

# Krivotvoreni lijekovi i njihov utjecaj na tržište lijekovima u Republici Hrvatskoj

---

**Bencetić Marijanović, Martina**

**Professional thesis / Završni specijalistički**

**2018**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:359365>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-13**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Martina Bencetić Marijanović

**KRIVOTVORENI LIJEKOVI I NJIHOV UTJECAJ NA TRŽIŠTE LIJEKOVIMA U  
REPUBLICI HRVATSKOJ**

Specijalistički rad

Zagreb, 2018.

Poslijediplomski specijalistički studij Razvoj lijekova

Mentor rada: doc. dr. sc. Ivan Pepić

Specijalistički rad obranjen je dana 18. svibnja 2018. godine u Zagrebu na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu, pred Povjerenstvom u sastavu:

1. doc. dr. sc. Miranda Sertić
2. doc. dr. sc. Ivan Pepić
3. dr. sc. Nikica Mirošević Skvrce, znanstv. sur., HALMED

Rad ima 59 listova.

Ovaj specijalistički rad je prijavljen na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu i izrađen u Zavodu za farmaceutsku tehnologiju pod stručnim vodstvom doc. dr. sc. Ivana Pepića.

*Ovaj specijalistički rad izrađen je u Zavodu za farmaceutsku tehnologiju Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta pod stručnim vodstvom doc. dr. sc. Ivana Pepića.*

*Iskreno zahvaljujem svom mentoru Ivanu Pepiću na pruženoj pomoći, posvećenom vremenu i konstruktivnim savjetima tijekom pisanja ovog rada. Željela bih zahvaliti svojoj obitelji i prijateljima na velikoj podršci tijekom studiranja. Zahvalu upućujem i Agenciji za lijekove i medicinske proizvode koja me podržala i pomogla u prihvaćanju i ostvarivanju ovog izazova.*

## **SAŽETAK**

### **Cilj istraživanja**

Cilj ovog specijalističkog rada je sustavnim pregledom dostupne literature prikazati globalni problem krivotvorenja lijekova i što on danas predstavlja u svijetu. Pregledno je prikazana važeća regulativa u Europskoj uniji i na području Republike Hrvatske. Detaljnije su prikazani pojedini slučajevi krivotvorenja u svijetu i analizirane su informacije o krivotvorenim lijekovima u Republici Hrvatskoj, a koje su zaprimljene putem sustava žurnog uzbunjivanja odnosno zaprimljene od Ministarstva unutarnjih poslova i Carinske uprave Ministarstva financija. Analizirani su socijalni i ekonomski utjecaji krivotvorenih lijekova na pojedinca i društvo u cjelini. Definirani su uzroci pojave krivotvorenih lijekova kao i aktivnosti i sustavi koji su potrebni za prevenciju, otkrivanje i mogućnosti odgovora u slučaju otkrivanja krivotvorenih lijekova.

### **Materijali i metode**

Literatura je pretraživana prema temi istraživanja, predmetu istraživanja, autorima i časopisu. Pretraživalo se od općih prema specijaliziranim člancima pri čemu su odabrani članci relevantni za problematiku ovoga specijalističkog rada.

Pri proučavanju relevantnih članaka izdvojeni su najvažniji rezultati, rasprave i zaključci koji su prikazani specijalističkim radom. Na temelju proučavanih članaka izvedena su vlastita razmatranja proučavane problematike koja su sastavni dio rasprave ovog specijalističkog rada. Zaprimljene informacije o krivotvorenim lijekovima na području Republike Hrvatske analizirane su korištenjem raspoloživih baza Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Pravni dokumenti (Uredbe, Direktive, Zakoni, Pravilnici) preuzeti su s internetskih stranica Narodnih novina i zakonodavstva Europske komisije.

## **Rezultati**

Krivotvorenje lijekova je globalni problem u svijetu i predstavlja velik rizik za javno zdravlje. Krivotvoreni lijekovi su prisutni u svim zemljama, a krivotvore se jednako originalni i generički lijekovi. Udio krivotvorenih lijekova u svijetu iznosi približno 1 do 10 % od ukupnog svjetskog tržišta lijekovima. Sve veći globalni problem predstavlja ilegalna prodaja lijekova putem interneta te se smatra da je krivotvoreno 50 % lijekova kupljenih preko internetskih stranica koje ne prikazuju jasno web lokaciju.

U Republici Hrvatskoj do danas nije zabilježen niti jedan slučaj krivotvorenih lijekova u ovlaštenim lancima opskrbe, no problem predstavljaju ilegalni lanci opskrbe i prodaja lijekova na crnom tržištu. Lijekovi iz ilegalnog lanca opskrbe podrijetlom su iz drugih država i uglavnom nemaju odobrenje za stavljanje u promet u Republici Hrvatskoj.

## **Zaključak**

Krivotvoreni lijekovi su velika prijetnja sigurnosti pacijenata i javnom zdravlju. Napredak tehnologije, pristup informacijama, niski troškovi transporta i rast globalnih korporacija imaju veliki utjecaj na pojavu krivotvorenih lijekova. Aktivna mjera u sprječavanju proizvodnje i distribucije krivotvorenih lijekova na području Europske unije je provedba postupka serijalizacije lijekova koja će dijelom onemogućiti krivotvorenje lijekova i pomoći u zaštiti građana Europske unije. Prodaja putem interneta je povećala problem trgovanja krivotvorenim lijekovima, stoga je vrlo važna edukacija i informiranje pacijenata o načinima kako kritički pristupiti sadržajima na internetu s ciljem izbjegavanja nabave i primjene krivotvorenog lijeka. U borbi protiv krivotvorina ključna je razmjena informacija i uska suradnja institucija na nacionalnom i međunarodnom nivou.

