo da se neispravnosti u kakvoći opasne po zdravlje sve rjeđe pojavljuju.

Broj prijava zaprimljen od ostalih prijavitelja (proizvođač, veleprodaje i ostali izvori) varira iz godine u godinu, ali podatak o postojanju njihovih prijava svakako govori kako su ključan faktor u očuvanju kakvoće lijekova na tržištu.

Iz većeg broja negativnih nalaza provjere kakvoće lijekova koje je proveo OMCL od broja lijekova povučenih nakon dobivanja negativnog nalaza (Tablica 5.) jasno je da svaka neispravnost u kakvoći neće rezultirati povlačenjem lijeka s tržišta, već može rezultirati i drugim mjerama osiguranja kakvoće. Te mjere uključuju ograničenje primjene lijeka, slanje obavijesti zdravstvenim radnicima, istraga nositelja odobrenja/proizvođača i implementacija korektivnih i preventivnih mjera, istraga mjesta proizvodnje i/ili arhiviranje dobivenih podataka (40).

Udio povlačenja lijeka s tržišta u odnosu na broj prijava s godinama raste (Tablica 3.) uzrok čega može biti i veća dostupnost alternativne terapije i želja da se pacijentima dostave isključivo kvalitetni lijekovi, ali i veća opasnost navedenog lijeka za zdravlje ljudi koja indicira obvezno povlačenje. Pretpostavlja se da će se zbog mehanizama osiguranja kakvoće, dobre proizvođačke prakse, dobre prakse u prometu lijekovima na veliko i provjera kakvoće lijekova koji su ključni u osiguranju puštanja u promet samo kvalitetnih lijekova, na tržištu najrjeđe pojaviti lijekovi klase neispravnosti I.

Neispravnost klase I potencijalno je opasna po život ili može imati ozbiljne posljedice na zdravlje (39). Promatrajući klase neispravnosti prijava za hrvatsko tržište može se uočiti kako je najmanji udio neispravnosti klase I (5,9 %) koji s godinama opada, a iz povlačenja lijekova odobrenih centraliziranim postupkom s europskog tržišta vidljivo je isto (13,3 %). Očekuje se da će se na tržištu češće pojavljivati neispravnosti klase II i klase III, a s tržišta povlačiti češće lijekovi klase neispravnosti II, nego III, zato što neispravnosti klase III nisu opasne po zdravlje i najčešće ne iziskuju povlačenje lijeka s tržišta, nego druge mjere osiguranja kakvoće.

U navedenom razdoblju Agenciji su najviše prijavljivane neispravnosti klase III čiji je broj rastao od 54 prijave 2015. godine do preko 130 prijave 2018. i 2019. godine. Razlog porasta broja prijave klase neispravnosti III može biti u češćem pojavljivanju te klase neispravnosti, ali i u povećanoj svijesti o potrebi prijavljivanja i ovih neispravnosti jer, iako ne dovode u opasnost zdravlje pacijenata, njihovo prijavljivanje pridonosi osjećaju sigurnosti da se kakvoća pravilno i temeljito provjerava i nakon puštanja lijeka na tržište. Ova informacija također ide u prilog tezi da su nositelji odobrenja svjesniji važnosti prijavljivanja svih neispravnosti u kakvoći.

Kako bi se smanjila pojavnost lijekova niske kakvoće, važno je imati dobro razvijeno nacionalno regulatorno tijelo koje će detektirati neispravnosti u kakvoći (48). Kao što je već utvrđeno, OMCL ima ključnu ulogu u poticanju održavanja kakvoće lijekova na visokoj razini (4). Provjerama kakvoće lijekova iz prometa osigurava da nositelji odobrenja vode računa o kakvoći lijekova te je i sami provjeravaju. Pohvalno je što je sve manji broj negativnih nalaza provjere kakvoće OMCL-a, iako treba uzeti u obzir i činjenicu da je 2018. i 2019. proveden i manji broj provjera kakvoće pa to može biti razlog manjeg broja negativnih nalaza.

Kao država članica Europske Unije, očekivano je da se neispravnosti u kakvoći lijekova u Hrvatskoj ne javljaju češće nego u drugim državama članicama. Budući da ne postoji slično istraživanje za neku od država članica u promatranom razdoblju, podaci su uspoređeni s podacima iz Izvješća Europske agencije za lijekove.

