

Reguliranje lijekova u Hrvatskoj – doprinos javnom zdravstvu

KUI – 14/2010
Prispjelo 7. svibnja 2010.
Prihvaćeno 9. lipnja 2010.

S. Tomić,* A. Filipović Sučić i A. Ilić Martinac

Agencija za lijekove i medicinske proizvode,
Ksaverska cesta 4, 10 000 Zagreb, Hrvatska

Regulatorni sustav za lijekove uključuje postojanje zakonodavnog okvira te agencije za lijekove kao regulatornog tijela. Do sada su provedene tri regulatorne reforme kako bi zakonski okvir bio što bolje usklađen s pravnom stečevinom EU-a, u kojoj lijekovi predstavljaju jedno od najbolje reguliranih i usklađenih područja. U svrhu reguliranja hrvatskog tržišta lijekova, 2003. godine osnovana je Agencija za lijekove i medicinske proizvode, koja provodi postupak davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, nadzor nad neželjenim učincima lijeka, laboratorijsku provjeru kakvoće lijekova i cjepiva uzorkovanih iz prometa, izdavanje dozvola za proizvodnju i distribuciju lijekova, praćenje potrošnje lijekova te informiranje o lijekovima i promicanje njihove racionalne uporabe. Medicinski proizvodi su regulirani posebnim zakonom te Agencija na tom polju provodi upis u očevidnik i vigilanciju medicinskih proizvoda. Na ovaj su način proizvodi za zdravstvo koji se nalaze na hrvatskom tržištu odgovarajuće kakvoće, sigurnosti i djelotvornosti te su nadalje pod stalnim nadzorom nadležnog tijela koje ocjenjuje njihov omjer koristi i rizika. Pristupom Republike Hrvatske punopravnom članstvu u EU Agencija će se uključiti u europske postupke odobravanja lijekova, kao što su centralizirani postupak pri Europskoj agenciji za lijekove (EMA), ali prije svega postupak uzajamnog priznavanja te decentralizirani postupak, gdje je veća uloga agencija zemalja članica EU-a. U ovom članku dan je pregled najvažnijih regulatornih aktivnosti iz područja lijekova te spremnost Agencije na funkcioniranje u budućem integriranom europskom regulatornom prostoru.

Ključne riječi: *Reguliranje lijekova i medicinskih proizvoda; ocjena kakvoće, djelotvornosti i sigurnosti primjene lijekova; Agencija za lijekove i medicinske proizvode*

Uvod

Zakonodavstvo je temelj za reguliranje lijekova te se njime u svrhu zaštite pacijenata od sumnjivih i štetnih lijekova koji ne odgovaraju standardima propisuju odgovarajuće djelatnosti vezane za lijekove. Reguliranje lijekova kakvo danas poznajemo, kako u drugim zemljama tako i u Hrvatskoj, razvijalo se dugi niz godina. Tijekom tog razvoja zakonodavni i regulatorni okvir za lijekove postupno je postajao sve obimniji u skladu sa sve složenijim i sofisticiranijim farmaceutskim sektorom, kao i sa sve većim potrebama društvenog razvoja.^{1–3}

Reguliranje lijekova u svijetu počelo je jačati nakon tzv. talidomidske nesreće iz 1961. godine, zbog čega je došlo do uvođenja ograničavajućih odredbi za industriju lijekova, koja je uglavnom u vlasništvu privatnog sektora, a sve radi proizvodnje sigurnijih lijekova za građanstvo. Reguliranje lijekova je tako javna ovlast koja ima zadaću zaštititi javno zdravlje građana – korisnika lijekova, odnosno odgovoriti u tom smislu na društvene potrebe. Regulatorni okvir za lijekove stalno je potrebno mijenjati kako bi ga se poboljšalo i uskladilo s najnovijim spoznajama te izmjenama i novim izazovima koji proistječu iz njegovog okružja.

Kao budući punopravni član integriranog europskog regulatornog prostora, hrvatsko zakonodavstvo za lijekove se stal-