## **SUMMARY**

### **Objectives**

The aim of this work is to present the global problem of counterfeit medicines in the world by using systematic review of available literature. The legal frame in European Union as well in the Republic of Croatia is presented. Some other examples of counterfeit medicines in the world are presented in detail. Moreover, information about counterfeit medicines in the Republic of Croatia, which are received by rapid alert system and by Ministry of Interior and Custom Authorities of the Ministry of Finance in Republic of Croatia are analysed. The social and economic impact of counterfeit medicines on individual and global society is analysed. Finally, causes for the appearance of counterfeit medicines, as well as activities and systems needed for the prevention, detection and response in case of discovered counterfeits have been defined.

### **Materials and methods**

Literature was searched by topic, subject of research, authors and journals. There were general and specialized articles that have been studied, as well as those relevant for the problem of the final paper.

During the study of the relevant articles, the most important outcomes, debates and conclusions were highlighted, which are also presented in this paper. Based on the studied articles, author's considerations of the studied issues were made, which are an integral part of the discussion of the paper.

Available data about counterfeits in the Republic of Croatia were analysed by using the available data base of Agency for Medicinal Product and Medical Devices of the Republic of Croatia. Legal documents (regulations, directives, acts and ordinances) were taken from the web pages of the Official Gazette and the European Commission.

## **Results**

Counterfeit medicines are a growing problem in the world and present an enormous public health risk. Counterfeited medicines are present in all countries and all medicinal products are counterfeited including innovative and generic medicinal products. The rate of counterfeits in the world is 1-10% of global medicine market. Illegal internet sale of medicinal products presents an increasing global problem and it is estimated that 50% of the medicines sold on web pages with unknown web addresses are fake.

To this day, there have been no recorded cases of counterfeit medicines in the legal supply chain in Croatia. However illegal supply chains and unreported sales are a great problem. Medicines without marketing authorization in Croatia, originating from different countries could be found on the illegal market.

## **Conclusion**

Counterfeit medicines are a big threat to patient's safety and to public health. Advances in technology, access to information, low-cost transport and the growth of huge, transnational corporations have a big influence on the phenomenon of counterfeit medicines. Pharmaceutical serialization is one of active measures for the prevention of the production and distribution of counterfeit medicines in the European Union which will partly prevent counterfeiting and increase protection of European Union citizens. The problem of counterfeit trade is increased by internet sales, therefore education of patients about critical use of internet while purchasing medicinal products is needed in order to prevent purchase and usage of counterfeit medicines. The exchange of information is also one of the crucial actions against counterfeiting, together with a closer cooperation between institutions on national and international levels.



Sadržaj

1.	UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA .....	1
1.1.	Definicija krivotvorenih lijekova .....	2
1.2.	Zakonska osnova.....	2
1.2.1.	Zakonski okvir u Europskoj uniji .....	2
1.2.2.	Zakonski okvir u Republici Hrvatskoj .....	3
2.	CILJ ISTRAŽIVANJA .....	5
3.	MATERIJALI I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI.....	7
3.1.	Krivotvoreni lijekovi u svijetu .....	8
3.1.1.	Rezultati istraživanja provedenih u SZO .....	9
3.1.2.	Ograničeni izvori podataka o krivotvorenim lijekovima iz ostalih studija .....	12
3.1.3.	Primjeri krivotvorenih lijekova u svijetu .....	13
3.2.	Krivotvoreni lijekovi u Republici Hrvatskoj .....	19
3.2.1.	Suradnja HALMED-a s Ministarstvom unutarnjih poslova i Carinskom upravom Ministarstva financija .....	20
3.2.2.	Podaci o krivotvorenim lijekovima zaprimljenih u HALMED-u putem sustava žurnog uzbunjivanja .....	23
3.3.	Uzroci krivotvorenja lijekova .....	25
3.3.1.	Ograničen pristup kvalitetnim, sigurnim i djelotvornim lijekovima .....	26
3.3.2.	Neodgovarajući nadzor nad provođenjem dobre proizvođačke prakse u proizvodnji, provjeri kakvoće i distribuciji lijekova i nizak etički kodeks u državnim tijelima .....	27
3.4.	Posljedice krivotvorenja lijekova .....	29
3.4.1.	Prijetnja javnom zdravlju.....	29
3.4.2.	Povećanje antimikrobne rezistencije .....	29
3.4.3.	Financijska šteta .....	30
3.5.	Mogućnosti rješavanja problema krivotvorenih lijekova .....	30
3.5.1.	Prevenција .....	31
3.5.2.	Otkrivanje.....	33
3.5.3.	Odgovor pri pojavi krivotvorenih lijekova.....	34
3.6.	Međunarodne aktivnosti u borbi protiv krivotvorenih lijekova.....	35
3.6.1.	IMPACT .....	35
3.6.2.	MEDICRIME KONVENCIJA .....	35
3.6.3.	SPOC mreža .....	37
3.6.4.	Internet ljekarne .....	38
3.6.5.	Suradnja između Vijeća Europe – EDQM .....	39
4.	RASPRAVA .....	42
5.	ZAKLJUČAK.....	48
6.	LITERATURA .....	50
7.	ŽIVOTOPIS.....	55

**1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA**

## **1.1. Definicija krivotvorenih lijekova**

Krivotvoreni lijek je lijek koji je neistinito predstavljen s namjerom prijevare, s obzirom na:

- a) identitet, uključujući pakiranje i označivanje lijeka, naziv ili sastav lijeka u pogledu bilo kojeg sastojka lijeka uključujući pomoćne tvari i jačinu lijeka;
- b) podrijetlo, uključujući proizvođača, državu proizvodnje i državu podrijetla lijeka ili nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet;
- c) sljedivost, uključujući zapise i dokumente koji se odnose na promet lijeka.