Uz pomoć hi-kvadrat testa uspoređen je broj postupaka povlačenja lijekova s hrvatskog tržišta koji su provedeni uz pomoć HALMED-a i validnih prijave neispravnosti u kakvoći lijekova prijavljenih HALMED-u s povlačenjima lijekova odobrenih centraliziranim postupkom s europskog tržišta i prijava neispravnosti u kakvoći lijekova odobrenih centraliziranim postupkom EMA-i te je utvrđeno kako nema statistički značajne razlike među uspoređenim parametrima ( $P > 0,05$ ). Iz navedenog se da zaključiti kako se lijekovi na hrvatskom tržištu ne razlikuju od lijekova odobrenih centraliziranim postupkom na europskom

tržištu po pitanju kakvoće. Međutim, ovaj test nije uzeo u obzir broj povučenih serija lijekova ni broj lijekova i serija lijekova koji se nalaze na tržištu. Da bi se stekla neka ideja o broju lijekova na tržištu, za vrijeme izrade ovog rada odobrenje za stavljanje lijeka na hrvatsko tržište imalo je 1250 lijekova odobrenih centraliziranim postupkom i 4058 lijekova odobrenih ostalim postupcima davanja odobrenja za stavljanje lijeka na tržište.

Vrijednost ovog istraživanja je što dosad nije provedena nijedan pregled neispravnosti u kakvoći za lijekove na hrvatskom tržištu, a jedno od ograničenja ovog istraživanja nedostatak je detaljnijih informacija o prijavama neispravnosti u kakvoći kao što su podaci je li neispravnost potvrđena, te informacija o povučenim lijekovima kao što su vrsta neispravnosti u kakvoći, broj povučenih serija lijekova, klase neispravnosti povučenih lijekova, formulacije povučenih lijekova te vrijeme koje je proteklo od stavljanja serije lijeka na tržište do otkrivanja neispravnosti u kakvoći koje bi pomogle pri usporedbi rezultata s drugim državama članicama i pri donošenju određenih zaključaka o uzroku povećanja prijave neispravnosti te je li došlo do pada kakvoće lijekova ili je nositelj odobrenja postao svjesniji svoje uloge pružanja visokokvalitetnih lijekova svim pacijentima.

## **6. ZAKLJUČAK**

1. Učestalost prijava neispravnosti u kakvoći lijekova u Republici Hrvatskoj je u porastu.
2. U Hrvatskoj se najčešće prijavljuju neispravnosti u kakvoći klase III.
3. Neispravnost u kakvoći u Republici Hrvatskoj najčešće prijavljuje nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet.
4. Lijekovi odobreni centraliziranim postupkom koji se povlače s tržišta najrjeđe pripadaju klasi neispravnosti I.
5. Povlačenje lijekova s hrvatskog tržišta zbog neispravnosti u kakvoći nije češće od povlačenja lijekova s europskog tržišta odobrenih centraliziranim postupkom.
6. Potrebno je još istraživanja kako bi se utvrdila veličina problema neispravnosti u kakvoći te se ispitaio razlog povećanja prijava neispravnosti i povlačenja lijekova s tržišta.