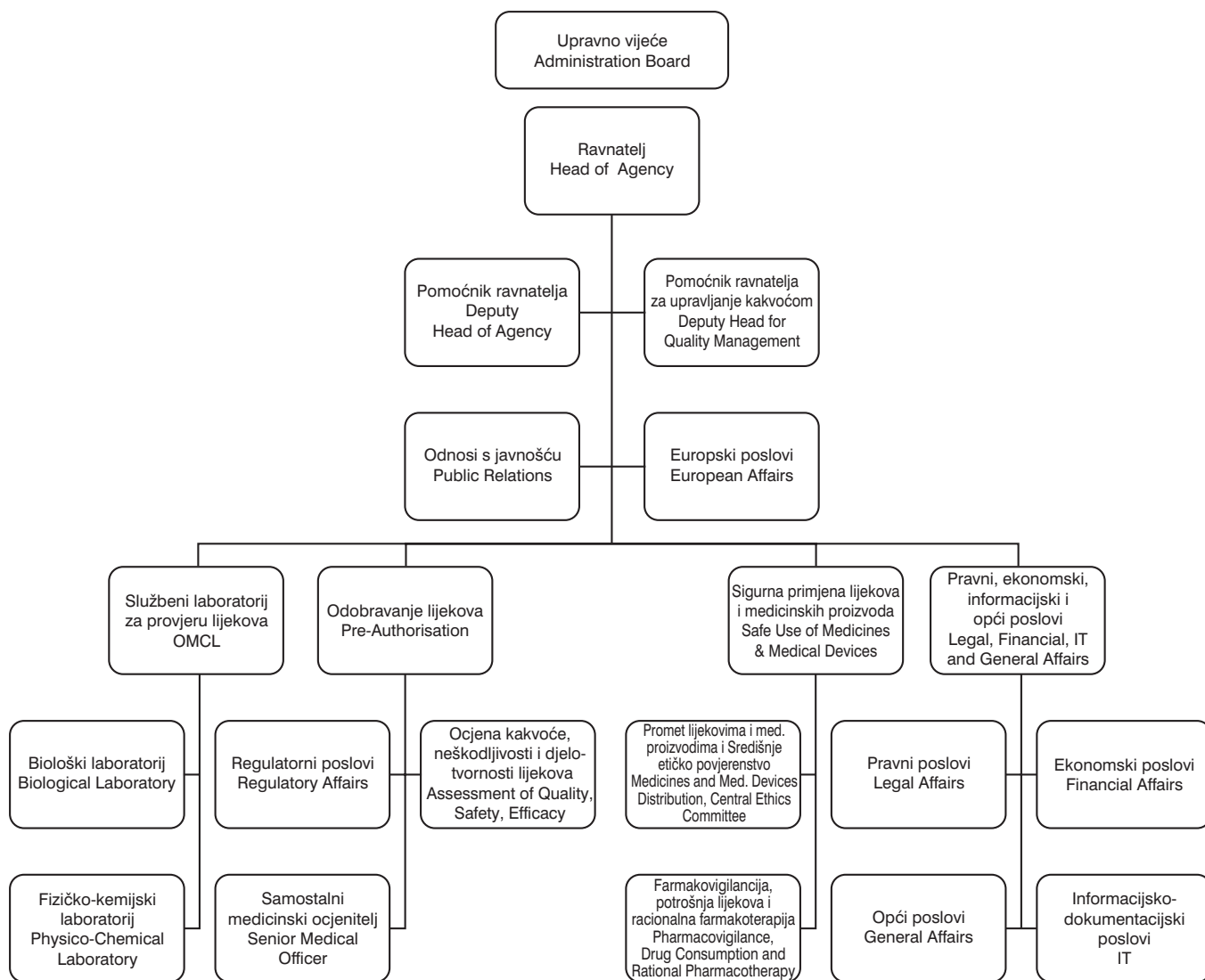
no usklađuje s europskim, koje opet stalno uvodi nove odredbe radi poboljšanja reguliranja lijekova. Naime, europsko zakonodavstvo za lijekove, s kojim se usklađujemo kako bi naši pacijenti dobili lijekove istih svojstava kao i građani Europske unije, jedno je od najbolje reguliranih i harmoniziranih područja pravne stečevine EU-a.⁴

Reguliranje lijekova obuhvaća niz aktivnosti. Ključne su: ispitivanje lijekova (farmaceutsko, nekliničko i kliničko), proizvodnja lijekova, ocjena i odobravanje lijekova, inspekcija proizvodnih mjesta i lanaca opskrbe, izdavanje dozvola za uvoz/izvoz, proizvodnju, distribuciju i maloprodaju lijekova, praćenje neželjenih učinaka lijekova (farmakovigilancija), laboratorijska kontrola kakvoće, odobravanje i nadzor kliničkih ispitivanja te nadzor dobre kliničke prakse i nadzor nad informiranjem i oglašavanjem o lijekovima. I proizvođač i regulatorno tijelo (agencija) imaju svoje uloge u reguliranju lijekova.

U većini zemalja članica EU sve aktivnosti iz područja reguliranja humanih lijekova uglavnom su u nadležnosti jedne agencije kao regulatornog tijela, koja ima potpune ovlasti i odgovornosti na tom polju. U Hrvatskoj je nadležno tijelo za lijekove Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED), koja je odgovorna za reguliranje većine farmaceutskih aktivnosti, izuzev farmaceutsko-inspekcijskih aktivnosti, odobravanja kliničkih ispitivanja, donacija lijekova te prometa psihotropnim tvarima i narkoticima koji su ostali u nadležnosti Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi (slika 1). Neke agencije zemalja članica EU-a imaju nadležnosti i na polju humanih i na polju veterinarskih lijekova. U Hrvatskoj

* Autor za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Siniša Tomić
Agencija za lijekove i medicinske proizvode
Ksaverska cesta 4, 10 000 Zagreb
Tel.: 01 4884 314, e-mail: sinisa.tomic@almp.hr



Slika 1 – Organigram Agencije za lijekove i medicinske proizvode

Fig. 1 – Organigram of the Agency for Medicinal Products and Medical Devices

su veterinarski lijekovi u nadležnosti Ministarstva poljoprivrede, šumarstva i ruralnog razvoja, gdje kao dio regulatornog tijela sudjeluje i Hrvatski veterinarski institut.

Uloga Agencije za lijekove i medicinske proizvode u društvenoj zajednici

Hrvatska Agencija za lijekove i medicinske proizvode nastala je 2003. godine, združivanjem Hrvatskog zavoda za kontrolu lijekova i Hrvatskog zavoda za kontrolu imunobioloških preparata te preuzimanjem dijela poslova koje je do tada obavljalo resorno ministarstvo. Ovaj je zakonski okvir Agenciji osigurao i sustav samofinanciranja, koji je kritični čimbenik u trajnom i učinkovitom provođenju regulatornih postupaka.² Agencija se financira isključivo od naplate svojih usluga i godišnjih pristojbi od podnositelja zahtjeva te ne koristi sredstva iz državne riznice. Takav način financiranja prihvatljiv je i farmaceutskoj industriji jer je razumljivo da, u protivnom, Agencija ne bi mogla provesti regulatorne

postupke u zakonskom roku te riješiti ili smanjiti broj zaostalih predmeta koje je naslijedila od dvaju bivših zdravstvenih zavoda iz kojih je nastala. Nadalje, sustav samofinanciranja omogućuje, osim ulaganja u infrastrukturu, mogućnost ulaganja u razvoj ljudskih potencijala te u njihovu trajnu izobrazbu i razvoj karijere svakog pojedinca. Ulaganje u ljudski potencijal osobito je značajno zbog jačanja stručnog kapaciteta Agencije, kako bi Hrvatska, kada postane punopravna članica EU-a, mogla ravnopravno funkcionirati u integriranom europskom regulatornom sustavu, preuzimajući svoj dio posla vezan za postojanje jedinstvenog europskog tržišta i slobodu kretanja lijekova i medicinskih proizvoda.