Definicija se ne odnosi na lijek s nenamjernim nedostacima u kakvoći i ne odnosi se na pitanja o kršenju prava intelektualnog vlasništva. Krivotvoren može biti izvorni (inovativan) i istovrsni (generički) lijek. Navedena definicija krivotvorenog lijeka nalazi se u općim odredbama hrvatskog Zakona o lijekovima, a temelji se na definiciji krivotvorenog lijeka Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) (1).

## **1.2. Zakonska osnova**

### **1.2.1. Zakonski okvir u Europskoj uniji**

U Europskoj uniji je zamijećen alarmantan porast broja lijekova koji su krivotvoreni s obzirom na njihov identitet, sljedivost ili porijeklo. Takvi lijekovi obično sadrže sastojke nedostatne kakvoće ili krivotvorene sastojke ili uopće ne sadrže tvari uključujući djelatne tvari ili su tvari pogrešne doze te time predstavljaju ozbiljnu opasnost za javno zdravlje.

Dosadašnje iskustvo pokazalo je da krivotvoreni lijekovi ne dolaze do bolesnika samo ilegalnim putem već i putem lanca legalne opskrbe. To predstavlja posebnu opasnost za ljudsko zdravlje i može dovesti do gubitka povjerenja bolesnika u lanac legalne opskrbe. U svrhu pravodobne reakcije na tu sve veću opasnost Europska komisija je donijela Direktivu 2011/62/EU EUROPKOG PRLAMENTA I VIJEĆA od 8. lipnja 2011. kojom mijenja Direktivu 2001/83/EZ o zakoniku Zajednice koji se odnosi na lijekove za primjenu kod ljudi, u svrhu prevencije unosa krivotvorenih lijekova u legalni opskrbeni lanac (2).

### 1.2.2. Zakonski okvir u Republici Hrvatskoj

Direktiva 2011/62/EU Europskog parlamenta i Vijeća koja se odnosi na krivotvorene lijekove stupila je na snagu dana 1. srpnja 2011. godine. Direktiva je transponirana u hrvatsko zakonodavstvo te se primjenjuje kroz odredbe trenutno važećeg Zakona o lijekovima (Narodne novine, br. 76/13., 90/14.) i sljedećih podzakonskih propisa:

- 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 (Narodne novine, br. 83/13.) (3);
- Pravilnik o uvjetima i načinu utvrđivanja zahtjeva dobre proizvođačke prakse i dobre prakse u prometu na veliko djelatnih tvari te o postupku upisa u očevidnik proizvođača, uvoznika i veleprodaja djelatnih tvari i davanju potvrde o provođenju dobre proizvođačke prakse (Narodne novine, br. 83/13.) (4);
- Pravilnik o obustavi stavljanja lijeka u promet i povlačenju lijeka iz prometa (Narodne novine, br. 122/14.) i Pravilnik o provjeri kakvoće lijeka (Narodne novine, br. 60/14.) kojima je regulirano postupanje u slučaju pojave krivotvorenog lijeka (5).

U Kaznenom zakonu (Narodne novine, br. 125/11, 44/12, 56/15, 101/17.) navedene su kaznene odredbe u slučaju otkrivanja ilegalnih postupaka vezanih uz krivotvorenje lijekova.

Sukladno, Glavi XIX. Kaznena djela protiv zdravlja ljudi, propisane su sljedeće odredbe:

Članak 185. Krivotvorenje lijekova ili medicinskih proizvoda:

- 1) Proizvodnja – 6 mjeseci do 5 godina zatvora;
- 2) Nabava, skladištenje, uvoz, izvoz, stavljanje u promet – do 3 godine zatvora;
- 3) Krivotvorenje pakovanja lijeka i/ili upute i dokumentacije – do 3 godine zatvora;
- 4) Uporaba izvornog pakovanja izvan legalnog lanca – od 1 do 8 godina zatvora;
- 5) Zloupotreba povjerenja, masovna distribucija (Internet!) – od 1 do 8 godina zatvora;

Članak 186. Proizvodnja i stavljanje u promet štetnih proizvoda za liječenje:

- Pripravljanje, prodaja, stavljanje u promet proizvoda štetnih za liječenje – do 3 godine zatvora.

Članak 188. Proizvodnja i stavljanje u promet proizvoda štetnih za ljudsko zdravlje:

- Proizvodnja, prodaja i stavljanje u promet zdravstveno neispravne hrane ili drugih proizvoda štetnih za ljudsko zdravlje (dodaci prehrani!) – do 3 godine zatvora;

Članak 192. Teška kaznena djela protiv zdravlja ljudi:

- Teška tjelesna ozljeda – 6 mjeseci do 5 godina zatvora;
- Osobito teška tjelesna ozljeda – 1 do 8 godina zatvora;
- Smrt jedne ili više osoba – 3 do 12 godina zatvora (6).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj ovog specijalističkog rada je sustavnim pregledom dostupne literature prikazati globalni problem krivotvorenja lijekova i što on danas predstavlja u svijetu. Također će se detaljnije prikazati pojedini slučajevi krivotvorenja te analizirati socijalni i ekonomski utjecaj krivotvorenih lijekova na pojedinca i društvo u cjelini. Pregledno će biti prikazana važeća regulativa u EU i na području Republike Hrvatske te analizirani zaprimljeni slučajevi putem sustava žurnog uzbunjivanja i prijave od Ministarstva unutarnjih poslova i Carinske uprave Ministarstva financija. Biti će definirane aktivnosti i sustavi koji su potrebni za prevenciju, otkrivanje i mogućnosti odgovora u slučaju otkrivanja krivotvorenih lijekova.