## **7. LITERATURA**



1. Svijet kvalitete. Kvaliteta. [Internet] [Pristupljeno 20.1.2021.] Dostupno na: <https://www.svijet-kvalitete.com/index.php/kvaliteta>.
2. Hrvatska enciklopedija, mrežno izdanje. Leksikografski zavod Miroslav Krleža, 2020. [Internet] [Pristupljeno 16. 1. 2021.] Dostupno na: <http://www.enciklopedija.hr/Natuknica.aspx?ID=29837>.
3. Hrvatski sabor. Zakon o lijekovima. Narodne novine br. 76/13. [Internet] [Pristupljeno 3.3.2021]. Dostupno na: [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013\\_06\\_76\\_1522.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_06_76_1522.html)
4. Ministarstvo zdravlja. Pravilnik o provjeri kakvoće lijeka. NN 60/2014. 1118. [Internet] [Pristupljeno 14.3.2021.] Dostupno na: [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2014\\_05\\_60\\_1118.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2014_05_60_1118.html)
5. World Health Organization. Quality assurance of pharmaceuticals : a compendium of guidelines and related materials. Vol. 2, Good manufacturing practices and inspection, 2nd ed. World Health Organization. 2007. Dostupno na: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43532>
6. Europska komisija. Direktiva Komisije 2003/94/EZ. [Internet] [Pristupljeno 21.1.2021.] Dostupno na: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/HR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32003L0094&from=HR>
7. Anastasia Petropoulou. Quality assurance/Pharmaceutical quality systems in manufacturing medicinal products. European pharmaceutical review.2018. [Internet] [Pristupljeno 31.1.2021.] Dostupno na: <https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/article/78981/quality-assurance-quality-systems-making-medicinal-products/>
8. WHO. Svjetska zdravstvena organizacija. [Internet] [Pristupljeno 19.1.2021.] Dostupno na: [https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/about/en/](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/about/en/)
9. EMA. Europski regulatorni sustav za lijekove - Dosljedan pristup reguliranju lijekova u Europskoj uniji. 2016. [Internet] [Pristupljeno 10.3.2021.] Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/european-regulatory-system-medicines-european-medicines-agency-consistent-approach-medicines\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/european-regulatory-system-medicines-european-medicines-agency-consistent-approach-medicines_hr.pdf)
10. ICH. ICH smjernice. [Internet] [Pristupljeno 10.3.2021.] Dostupno na: <https://www.ich.org/page/ich-guidelines>
11. ICH. ICH smjernice za kakvoću. [Internet] [Pristupljeno 10.3.2021.] Dostupno na: <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>

12. EMA. ICH guideline Q10 on pharmaceutical quality system. 2015. [Internet] [Pristupljeno 11.3.2021.] Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human_en.pdf)
13. Svijet kvalitete. Norme. [Internet] [Pristupljeno 20.1.2021.] Dostupno na: <https://www.svijet-kvalitete.com/index.php/norme>
14. Svijet kvalitete. ISO norme za sustav upravljanja kvalitetom. [Internet] [Pristupljeno 19.1.2021.] Dostupno na: <https://www.svijet-kvalitete.com/index.php/upravljanje-kvalitetom/473-iso-norme-za-sustav-upravljanja-kvalitetom>,
15. ISO. ISO 9000 family Quality management. [Internet] [Pristupljeno 19.1.2021.] Dostupno na: <https://www.iso.org/iso-9001-quality-management.html>
16. ISO. ISO 9000:2015 Quality management systems — Fundamentals and vocabulary. [Internet] [Pristupljeno: 19.1.2021.] Dostupno na: <https://www.iso.org/standard/45481.html>
17. ISO. ISO 9001:2015 Quality management systems — Requirements. [Internet] [Pristupljeno 19.1.2021.] Dostupno na: <https://www.iso.org/standard/62085.html>
18. ISO. ISO 9004:2018 Quality management — Quality of an organization — Guidance to achieve sustained success. [Internet] [Pristupljeno 19.1.2021.] Dostupno na: <https://www.iso.org/standard/70397.html>
19. ISO. ISO 19011:2018 Guidelines for auditing management systems. [Internet] [Pristupljeno 17.3.2021.] Dostupno na: <https://www.iso.org/standard/70017.html>
20. ISO. ISO/IEC 17025:2017 General requirements for the competence of testing and calibration laboratories. [Internet] [Pristupljeno 19.1.2021.] Dostupno na: <https://www.iso.org/standard/66912.html>
21. ISO. Quality management principles. 2015, 2<sup>nd</sup> edition. [Internet] [Pristupljeno 19.1.2021.] Dostupno na: <https://www.iso.org/publication/PUB100080.html>
22. WHO. GMP Guidelines. [Internet] [Pristupljeno 17.2.2021.] Dostupno na: [https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/production/en/](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/production/en/)
23. Europska komisija. EudraLex, Volume 4, Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines. [Internet] [Pristupljeno 8.3.2021.] Dostupno na: [https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4\\_en](https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en)
24. Ministarstvo zdravlja. Pravilnik o uvjetima za davanje proizvodne dozvole, zahtjevima dobre proizvođačke prakse te potvrdi o provođenju dobre proizvođačke prakse za lijekove.