Uloga Agencije kao tijela javne vlasti u reguliranju lijekova je osiguranje kvalitetnih, sigurnih i učinkovitih lijekova, nadziranje aktivnosti farmaceutske industrije kao primarno privatnog sektora, a sve to u javnozdravstvene svrhe. U ostvarenju ove zadaće HALMED primjenjuje najdostupnija i nepristrana stručna znanja i vještine. Da bi se postigao željeni cilj na polju reguliranja lijekova, bilo je potrebno

ustrojiti odgovarajući sustav i provesti odgovarajuće aktivnosti. U tu svrhu bilo je potrebno donijeti sveobuhvatno i s pravnom stečevinom usklađeno zakonodavstvo te ustrojiti agenciju kao ustanovu koja objedinjuje sve aktivnosti na ovome polju i u donošenju odluka je neovisna od političkog i tržišnog utjecaja te ima visokoobrazovan stručni kadar, odgovarajući i održiv sustav financiranja, jasne i transparentne standarde i postupke i koja je usmjerena prema učinku i sustavnom unutarnjem praćenju i ocjenjivanju vlastitog rada te promicanju i kultiviranju izvrsnosti.

Razina neovisnosti koja joj je povjerena i jasno propisani zakonski okvir te transparentnost provođenja postupaka omogućuju Agenciji da odluke koje donosi budu utemeljene na znanstvenim dokazima te da očuva svoj stručni integritet.

Reguliranje lijekova javna je ovlast koja služi interesima društva te je podložno stalnom preispitivanju od strane javnosti. Stoga, sve operacije Agencije moraju biti transparentne i za stranke (farmaceutске tvrtke) i korisnike (zdravstvene radnike i pacijente). Informacije o funkcioniranju regulatora, kao i njegove odluke redovito se javno objavljuju, najčešće putem internetskih stranica i *newslettera*, ali i stručnih časopisa. Popis odobrenih lijekova redovito se jednom godišnje objavljuje u Narodnim novinama.

S obzirom da su pacijenti krajnji korisnici lijekova, svi regulatorni naponi na području lijekova trebaju biti usmjereni prema zaštiti korisnika. Udruge pacijenata ili udruge potrošača mogu pridonijeti tom cilju tako da ih se više uključi u razvoj regulatornih politika i regulatornih aktivnosti. Nadalje, edukacija korisnika o učinkovitosti, sigurnosti, kakvoći i racionalnoj uporabi lijekova može pojačati doseg regulatornih ciljeva.

Agencija je odgovorna za poduzimanje mjera i mehanizama samokontrole i samoinspekcije. Stoga Agencija prati i ocjenjuje svoje regulatorne aktivnosti kako bi mogla što bolje odgovoriti na potrebe društva.

Odobranje stavljanja lijekova u promet

Agencija provodi ocjenu i odobranje lijeka kako bi osigurala da je gotovi lijek na odgovarajući način ispitan te njegova kakvoća, neškodljivost i djelotvornost ocijenjeni, a informacije koje proizvođač daje kroz uputu za korisnike lijeka na pravi način opisane i usklađene.

Svrha odobravanja lijeka je ocijeniti kakvoću, sigurnost i djelotvornost lijeka te utvrditi da lijek odgovara prihvaćenim standardima za uporabu. Zahtjev za rješenjem o odobrenju za stavljanje gotovoga lijeka u promet Agencija može odobriti ili uskratiti, ali ga može povući i sam podnositelj zahtjeva u postupku prije konačne odluke Agencije. Odobranje lijeka uključuje ocjenu stručnih i administrativnih podataka o lijeku, zatim odluku o davanju ili uskraćivanju odobrenja te praćenje neželjenih učinaka lijekova nakon stavljanja na tržište (farmakovigilancija). Cjelokupni postupak zahtijeva zakonodavni okvir,⁵ zatim odgovarajući broj kvalificiranih stručnjaka, održivi način financiranja, sustav upravljanja dokumentacijom kao i sustav koji osigurava nepostojanje sukoba interesa, odgovornost i transparentnost. Inspekcija dobre proizvođačke prakse (GMP) kao i mogućnost laboratorijske kontrole kakvoće lijekova tako-

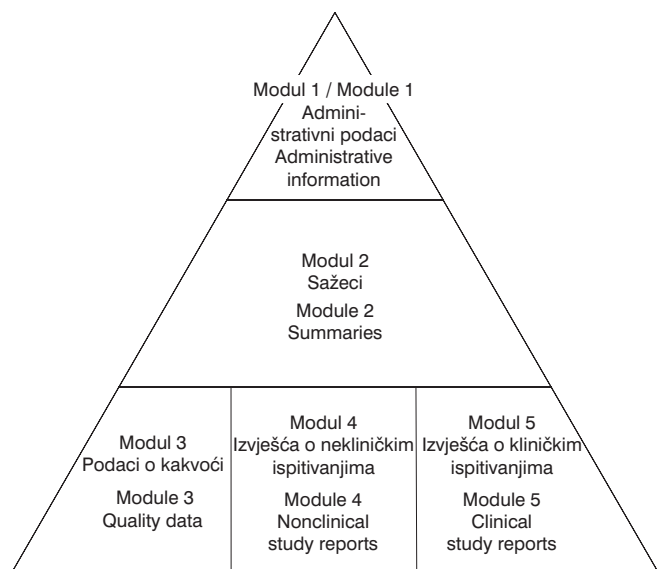
đer su potrebni instrumenti u provjeri uvjeta proizvodnje te kakvoće lijeka.