**3. MATERIJALI I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI**



### **3.1. Krivotvoreni lijekovi u svijetu**

U posljednje vrijeme neprestano se bilježi porast prisutnosti krivotvorenih lijekova u cijelom svijetu. Prema statističkim podacima Svjetske zdravstvene organizacije krivotvoreni lijekovi u državama s nižim i srednjim nacionalnim dohotkom iznose prosječno do 10,5 % ukupnog farmaceutskog tržišta (7).

Proizvodnja krivotvorenih lijekova odvija se većinom u Aziji, najviše u Kini i Indiji, te u Latinskoj Americi, dok je prodaja vrlo visoka u Aziji i Africi te visoka u Latinskoj Americi. Za tržišta zemalja u razvoju najčešće se krivotvore lijekovi namijenjeni liječenju potencijalno smrtnih bolesti (antibiotici, onkološki lijekovi, analgetici, lijekovi za kardiovaskularne bolesti i dr.). U razvijenim zemljama najveću opasnost za prodaju krivotvorenih lijekova predstavlja internetska prodaja lijekova, koji krivotvoriteljima omogućuje pristup milijunima korisnika, tako da su krivotvoreni lijekovi prisutni i u razvijenim europskim zemljama (posebno u Velikoj Britaniji) i u SAD-u (7). Za tržišta razvijenih zemalja, najčešće se krivotvore tzv. lijekovi životnoga stila (eng. life style products), kao što su lijekovi za liječenje erektilne disfunkcije, intelektualni stimulansi, lijekovi za liječenje pretilosti, ali isto tako i kortikosteroidi, antihistaminici i sredstva namijenjena sportašima (anabolici, hormoni) (8).

Krivotvoreni lijekovi se mogu razlikovati po tipu i kvaliteti, a ovise o tržištu za koje su namijenjeni. Ponekad ne sadrže djelatnu tvar, a mogu sadržavati neodgovarajuću količinu djelatne tvari ili pogrešnu djelatnu tvar. Zamjenska djelatna tvar može biti nasumično odabrana tvar koja je kemijskom strukturom slična djelatnoj tvari u izvornom lijeku. Zamjenske tvari u krivotvorenim lijekovima mogu izazvati različite nuspojave kod pacijenata ili maskirati kliničku sliku bolesti, npr. krivotvoreni lijekovi za malariju smanjuju povišenu temperaturu, no ne liječe i sam uzrok bolesti. Zabilježeni su slučajevi prepakiranja lijekova kojima je istekao rok valjanosti kada je vrlo teško utvrditi da se radi o krivotvorenom lijeku. Također se krivotvore i djelatne tvari (eng. Active Pharmaceutical Ingredients; API),

unutarnje i vanjsko pakiranje te dokumentacija o lijeku. Pregled različitih tipova krivotvorenih lijekova otkrivenih na tržištu prikazan je u tablici 1 (9).

*TABLICA 1. PREGLED RAZLIČITIH TIPOVA KRIVOTVORENIH LIJEKOVA I MEDICINSKIH PROIZVODA OTKRIVENIH NA TRŽIŠTU (prilagođeno prema literaturnom navodu 9)*