- NN83/2013. 1799. [Internet] [Pristupljeno 10.5.2021.] Dostupno na: [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013\\_07\\_83\\_1799.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_07_83_1799.html)
25. Ministarstvo zdravlja. Pravilnik o dobroj praksi u prometu lijekova, davanju dozvola za promet na veliko lijekovima, davanju dozvola za posredovanje lijekovima i davanju potvrde o dobroj praksi u prometu lijekovima na veliko. NN83/2013. 1800. [Internet] [Pristupljeno 10.5.2021.] Dostupno na: [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013\\_07\\_83\\_1800.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_07_83_1800.html)
26. Europska komisija. Smjernice za dobru praksu u prometu lijekova za humanu primjenu. Službeni list Europske Unije. 2013. [Internet] [Pristupljeno 6.3.2021.] Dostupno na: [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/HR/TXT/PDF/?uri=CELEX:52013XC1123\(01\)&from=EN](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/HR/TXT/PDF/?uri=CELEX:52013XC1123(01)&from=EN)
27. Bošković Z. Pravni nadzor u području farmacije. JAHR. 2012;6:467-86. Dostupno na: [file:///C:/Users/user/AppData/Local/Temp/11\\_Boskovic.pdf](file:///C:/Users/user/AppData/Local/Temp/11_Boskovic.pdf)
28. EMA. Guideline on summary of requirements for active substances in the quality part of the dossier. 2004. [Internet] [Pristupljeno 11.3.2021.] Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-summary-requirements-active-substances-quality-part-dossier-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-summary-requirements-active-substances-quality-part-dossier-revision-1_en.pdf)
29. Ministarstvo zdravlja. Pravilnik o davanju odobrenja za stavljanje lijeka u promet. NN 83/2013. 1802. [Internet] Dostupno na: [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013\\_07\\_83\\_1802.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_07_83_1802.html)
30. EDQM. Incorporation of a risk based approach in Market Surveillance testing at OMCLs, PA/PH/OMCL (06) 3 R11. 2020. [Internet] [Pristupljeno 12.3.2021.] Dostupno na: [https://www.edqm.eu/sites/default/files/medias/fichiers/OMCL\\_Network/General\\_activities/General\\_European\\_OMCL\\_Network/Incorporation\\_of\\_RB\\_approach\\_OMCL\\_06\\_03\\_R11.pdf](https://www.edqm.eu/sites/default/files/medias/fichiers/OMCL_Network/General_activities/General_European_OMCL_Network/Incorporation_of_RB_approach_OMCL_06_03_R11.pdf)
31. EDQM. General European OMCL network (GEON). [Internet] [Pristupljeno 12.3.2021.] Dostupno na: <https://www.edqm.eu/en/general-european-omcl-network-geon>
32. HALMED. Izvješće o izvršenju poslovnog plana za 2018. godinu. [Internet] [Pristupljeno 15.3.2021.] Dostupno na: [https://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/ostale\\_stranice/Izvjescje-o-izvrsenju-Poslovnog-plana-za-2018-godinu.pdf](https://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/ostale_stranice/Izvjescje-o-izvrsenju-Poslovnog-plana-za-2018-godinu.pdf)
33. Direktiva 2001/83/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 6. studenoga 2001. o zakoniku Zajednice o lijekovima za humanu primjenu. Službeni list Europske Unije. 2001; 13/Sv.56.