Gotovi lijek može biti u prometu u EU-u samo ako ima valjano odobrenje za stavljanje u promet.⁴ U EU-u postoji nekoliko postupaka za stavljanje lijeka u promet. To su prije svega tzv. europski postupci stavljanja lijeka u promet. Prvi je centralizirani postupak, koji provodi Europska agencija za lijekove (EMA) u Londonu.^{6–9} Nakon provedene ocjene lijeka u centraliziranom postupku od strane EMA-e Europska komisija izdaje odluku o stavljanju lijeka u promet koja vrijedi u svim zemljama članicama EU-a. Ostali europski postupci za stavljanje lijeka u promet su decentralizirani postupak (*decentralised procedure*, DCP) i postupak uzajamnog priznavanja (*mutual recognition procedure*, MRP), koje provode države članice EU-a. Ta su dva postupka slična i temelje se na činjenici da odobrenje za stavljanje u promet u jednoj referentnoj državi članici EU-a u postupku odobravanja lijeka mora biti priznato od strane drugih zemalja članica EU-a uključenih u postupak odobravanja. Ukoliko se zemlje članice ipak ne mogu usuglasiti oko kakvoće, sigurnosti i učinkovitosti lijeka, moguće je pokrenuti arbitrazijski postupak u kojem konačnu ocjenu donosi EMA-ino povjerenstvo za humane lijekove (*Committee for Human Medicinal Products*, CHMP). Osim tih europskih postupaka postoji i tzv. nacionalni postupak, koji provodi samo jedna zemlja članica EU-a te takvo odobrenje za stavljanje lijeka u promet vrijedi samo na njezinom teritoriju.

Sve dok ne postane punopravna članica EU-a i uključi se u provođenje europskih postupaka kroz integriranu regulatornu mrežu, Hrvatska će još uvijek provoditi samo nacionalni postupak. Svako odobrenje za stavljanje lijeka u promet u Hrvatskoj vrijedi pet godina te ga je po isteku roka potrebno obnoviti. Ipak, u Hrvatskoj postoje postupci koji olakšavaju i Agenciji i proizvođaču odobravanje onih lijekova koji su već odobreni u EU-u. Ti se postupci temelje na tzv. nCADREAC (*New Collaboration Agreement between Drug Regulatory Authorities in Central and Eastern European Countries*) sporazumu, gdje Agencija priznaje završno izvješće nadležnog tijela u EU-u (EMA za centralizirani postupak ili referentne države članice za MRP ili DCP postupak), tako da proizvod nije potrebno ponovno ocjenjivati u HALMED-u, a na ovaj način nove terapije dolaze brže na tržište odnosno do pacijenta.¹⁰

Podnositelj zahtjeva, odnosno budući nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet u EU mora imati sjedište na području Europskog gospodarskog prostora (EEA), koji zajedno s Norveškom, Islandom i Lihtenštajnom čini 27 zemalja članica EU-a. S druge strane, formalno pravno, za sada u Hrvatskoj nositelj odobrenja mora biti pravna osoba sa sjedištem na teritoriju Republike Hrvatske. Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka u promet izdaje se nositelju odobrenja, a sadrži zaštićeni naziv lijeka, međunarodni nezaštićeni naziv (INN) djelatne ili djelatnih tvari te farmaceutski oblik i jačinu. Ukoliko farmaceutska tvrtka želi staviti u promet isti lijek, ali drugog trgovačkog zaštićenog naziva, mora podnijeti odvojeni zahtjev za drugim odobrenjem.

Dokumentacija o lijeku koja se predaje Agenciji uz zahtjev za izdavanjem odobrenja mora biti formatirana u obliku tzv. CTD-a (*Common Technical Document*). CTD je nastao usklađivanjem sadržaja dokumentacije o lijeku koji je doni-



Slika 2 – Zajednički tehnički dokument

Fig. 2 – Common Technical document

jela Međunarodna konferencija o harmonizaciji (*International Conference on Harmonisation, ICH*), u kojoj sudjeluju EU, SAD i Japan.

CTD se sastoji od pet modula (slika 2). Prvi pokriva nacionalno specifične administrativne podatke (obrazac za prijavu, prijedlog sažetka opisa svojstava lijeka, označavanje i uputa o lijeku i dr.). Drugi modul sadrži vrlo sažete prijedloge (kakvoća/sveukupni sažetak, neklinički pregled/sažetak i klinički pregled/sažetak) koje su sastavili iskusni i visoko kvalificirani stručnjaci. "Pregled" u terminologiji označava kritičku ocjenu svih jakosti i slabosti kliničkog odnosno nekliničkog dijela dokumentacije. Treći modul se sastoji od kemijske, farmaceutske i biološke dokumentacije. Toksikološka i farmakološka dokumentacija su u četvrtom modulu, a u zadnjem, petom modulu je dokumentacija o kliničkim ispitivanjima.

Europska je Unija drugo najveće svjetsko tržište lijekova koje je visoko regulirano. Nakon donošenja prve Direktive iz područja lijekova, 1965. godine, europsko farmaceutsko zakonodavstvo je od tada uvijek orijentirano na dva cilja: zaštita javnog zdravstva i sloboda protoka lijekova. Kriteriji i postupci za odobravanje lijekova, kao i ostala načela poput ispitivanja lijekova, proizvodnje, distribucije, nadzora i dr. postupno su se usklađivali unutar ove međunarodne organizacije.