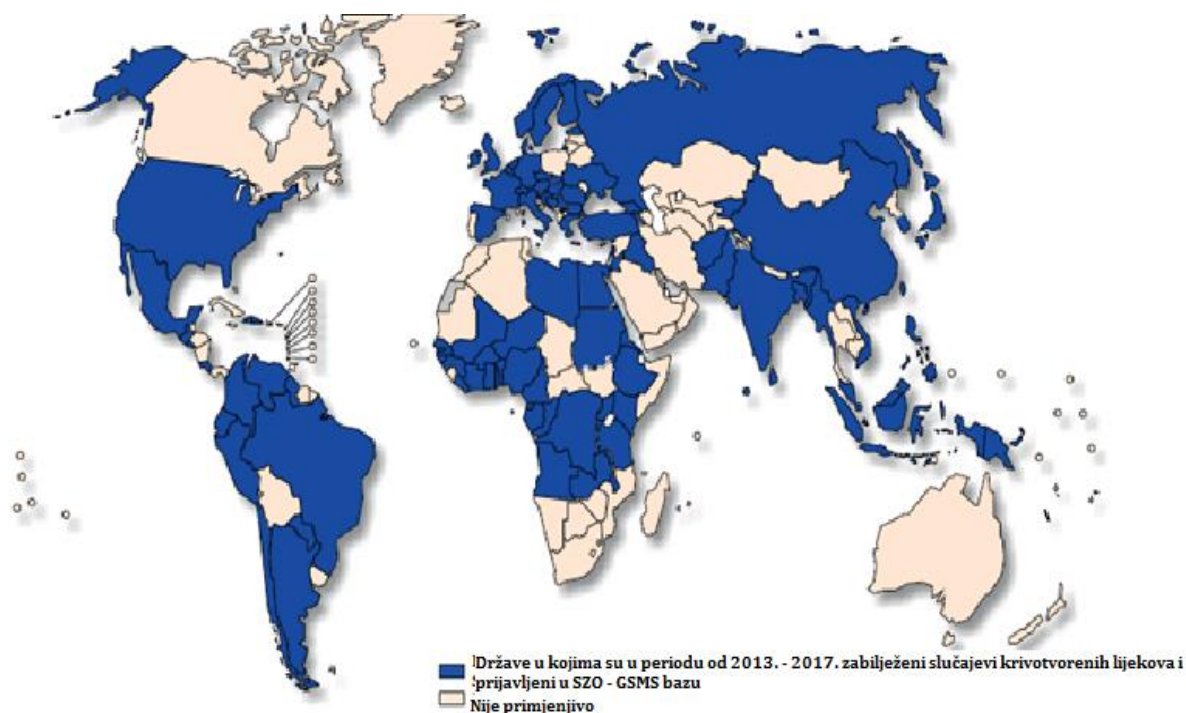
<b>Krivotvoreni lijek</b>	<b>Tip krivotvorenja</b>	<b>Karakteristike</b>
<b>Lijek</b>	Ne sadrži djelatnu tvar Kriva djelatna tvar Odgovarajuća djelatna tvar, kriva doza  Vrlo dobra kopija  Lijek kojem je istekao rok valjanosti  Hibridni lijek	Krivotvorenje izvornog imena lijeka u industrijskim zemljama Generički lijekovi za zemlje u razvoju Lijekovi životnog stila za industrijske zemlje  Prepakirani lijekovi sa lažnim datumom  Sadrži ponovno iskorištene dijelove lijeka
<b>Djelatna tvar (API)</b>	Neodobrena djelatna tvar Djelatna tvar proizvedena drugim postupkom Djelatna tvar proizvedena kod neodobrenog proizvođača i lažno označena	Nije primjenjivo
<b>Medicinski proizvod</b>	Stari prepakirani medicinski proizvod Neodgovarajući medicinski proizvod lažno označen	Nije primjenjivo
<b>Pakiranje</b>	Kopija pravog pakiranja lijeka	Otisnuti podaci su ponekad neodgovarajući u usporedbi s originalnim pakiranjem
<b>Dokumentacija</b>	Lažna dokumentacija (Ovjernica o sukladnosti, status uvoznika lijeka, itd.)	Nije primjenjivo

### 3.1.1. Rezultati istraživanja provedenih u SZO

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) u suradnji s drugim nadležnim i regulatornim tijelima provodi praćenje i izvješćivanje o zabilježenim slučajevima krivotvorenih lijekova. Iako je iznimno teško odrediti pravi broj i količinu krivotvorenih lijekova na današnjem tržištu, zadnji objavljeni podaci govore o tome da je problem vrlo raširen i ima tendenciju rasta. Djelomičan uzrok povećanju je globalizacija i trgovina lijekovima putem interneta koji povećavaju kompleksnost lanca prodaje te time omogućuju lakši ulazak krivotvorina na tržište.

Sustavni je pristup problemu otkrivanja i praćenja krivotvorenih lijekova još uvijek u začetku. SZO je u lipnju 2013. godine pokrenula sustav „Globalnog nadzora i praćenja krivotvorenih lijekova“ (eng. Global Surveillance and Monitoring System for substandard and falsified medical products; GSMS) koji nacionalnim regulatornim tijelima omogućuje prijavu sumnje u krivotvorene lijekove i pruža informacije o sličnim slučajevima u svijetu. U slučaju prijavljenih krivotvorina, stručnjaci SZO pomažu nacionalnim tijelima u istrazi te provode postupak žurnog uzbunjivanja (engl. rapid alert).

Dosada je u navedeni sustav GSMS prijavljeno oko 1500 slučajeva krivotvorenih lijekova od kojih se neki lijekovi broje u milijunima pakiranja, dok su kod nekih lijekova zabilježeni pojedinačni slučajevi krivotvorenja. (10)



*SLIKA 1. PRIKAZ DRŽAVA U KOJIMA SU U PERIODU OD 2013. – 2017. GODINE ZABILJEŽENI SLUČAJEVI KRIVOTVORENIH LIJEKOVA (prilagođeno prema literaturnom navodu 10)*

Kao što je vidljivo na slici 1. krivotvoreni lijekovi prisutni su i u zemljama s visokim nacionalnim dohotkom. Prema rezultatima studije, utvrđeno je da te zemlje obično imaju osigurane resurse i regulatornu mrežu koja omogućuje nadzor i istragu. Ako prijavljeni slučaj nema utjecaj na druge zemlje, takvi slučajevi se vrlo često niti ne prijavljuju u GSMS sustav.

Zaprimljene su prijave krivotvorenih lijekova u svim terapijskim skupinama kao što su antibiotici, antimalarici, onkološki lijekovi, kontracepcijska sredstva, cjepiva, itd. (tablica 2.). Jednako se krivotvore izvorni (inovativni) i istovrsni (generički) lijekovi. Studija je otkrila visoku učestalost krivotvorenja tzv. lijekova životnoga stila (eng. life style products), u što se ubrajaju lijekovi za liječenje erektilne disfunkcije, lijekovi za mršavljenje i povećanje mišićne mase te razni kozmetički proizvodi (10).