- [Internet] Dostupno na: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/HR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0083&from=LV>
34. HPRA. Medicinal product defect reporting and investigation programme. [Internet] [Pristupljeno 13.3.2021.] Dostupno na: <http://www.hpra.ie/homepage/medicines/quality-information/quality-defects>
  35. FAMHP. Reporting quality defects in medicinal products via the FAMHP website. [Internet] [Pristupljeno 15.3.2021.] Dostupno na: [https://www.famhp.be/en/news/reporting\\_quality\\_defects\\_in\\_medicinal\\_products\\_via\\_the\\_famhp\\_website](https://www.famhp.be/en/news/reporting_quality_defects_in_medicinal_products_via_the_famhp_website)
  36. Kumar Kotha, Gupta N. Vishal. Handling of out of specification results. IJDFR. 2015;6:38-44.
  37. WHO. Drug and therapeutics committee training course—participants' guide. Session 5. Pharmaceutical quality assurance. [Internet] [Pristupljeno 15.3.2021.] Dostupno na: [https://www.who.int/medicines/technical\\_briefing/tbs/05-PG\\_Drug-Quality\\_final-08.pdf](https://www.who.int/medicines/technical_briefing/tbs/05-PG_Drug-Quality_final-08.pdf)
  38. Hemanth KG, Mahendra J, Dayaramani R, Damodharan N, Shenoy R, Girish K. Pharmaceutical defects: A critical review on defects of various dosage forms and regulatory impacts. Res J Pharm Technol. 2020;13:4505-8.
  39. EMA. Compilation of community procedures on inspections and exchange of information. [Internet] [Pristupljeno 8.3.2021.] Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/compilation-community-procedures-inspections-exchange-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/compilation-community-procedures-inspections-exchange-information_en.pdf)
  40. Ministarstvo zdravlja. Pravilnik o obustavi stavljanja lijeka u promet i povlačenju lijeka iz prometa. NN 122/2014. 2349. Dostupno na: [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2014\\_10\\_122\\_2349.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2014_10_122_2349.html)
  41. HALMED. Obrazac prijave neispravnosti u kakvoći lijeka. [Internet] [Pristupljeno 17.3.2021.] Dostupno na: [https://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/obraci/Obrazac\\_prijave\\_neispravnosti\\_u\\_kakvoći\\_lijeka.pdf](https://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/obraci/Obrazac_prijave_neispravnosti_u_kakvoći_lijeka.pdf)
  42. HALMED. Prijava i praćenje neispravnosti u kakvoći lijeka. Standardni operativni postupak. 2020.
  43. Almuzaini T, Sammons H, Choonara I. Substandard and falsified medicines in the UK: a retrospective review of drug alerts (2001–2011). BMJ Open. 2013. doi:10.1136/bmjopen-2013-002924.

44. Almuzaini T, Sammons H, Choonara I. Quality of medicines in Canada: a retrospective review of risk communication documents (2005–2013). *BMJ Open*. 2014. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006088.
45. Machado Reis AT, Berardo BFR, Loureiro R. Quality of medicines in Portugal: a retrospective review of medicine recalls (2000–2015). *PDA J Pharm Sci Technol*. 2018;72:44–9.
46. Shephard E., Nawarskas J. Nitrosamine impurities in angiotensin receptor blockers. *Cardiol Rev*. 2020;28:262-5.
47. Sedlo I, Kolonić T, Tomić S. Presence of nitrosamine impurities in medicinal products. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2021;72:1-5.
48. Johnston A, Holt DW. Substandard drugs: a potential crisis for public health. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;78:218–43.
49. Traynor K. Pharmacy technician's vigilance spurs drug recall. *Am J Health Syst Pharm*. 2015;72:1428–30.
50. Santoro A, Caplanusi I, Sweeney F, Cappelli B, Nolan L, Straus S et al. Navigating stormy waters: 10 years of operation of the European Union regulatory network incident management plan for medicines for human use. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2020;29:1343-52.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** U ovom radu pregledom dostupne literature napravljena je analiza prijava neispravnosti u kakvoći i povlačenja lijeka s hrvatskog tržišta u vremenskom razdoblju od 1.1.2015. do 31.12.2019. godine.

**Materijali i metode:** Podaci o prijavama neispravnosti u kakvoći dobiveni su iz godišnjih Izvješća o izvršenju poslovnog plana HALMED-a, dok su detaljniji podaci dobiveni izravno iz baza podataka HALMED-a. Podaci o prijavama neispravnosti i povlačenjima lijekova odobrenih centraliziranim postupkom preuzeti su iz Godišnjih izvješća Europske agencije za lijekove. Od dobivenih podataka analizirani su godina prijave, godina povlačenja, prijavitelj, klasa neispravnosti, provjere OMCL-a, negativni nalazi i povlačenja uslijed negativnih nalaza.

**Rezultati:** U promatranom vremenskom razdoblju HALMED je zaprimio 783 validne prijave neispravnosti u kakvoći. Najviše prijava neispravnosti u kakvoći zaprimljeno je 2018. godine (202). Najviše prijava podnijeli su nositelji odobrenja za stavljanje lijeka na tržište (67,4 %). U prijavama neispravnosti u kakvoći prijavitelji su neispravnost najčešće pripisali klasi neispravnosti III (62,6 %). Povučeni lijekovi odobreni centraliziranim postupkom najrjeđe su pripadali klasi neispravnosti I (13,3 %). Rezultati ovog istraživanja pokazuju da nema razlike u učestalosti povlačenja lijeka s hrvatskog tržišta u odnosu na povlačenje lijeka s europskog tržišta odobrenog centraliziranim postupkom.