Hrvatsko zakonodavstvo za lijekove sastoji se od Zakona o lijekovima³ te niza pravilnika koji detaljno propisuju pojedine djelatnosti. Ti su propisi objavljeni u Narodnim novinama, a mogu se naći i na internetskim stranicama Agencije (www.halmed.hr).

Nositelj odobrenja odgovoran je za stavljanje lijeka u promet u Hrvatskoj i ima nekoliko obveza: voditi računa o svim stručnim i znanstvenim spoznajama radi ažuriranja proizvodnog postupka i kontrolnih postupaka; ukoliko nositelj odobrenja nije proizvođač lijeka, mora s proizvođačem sklopiti ugovor kojim se garantira da su proizvodni postupci u skladu s podacima u dokumentaciji o lijeku; zatim, mora

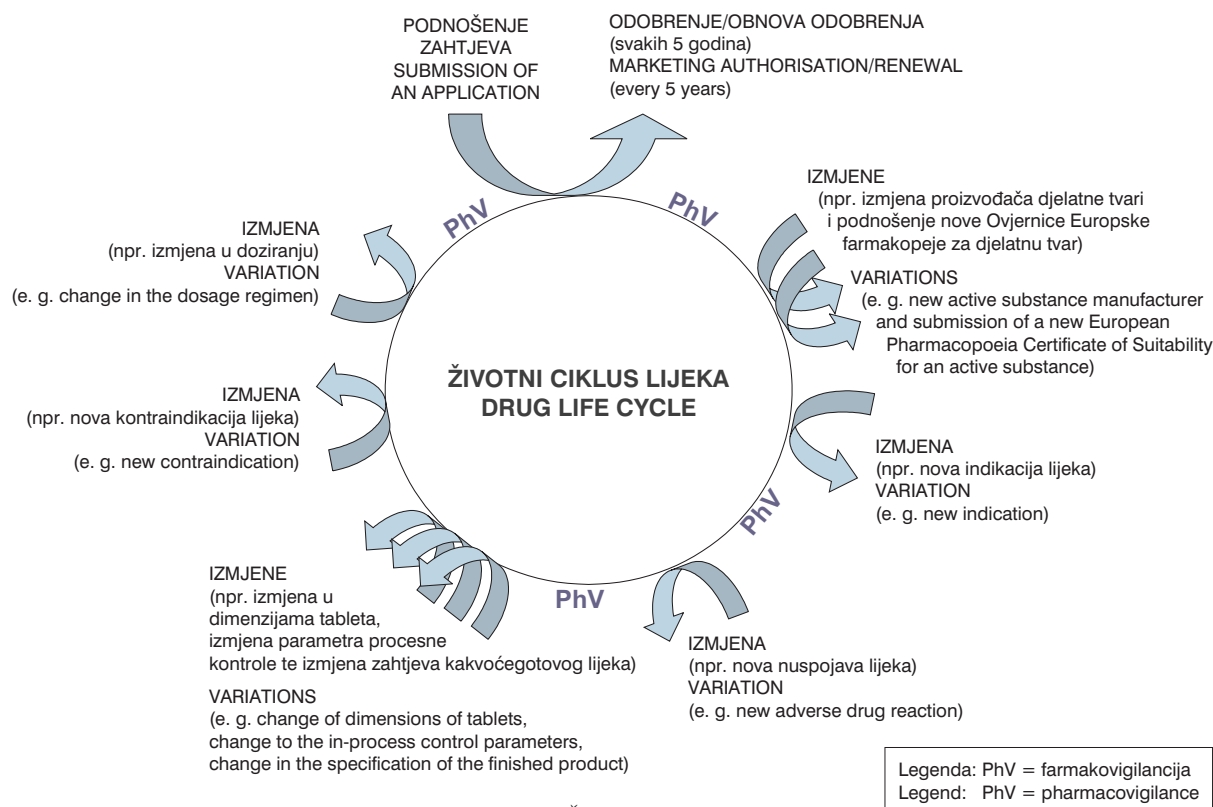
podnijeti zahtjev Agenciji za odobravanje tzv. izmjene ili varijacije ako je došlo do bilo kakve tehničke izmjene podataka u dokumentaciji nakon odobrenja lijeka, kakvoći, sigurnosti i djelotvornosti lijeka, uključujući i administrativne podatke te izmjene u već odobrenom sažetku opisa svojstava lijeka koji je namijenjen kao regulatorna informacija liječnicima propisivačima. Nadalje, nositelj odobrenja mora imati odgovornu osobu za farmakovigilanciju; mora odgovarati za oglašavanje i informiranje o lijeku; zatim mora arhivirati svu dokumentaciju o lijeku, posebno onu o kliničkim ispitivanjima te mora poduzeti izvanredne sigurnosne mjere ako dođe do novih saznanja vezanih uz sigurnost primjene gotovoga lijeka, zbog kojih je potrebno ograničiti primjenu lijeka u odnosu na važeće odobrenje. Na taj je način lijek pod stalnim nadzorom tijekom petogodišnjeg životnog ciklusa lijeka, tj. sve dok mu vrijedi odobrenje za stavljanje u promet (slika 3). Svaki lijek ima određeni rizik, odnosno neželjene učinke, stoga Agencija stalno ocjenjuje omjer koristi i rizika za lijek, koji mora biti pozitivan, kako bi lijek mogao ostati u uporabi.^{11–16}