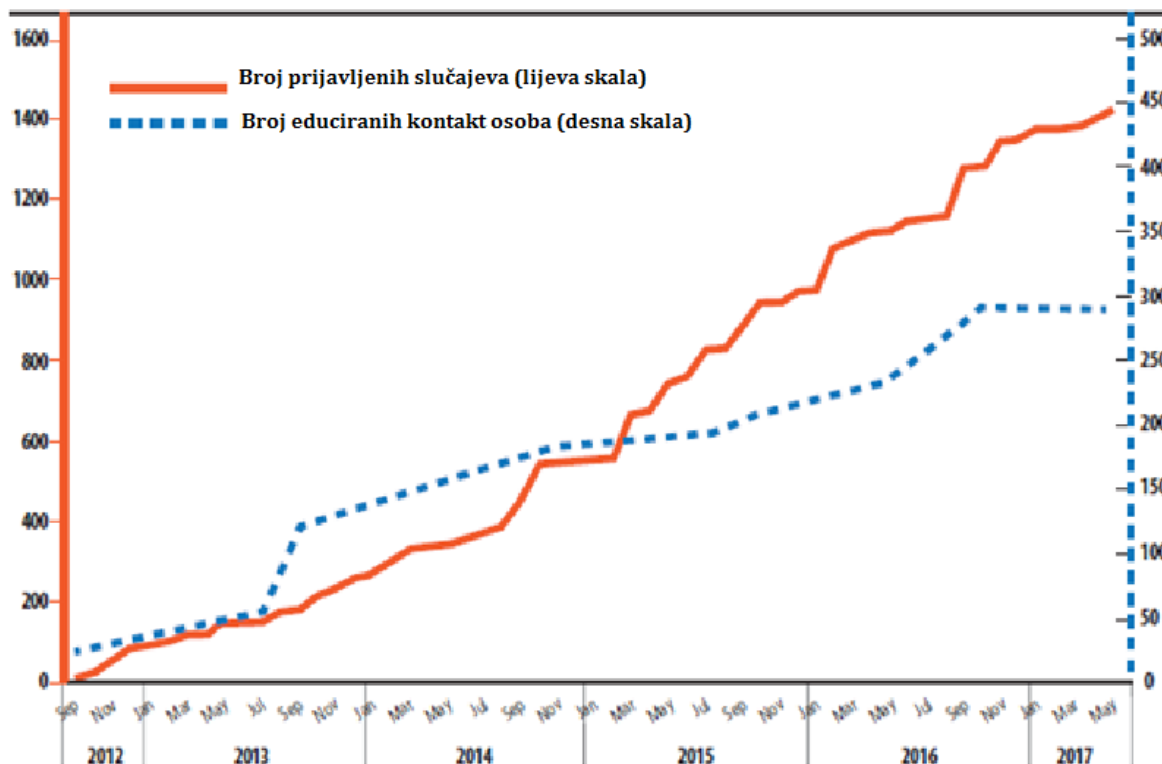
*TABLICA 2. PRIMJERI KRIVOTVORENIH LIJEKOVA PREMA TERAPIJSKIM SKUPINAMA, A PRIJAVLJENI U GSMS SUSTAV (SZO) IZMEĐU 2013. - 2017. GODINE (prilagođeno prema literaturnom navodu 10)*

Skupine lijekova	Broj zemalja u kojima su zabilježeni krivotvoreni lijekovi	Ukupan broj prijava	Udio u ukupnom broju prijava (%)
Anestetici i analgetici	29	126	8,5
Antibiotici	46	244	16,9
Lijekovi za liječenje zloćudnih bolesti	19	100	6,8
Kontraceptivi i lijekovi za liječenje neplodnosti	19	29	2,0
Antidijabetici	7	11	0,8
Lijekovi s djelovanjem na srce i krvožilje	22	75	5,1
Lijekovi za liječenje bolesti uzrokovane HIV-om / hepatitisa	9	43	2,9
Lijekovi životnoga stila*	37	124	8,5
Antimalarici	26	286	19,6
Lijekovi za mentalno zdravlje	19	45	3,1
Cjepiva	11	29	2,0

\*Lijekovi životnoga stila uključuju lijekove za liječenje erektilne disfunkcije, lijekove za liječenje pretilosti, sredstva namijenjena sportašima „body-building“ (anabolici, hormoni) i kozmetičke proizvode.

Tijekom 2017. godine SZO je pokrenula imenovanje i umrežavanje lokalnih kontakt osoba („focal points“) koje su zadužene za izvješćivanje o zabilježenim slučajevima krivotvorenih lijekova.

Također, SZO ulaže znatne napore u edukaciju svih sudionika u procesu. Kao što je vidljivo na slici 2., distribucija rezultata i broj prijavljenih slučajeva ovisna je o stupnju informiranosti nacionalnih regulatornih tijela o mogućnostima prijave u GSMS sustav (10).



SLIKA 2. OMJER BROJA PRIJAVLJENIH SLUČAJEVA KRIVOTVORENIH LIJEKOVA I PROVEDENIH EDUKACIJA TZV. LOKALNIH KONTAKT OSOBA (ENG. „FOCAL POINTS“) (prilagođeno prema literaturnom navodu 10)

### 3.1.2. Ograničeni izvori podataka o krivotvorenim lijekovima iz ostalih studija

Studija provedena od strane SZO daje naznaku veličine problema krivotvorenih lijekova, no vrlo je teško odrediti koliko točno krivotvorenih lijekova postoji na tržištu. Najreprezentativnije rezultate pokazale bi studije s rezultatima provjere kakvoće lijeka prema zahtjevima kakvoće na uzorku lijekova s tržišta. No, troškovi takvih studija su vrlo visoki te je vrlo malo studija provedeno na uskom geografskom području.