**Zaključak:** Učestalost prijavljivanja neispravnosti u kakvoći u RH je u porastu. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka na tržište najčešće prijavljuje neispravnost u kakvoći. Prijava neispravnosti u kakvoći najčešće pripada klasi neispravnosti III. Lijekovi odobreni centraliziranim postupkom koji se povlače s tržišta najrjeđe pripadaju klasi neispravnosti I. Povlačenje lijekova s hrvatskog tržišta zbog neispravnosti u kakvoći nije češće od povlačenja lijekova s europskog tržišta odobrenih centraliziranim postupkom.

## **9. SUMMARY**



**Objective:** In this paper, by reviewing the available literature, an analysis of reports on medicines quality defects and recalls from the Croatian market in the period from January 1st 2015 to December 31st 2019 was made.

**Materials and methods:** Reports on medicines quality defects data are obtained from HALMED's (Agency for Medicinal Products and Medical Devices of Croatia) annual Reports on Business Plan Performance while more detailed data are summoned directly from HALMED's database. The data on quality defect reports and recalls of centrally authorised medicines are obtained from the European Medicines Agency. The reporting year, the year of the recall, the reporter, classification of quality defect, OMCL quality controls and negative results and recalls due to the latter are analyzed in the paper.

**Results:** In the observed time period, HALMED received 783 valid quality defect reports. Most of the quality defect reports were received in 2018 (202). Marketing authorization holders were the ones who reported most quality defects (67.4 %). In the reports, the reporters attributed quality defects mainly to class III defects (62.6 %). The recalled centrally authorised medicinal products were rarely connected to class I defects (13.3 %). The results of this study show that there is no difference in incidence of medicinal product recall from the Croatian market in relation to incidence of centrally authorized medicinal product recall from the European market.

**Conclusion:** The reporting of quality defects in Croatia is on the rise. Marketing authorization holders most frequently report quality defects. The class III defect is the most common. Centrally authorized medicines being recalled from the market are rarely connected to class I defects. Medicine recall from Croatian market is not more frequent than centrally authorized medicine recall from European market.

## **10. ŽIVOTOPIS**

**Opći podaci:**

Ime i prezime: Elizabeta Ozretić

Datum rođenja: 2. svibnja 1996.

Mjesto rođenja: Split, Republika Hrvatska

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa stanovanja: Put Radoševca 24, Split

E-mail adresa: elizabetaozretic@gmail.com

**Obrazovanje:**

2003. – 2011. – Osnovna škola Mertojak, Split

2011. – 2015. – Prva gimnazija u Splitu (jezični smjer)

2015. – 2021. – Sveučilište u Splitu, Kemijsko-tehnološki i Medicinski fakultet, studij:  
Farmacija

**Znanja i vještine:**

Vozačka dozvola B kategorije

Aktivno korištenje engleskog i talijanskog jezika

Poznavanje češkog jezika

Rad na računalu: Microsoft Office

**Dodatna edukacija:**

Pharma & Beauty 2.0 2019. godine

Student Exchange Program (SEP), Varšava, Poljska, 2019. godine

Kongres Udruge studenata farmacije i medicinske biokemije 2016. i 2019. godine

PharmaAkademija 2019. godine

Simpozij studenata farmacije i medicinske biokemije 2018. godine

Praktična znanja za studente 2017. godine

**Radno iskustvo:**

2020. – 2021. – Volontiranje u Laboratoriju za provjeru kakvoće Ljekarni Splitsko-dalmatinske županije

2020. – ispomoć pri izradi antiseptika, Ljekarne Splitsko-dalmatinske županije

2019. – Demonstrator na Katedri za farmaciju Medicinskog fakulteta u Splitu

2018. – promotor Solgar dodataka prehrani

**Volontersko iskustvo:**

Organizacijski odbor međunarodnog skupa "Praktična znanja za studente" 2019. godine

Organizacijski odbor stručnog skupa "Nobel Days" 2019. godine

Volontiranje na humanitarnom koncertu "Zajedno za najmlađe" na Medicinskom fakultetu u Splitu 2018. godine

Volontiranje u sklopu CPSA-e: Fritulijada, obilježavanje Svjetskog dana epilepsije

SKAC St - 72 sata bez kompromisa i druge volonterske akcije