Klinička ispitivanja

Nadgledavanje provođenja kliničkih ispitivanja i praćenje neželjenih učinaka lijekova važni su mehanizmi u ocjeni sigurnosti i učinkovitosti lijekova. Prvo, ono pomaže osigurati integritet istraživačkog dizajna kliničkog pokusa i zaštititi ispitanike od moguće škodljivosti novoga lijeka. Isto tako, ono predstavlja nezaobilazni oblik postmarketinškog praćenja onih lijekova koji se već nalaze na tržištu. Ova dva mehanizma ključne su komponente reguliranja lijekova i predstavljaju sposobnost nadležnog tijela da regulira ocjenu lijeka u njegovom cijelom životnom ciklusu. Odobrenja za klinička ispitivanja koja se provode u Hrvatskoj izdaje Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi. Odobrenje za kliničko ispitivanje temelji se na stručnom i etičkom mišljenju Središnjega etičkog povjerenstva (SEP). Ministar nadležan za zdravstvo imenuje članove SEP-a iz redova temeljnih, kliničkih i nekliničkih struka kao što su pravnik, teolog i predstavnik udruga pacijenata. SEP djeluje pri Agenciji i godišnje izda mišljenja za stotinjak kliničkih ispitivanja.

Praćenje neželjenih učinaka lijekova

Informacija o nuspojavama lijekova glavni je podatak u farmakovigilanciji. Informacija može doći iz različitih izvora i različitim putovima. Općenito, zdravstveni radnici, liječnici i farmaceuti ključne su osobe u otkrivanju i preliminarnoj identifikaciji neželjenog učinka lijeka. U svrhu poticanja prijavljivanja nuspojava, Agencija je diljem Hrvatske provela, posebno za liječnike te posebno za farmaceute, niz radionica koje su značajno podigle svjesnost i razinu prijave nuspojava od strane zdravstvenih radnika. Nositelj odobrenja za stavljanje gotovoga lijeka u promet koji ima sve informacije o sastojcima lijeka, proizvodnom postupku, opremanju, skladištenju i distribuciji je drugi izvor informacija u farmakovigilanciji. Nadalje, multinacionalni proizvođači imaju mehanizme za prikupljanje informacija o uporabi njihovih lijekova na tržištima gdje su stavljeni u promet. Korisnici lijekova, odnosno pacijenti također su važan izvor informacija, budući da nuspojavu lijeka doživljavaju iz prve ruke. Ipak, pacijentima nije lako identificirati nuspojavu i



Slika 3 – Životni ciklus lijeka

Fig. 3 – Drug life cycle

prijaviti je na odgovarajući način jer se radi o stručnoj informaciji.

Prijavlivanje nuspojava u Hrvatskoj je obvezatno. Popunjeni obrazac za prijavu nuspojava šalje se Agenciji.¹⁷ Pronalaženje i praćenje incidenata te utvrđivanje moguće povezanosti s dotičnim lijekom pomaže u ocjeni valjanosti informacije prijavljene na obrascu i postavljanje tzv. farmakoepidemiološke slike neželjenog učinka lijeka. Suradni centar Svjetske zdravstvene organizacije za praćenje nuspojava u Uppsali (*Uppsala Monitoring Centre*) prikupljanjem i obradom informacija o nuspojavama lijekova iz gotovo svih zemalja svijeta, ima ključnu ulogu u međunarodnoj farmakovigilanciji.

Glavni svrha postmarketinškog praćenja lijekova je omogućiti identifikaciju problematičnog proizvoda i poduzimanje mjera za rješavanje nastalih problema. Obradeni rezultati dobiveni iz obrazaca prijava o nuspojavama upotrebljavaju se u podizanju svjesnosti glede ovoga problema ili mogućih problema među korisnicima i, ukoliko je potrebno, služe kao polazna osnova za poduzimanje daljnjih regulatornih akcija.¹⁸

Kontrola kakvoće lijekova

Analitičko ispitivanje lijekova, prije i poslije stavljanja u promet ključno je za osiguranje kakvoće i sigurnosti lijeka. Za provođenje ove djelatnosti, Agencija u svojem sastavu ima laboratorije za fizičko-kemijska te biološka ispitivanja kao što su refraktometrija, polarimetrija, određivanje gustoće, spektrofotometrija (ultraljubičasta, infracrvena, atomska ap-

sorpcijska), konduktometrija, kromatografija (na stupcu, tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti, plinska, tankoslojna), titrimetrija (klasična, potenciometrijska, Karl-Fischerova), imunogeldifuzija, elektroforeza, imunoelektroforeza, pirogen-test, određivanje bakterijskih endotoksina itd.

Zahtjev kakvoće lijeka (specifikacija) ovisi o vrsti lijeka koji se ispituje, a sadržava ispitivanja koja se provode tijekom provjere kakvoće lijeka i utvrđena granica unutar kojih se moraju nalaziti rezultati ispitivanja. Ispitivanja lijekova uzorkovanih s tržišta omogućuju regulatornom tijelu ocjenu trenutne kakvoće proizvoda u zemlji te identifikaciju eventualnih problema vezanih za njegovu kakvoću. Na taj način smanjuje se mogućnost pojave lijekova i polaznih sirovina koji ne udovoljavaju standardima.

Kako bi mogao učinkovito raditi, laboratorij za kontrolu kakvoće mora imati odgovarajući broj kvalificiranoga osoblja te potrebnu opremu i pribor i mora postupati sukladno usvojenim standardima. Također mora imati pristup posljednjem izdanju Europske farmakopeje te slijediti smjernice i standardne operativne postupke Agencije (SOP) propisane za provjeru kakvoće pojedinog lijeka.

Što su medicinski proizvodi?