Većina provedenih studija usredotočena je na područja u kojima je predviđeno postojanje problema s krivotvorinama. Provedeno je nekoliko studija u Africi i jugoistočnoj Aziji koje su uključivale antimalarik artemisinin. Studiju o utjecaju krivotvorenog lijeka artemisinina na zdravlje pacijenata i troškove liječenja provedena je u „London School of Hygiene and tropical Medicine“, a temeljem

zahtjeva SZO. Prema rezultatima studije, krivotvoreni lijek ima značajan negativan utjecaj na zdravlje pacijenata (povećanje broja smrtnih slučajeva) te na povećanje troškova liječenja (11).

Također su provedene studije ispitivanja pojave krivotvorenih antibiotika na tržištu zemalja niskog ili srednjeg nacionalnog dohotka. Prema rezultatima, 1 od 10 ispitanih lijekova u tim studijama ne zadovoljava propisane zahtjeve kakvoće. Za neke se antibiotike sa sigurnošću može potvrditi da su krivotvoreni, dok je za neke teško utvrditi radi li se o krivotvorenom lijeku ili je utvrđen OOS rezultat (eng. Out of specification) uslijed lošeg pakiranja ili skladištenja koje je rezultiralo razgradnjom djelatne tvari (12).

U nekoliko studija je ispitivana kakvoća lijekova koji se prodaju putem interneta. Rezultati su pokazali da kupnja lijekova preko interneta raste u zemljama s visokim i srednjim dohotkom, te su lijekovi vrlo često loše kvalitete (13).

### **3.1.3. Primjeri krivotvorenih lijekova u svijetu**

#### **3.1.3.1. Harvoni**

Za liječenje hepatitisa C je tijekom 2013 g. odobren lijek sofosbuvir pod imenom Sovaldi. Hepatitis C nakon dužeg vremena može dovesti do ciroze ili raka jetre. Prema rezultatima kliničke studije, izlječenje pri korištenju lijeka sofosbuvira je postignuto u 90 % pacijenta koji su ga uzimali u kombinaciji s druga dva lijeka ribavirinom i interferonom. U trenutku dolaska lijeka na tržište cijena je iznosila oko 95 000 \$ za terapiju u trajanju od 12 tjedana.

Mjesecima poslije, na tržište je došao drugi lijek pod imenom Harvoni (sofosbuvir i ledipasvir u kombinaciji). Primjena lijeka Harvoni je bila lakša i smatralo se da izaziva manje nuspojave. Prema rezultatima studije iz 2016. godine, cijena lijeka Harvoni je u Americi iznosila oko 50 400 \$, a 44 500 \$ za Sovaldi za terapiju u trajanju od 12 tjedana.

U Japanu je cijena bila čak nešto viša; cijena lijeka Harvoni iznosila je 55 500 \$, a lijeka Sovaldi 43 000 \$.

Krivotvoritelji su vrlo brzo uočili priliku za zaradu, odnosno zamjenu ova dva lijeka koja donosi profit od 10 000 \$ po pacijentu, te su u bočice lijeka Harvoni punili Sovaldi tablete. No

čak nisu stali na zamjeni ova dva lijeka, već su čak punili vitamin C umjesto pravog lijeka. Prijevara je brzo otkrivena, no u takvim situacijama visoka cijena lijeka osigurava brzu zaradu u kratkom periodu. Krivotvoreni lijek Harvoni otkriven je u više zemalja i prijavljen SZO (10).



SLIKA 3. KRIVOTVORENI LIJEK HARVONI U JAPANSKIM LJEKARNAMA (10)

### 3.1.3.2. Avastin

Lijek Avastin (djelatna tvar bevacizumab) je citostatik koji se primjenjuje u liječenju različitih tipova tumora kod odraslih osoba, a koristi se u kombinaciji s drugim citostaticima i vrlo često je korišten za liječenje raka dojke. Cijena je u SAD iznosila oko 2400 \$ po injekciji. Tijekom studenog 2011. godine Američka agencija za hranu i lijekove (FDA) je odlučila da se navedeni lijek ne primjenjuje za rak dojke budući da su rezultati zadnjih kliničkih studija pokazali neučinkovitost, no pojedine pacijentice i liječnici odlučili su ga koristiti i nadalje.

Tri mjeseca kasnije FDA je objavila da je u najmanje 19 ispitivanih slučajeva potvrđen krivotvoreni lijek Avastin. Cijena lijeka je bila oko 1900 \$ (oko 500 \$ niže od pravog lijeka), te je provjerom kakvoće lijeka utvrđeno je da lijek nije sadržavao djelatnu tvar bevacizumab.

Otkrivanje lanca nabave je bilo vrlo složeno, distributer iz Sjedinjenih američkih država je nabavio lijek preko internetske ljekarne od podružnice veleprodaje koja se nalazi u Velikoj Britaniji. Britanska veleprodaja je nabavila lijek u veleprodaji u Danskoj. Danska kompanija je kupila lijek preko Švicarske tvrtke, koja ja nabavila lijek u Egiptu. Egipatski trgovac je nabavio lijek iz Turske preko brokera iz Sirije. Ovaj slučaj dokazuje koliko je složen put nabave lijeka što olakšava ulazak krivotvorenih lijekova na tržištu (10).