Do sada smo uglavnom govorili o lijekovima iako se medicinski proizvodi kao druga regulatorna skupina nezaobilaznih proizvoda za zdravstvo često neopravdano zanemaruju. S obzirom da je zakonodavstvo EU-a za medicinske proizvode odvojeno od onog za lijekove i regulirano tzv. direktivama "Novog pristupa", 2008. godine u Hrvatskoj je

donesen poseban Zakon za medicinske proizvode.¹⁹ Za razliku od lijekova, uporaba medicinskih proizvoda nije utemeljena ni na kakvoj farmakološkoj, metaboličkoj ili imunološkoj funkciji. Oni su vrlo heterogena skupina proizvoda u koju spadaju npr. igle, štrcaljke, zavoji, kateteri, ortopedska pomagala, dijalizatori, uređaji za rendgensku dijagnostiku te *in vitro* reagensi za laboratorijsku dijagnostiku i dr. Medicinski proizvodi su po stupnju rizika klasificirani u I, IIa, IIb i III, gdje proizvodi u posljednjoj klasi predstavljaju najveći stupanj rizika. Za stavljanje medicinskih proizvoda u promet potrebno je pribaviti ocjenu sukladnosti, koju u EU-u ne obavljaju agencije, već tzv. prijavljena tijela (*notified bodies*), koja su danas većinom u privatnom sektoru. Po uspješno obavljenoj ocjeni sukladnosti, medicinski proizvod dobiva oznaku o sukladnosti, tzv. CE (fr. *conformité européenne*), temeljem koje može slobodno cirkulirati unutar jedinstvenoga europskog gospodarskog prostora. Agencija za lijekove i medicinske proizvode prihvaća proizvode s oznakom CE te provodi postupak njihovog upisa u očevidnik, nakon čega se medicinski proizvod može staviti u promet u Hrvatskoj. Isto tako, Agencija provodi i vigilanciju medicinskih proizvoda koji se nalaze na hrvatskom tržištu te regulatorne akcije u smislu njihovog povlačenja s tržišta zbog neispravnosti u kakvoći.

Zaključak

Hrvatsko je zakonodavstvo za lijekove prošlo tri reforme (1997., 2003. i 2007.), koje su imale cilj što bolje uskladiti nacionalno zakonodavstvo s europskim. To je bilo potrebno učiniti jer su lijekovi jedno od najbolje reguliranih i usklađenih područja pravne stečevine te ga kao zemlja kandidat za punopravno članstvo u EU moramo prihvatiti i implementirati. Zakonodavstvom za lijekove regulirana su ispitivanja lijekova, proizvodnja, stavljanje u promet, distribucija, kontrola kakvoće, nadzor nad neželjenim učincima te farmaceutska inspekcija. Nadležno tijelo za ove djelatnosti je Agencija za lijekove i medicinske proizvode (osim kliničkih ispitivanja i inspekcije koji su u nadležnosti Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi). Agencija je tijekom svojega sedmogodišnjeg postojanja uspjela potpuno regulirati tržište lijekova, tako da se svi zahtjevi za novim odobrenjima za stavljanje u promet obavljaju u zakonskom roku te da su riješeni zaostaci naslijeđeni od dvaju bivših zdravstvenih zavoda. Nadalje, uspostavljen je učinkoviti farmakovigilancijski sustav, koji je ranije obavljao Klinički bolnički centar "Zagreb". Na ovaj je način uspostavljena stalna ocjena omjera koristi i rizika za lijekove u prometu, što omogućuje pravovremenu i učinkovitu regulatornu akciju u smislu informiranja stručne i šire javnosti te u konačnici, ukoliko je to potrebno, povlačenja lijeka s tržišta. Ovome pridonosi i plansko uzorkovanje lijekova i cjepiva iz prometa te laboratorijska provjera njihove kakvoće. Nadalje, Agencija je izradila komunikacijsku strategiju u čijem težištu je informiranje zdravstvenih radnika i šire javnosti o lijekovima i medicinskim proizvodima u Hrvatskoj. U tu svrhu je putem internetskih stranica (www.halmed.hr) svima omogućen pristup bazama podataka koje sadrže nužne informacije o lijekovima uključujući i uputu za pacijenta.¹⁹ U svom daljnjem radu, Agencija se želi više približiti udru-gama pacijenata, kako bi se i njihovi stavovi uvažili tijekom donošenja odluka u pojedinim postupcima.

Agencija ima niz javnozdravstvenih odgovornosti.^{3,19} Njezina učinkovitost i produktivnost u smislu provođenja zakonskih i podzakonskih odredbi je na visokoj razini. Približavanjem Hrvatske punopravnom članstvu u EU-u Agencija će morati i dalje jačati svoj stručni i administrativni kapacitet kako bi se mogla pozicionirati i konkurirati u budućem integriranom regulatornom prostoru koji teži uzajamnom priznavanju, razmjeni odluka nadležnih tijela i podjeli posla u europskim procedurama.^{20,21}

Popis kratica

List of abbreviations

EU	– Europska Unija – European Union
EMA	– Europska agencija za lijekove – European Medicines Agency
HALMED	– Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske – Agency for Medicinal Products and Medical Devices of the Republic of Croatia
GMP	– Dobra proizvođačka praksa – Good manufacturing practice
DCP	– Decentralizirani postupak (odobranja lijekova) – Decentralised procedure
MRP	– Postupak uzajamnog priznavanja (za odobranje lijekova) – Mutual recognition procedure
CHMP	– Povjerenstvo za humane lijekove pri Europskoj agenciji za lijekove – Committee for Human Medicinal Products
nCADREAC	– Novi sporazum o suradnji između nadležnih tijela za lijekove u državama središnje i istočne Europe – New Collaboration Agreement between Drug Regulatory Authorities in Central and Eastern European Countries
EEA	– Europski gospodarski prostor – European Economic Area
INN	– Međunarodni nezaštićeni naziv djelatne tvari – International Nonproprietary Name
CTD	– Zajednički tehnički dokument – Common Technical Document
ICH	– Međunarodna konferencija o harmonizaciji – International Conference on Harmonisation
SEP	– Središnje etičko povjerenstvo – Central Ethics Committee
SOP	– Standardni operativni postupak – Standard operating procedure
CE	– Oznaka sukladnosti proizvoda – European conformity mark

Literatura:

References:

1. Zakon o lijekovima i medicinske proizvodima, Narodne novine, br. 124/97.
2. Zakon o lijekovima i medicinske proizvodima, Narodne novine, br. 121/03.
3. Zakon o lijekovima, Narodne novine, br. 71/07.

4. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use, URL: http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/dir_2001_83_cons/dir2001_83_cons_20081230_en.pdf (8. 6. 2010.)
5. Pravilnik o postupku i načinu izdavanja odobrenja za stavljanje gotovoga lijeka u promet, Narodne novine 113/08.
6. D. B. Jefferys, K. H. Jones, EMEA and the new pharmaceutical procedures for Europe. *European Medicines Evaluation Agency*, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **47** (1995) 471–476.
7. F. Sauer, European Agency for the Evaluation of Medicinal Products: five years experience, *Bull. Mem. Acad. R. Med. Belg.* **155** (2000) 254–262.
8. F. Sauer, Europe and medicines: role of the EMEA, *Ann. Pharm. Fr.* **58** (2000) 278–285.
9. T. Netzer, European Union centralised procedure for marketing authorisation of oncology drugs: An in-depth review of its efficiency, *Eur. J. Cancer* **42** (2006) 446–455.
10. Pravilnik o posebnim uvjetima za stavljanje u promet gotovoga lijeka koji ima odobrenje u Europskoj uniji, Narodne novine, br. 10/08.
11. H. G. Eichler, F. Pignatti, B. Flamion, H. Leufkens, A. Breckenridge, Balancing early market access to new drugs with the need for benefit/risk data: a mounting dilemma, *Nat. Rev. Drug Discov.* **7** (2008) 818–826.
12. J. Massol, A. Puech, J. P. Boissel, How to anticipate the assessment of the public health benefit of new medicines?, *Therapie* **62** (2007) 427–435.
13. J. Marimbert, Sanitary risk: medicinal products and medical devices, *Rev. Prat.* **55** (2005) 2026–2032.
14. F. T. Shaya, A. Gu, Assessing Risk and Valuing Benefit, *Manag. Care Interface* **18** (2005) 27–30.
15. J. Regnstrom, F. Koenig, B. Aronsson, T. Reimer, K. Svendsen, S. Tsigkos, B. Flamion, H.-G. Eichler, S. Vamvakas, Factors associated with success of market authorisation applications for pharmaceutical drugs submitted to the European Medicines Agency, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **66** (2010) 39–48.
16. E. Singer, *Onkologie*, Registrierung neuer Arzneimittel in Europa **31** (2008) 64–66.
17. I. Hanzl-Dujmović, Z. Sulić-Milišić, I. Starešinić-Šernhorst, Issues with Regulatory Pharmacovigilance in East European Countries: the Industry Perspective, *Toxicol. Lett.* **168** (2007) 228–235.
18. D. K. Wysowski, L. Swartz, Adverse drug event surveillance and drug withdrawals in the United States, 1969–2002: the importance of reporting suspected reactions, *Arch. Intern. Med.* **165** (2005) 1363–1369.
19. Zakon o medicinskim proizvodima, Narodne novine, br. 68/08.
20. A. Vitry, J. Lexchin, L. Sasich, T. Dupin-Spriet, T. Reed, V. Bertelle, S. Garattini, L. Toop, E. Hurley, Provision of information on regulatory authorities' websites, *Intern. Med. J.* **38** (2008) 559–567.
21. S. Tomić, A. Filipović Sučić, A. Ilić Martinac, Granting marketing authorisation for medicines in South East European countries: The point of view of the authority, *Regul. Toxicol. Pharmacol.* **57** (2010) 325–332.

SUMMARY

The Regulation of Medicines in Croatia – A Contribution to Public Health

S. Tomić, A. Filipović Sučić, and A. Ilić Martinac

The regulatory system for medicinal products includes the existence of a legislative framework and a medicines agency as the regulatory body. The legislative framework for medicinal products has been amended several times so as to align it with the EU *acquis communautaire*, where medicinal products represent one of the best regulated and aligned areas. For the purpose of regulating the Croatian medicines market, the Agency for Medicinal Products and Medical Devices was established in 2003 to implement the procedure of granting marketing authorisation for medicinal products, to supervise the adverse reactions of medicinal products, to conduct laboratory tests of the quality of medicines and vaccines sampled from the market, to issue licences for the manufacture and distribution of medicinal products, to monitor medicine consumption, and to inform about medicines and promote their rational use. Medical devices are regulated under a special act, and the Agency conducts entries into the register in that field and carries out vigilance over medical devices. In this way, products intended for health care on the Croatian market are of the appropriate quality, safety and efficacy, and are under the constant supervision of the competent body that assesses their risk-to-benefit ratio. Upon accession of the Republic of Croatia to full membership in the European Union, the Agency will be included in the European authorisation procedures for medicines, such as the centralised procedure in the European Medicines Agency (EMA), and above all, the mutual recognition procedure and decentralised procedure in which the role of the agencies of EU Member States is greater. This article gives an overview of the most important regulatory activities in the field of medicinal products, and the readiness of the Agency to function in the future integrated European regulatory area.

Agency for Medicinal Products and Medical Devices,
Ksaverska cesta 4, 10 000 Zagreb, Croatia

Received: May 7, 2010
Accepted: June 9, 2010