*SLIKA 4. KRIVOTVORENI LIJEK AVASTIN (10)*

### **3.1.3.3. Operacija Volcano - slučaj Herceptin**

Krađe lijekova su veliki problem u Italiji, prilikom kojih se krađu lijekovi iz dostavnih vozila i ljekarni. Od 2011. godine povećava se učestalost krađa u Italiji pa je talijanska Agencija za lijekove (tal. Agenzia Italiana del Farmaco; AIFA) osnovala poseban odjel koji se bavi problemom krađa i krivotvorina. Navedeni odjel je započeo projekt suradnje s industrijom s ciljem razmjenjivanja podataka o krađama.

Slučaj Herceptin je započeo u ožujku 2014. godine nakon prijave njemačkog paralelnog distributera koji je zaprimio lijek Herceptin 150 mg (trastuzumab) od veleprodaje iz Velike Britanije. Primijećene su slijedeće razlike: serijski broj se razlikovao na unutarnjem i vanjskom pakiranju, lijek je bio djelomično tekući iako se radi o praškastom farmaceutskom obliku lijeka, primijećen je prašak s vanjske strane bočice te je uočeno da su bočice otvarane i ponovno zatvarane. Prema rezultatima istrage, utvrđeno je da su bočice ukradene iz talijanskih bolnica koje su nakon prepakiranja u ilegalnoj veleprodaji vraćene na tržište. Zapljena je izvršena u Njemačkoj, Finskoj i Velikoj Britaniji, dok je distribucija izvršena putem ilegalnih veleprodaja na Cipru, u Mađarskoj, Latviji, Rumunjskoj, Slovačkoj, Sloveniji i Grčkoj, a koje su bile povezane s kriminalnim udruženjem u Italiji. Te su veleprodaje



koristile lažne račune i slale ih legalnim distributerima u drugim EU zemljama. AIFA je pokrenula povlačenje bočica koje su potvrđene kao krivotvorine, kako ne bi izazvale nestašicu na tržištu, te su sve zemlje provjeravale lijek Herceptin uvezen na njihovo tržište. Nakon istrage utvrđeno je da su i drugi ukradeni lijekovi u Italiji prepakiravani i ponovno vraćeni na tržište. U slučaju Volcano je do kraja srpnja 2015. godine bilo uključeno 17 zemalja, otkriveno je više od 2000 pakiranja lijekova, provedeno više od 3000 transakcija, a u Italiji je uhićeno 60 ljudi.

Opisani slučaj pokazuje problem kojeg donosi paralelni uvoz lijekova, a zbog nedostatka zakonskih odredbi za postupke dobre prakse u prometu lijekova na veliko (eng. Good Distribution Practice; GDP), odnosno nedostatne provedbe inspekcija u veleprodajama. Također je vidljiv problem praćenja lijeka i suradnje između policije, sudstva i regulatornih tijela nadležnih za lijekove. Nakon operacije provedene su slijedeće aktivnosti s ciljem sprječavanja takvih slučajeva: pojačane inspekcije veleprodaja, analiza računa o kupnji i prodaji talijanskih operatera, implementacija baze podataka s podacima faktura i objava putem mrežnih stranica, izrada „crne liste”popisa ukradenih lijekova i validacija mehanizma izvoz/opskrba (14).



SLIKA 5. KRIVOTVORENI LIJEK HERCEPTIN OTKRIVEN TIJEKOM OPERACIJE VOLCANO (14)

### **3.1.3.4. Haloperidol – Diazepam**

Slučaj se dogodio u prosincu 2014. godine u području Ituri koje se nalazi na pograničnom području između Ugande i južnog Sudana. Primijećeni su učestali slučajevi tremora kod pacijenata od kojih je 60 % bilo djece. Tremor je bio praćen ukočenjem vrata i pojavom ostalih simptoma, poznatih pod zajedničkim imenom distonija. Lokalni zdravstveni djelatnici nisu odmah prepoznali simptome, te je Ministarstvo zdravlja konzultiralo liječnike iz nevladine organizacije „NGO Medecins San Frontiers“ koji također nisu uspjeli pronaći uzrok. Najprije su sumnjali u meningitis, no testiranja su bila negativna. Sumnjalo se u novu bolest ili trovanje iz okoliša, te su testirani uzorci tla i vode, no rezultati su također bili negativni. U istragu su se uključili toksikolozi koji su postavili dijagnozu trovanja lijekom. Skupljeni su uzorci urina, a budući da u tom području nije postojao opremljen laboratorij, uzorci su poslani u laboratorij u Francusku. Svi uzorci su bili pozitivni na haloperidol, djelatnu tvar koja se nalazi u antipsihoticima za liječenje šizofrenije. Predoziranje haloperidolom uzrokuje opisane nuspojave te ponekad može izazvati komu u pacijenata. U analiziranim uzorcima lijeka pronađen je haloperidol u dozama koje su 20 puta veće od maksimalne dozvoljene doze za dijete. Svi su testirani uzorci lijekova bili označeni kao diazepam, pod trgovačkim imenom Valium, koji se često koristi za liječenje anksioznosti. Do trenutka završetka istrage, 930 ljudi je hospitalizirano od čega je 11 umrlo. Daljnjom istragom utvrđeno je da su kutije diazepamima bile originalne, no prepakirane su i napunjene haloperidolom. Postavljeno je pitanje zašto se diazepam toliko široko koristio, osobito kod djece. Prema tvrdnjama zdravstvenih djelatnika, diazepam je korišten zbog smanjenja simptoma tremora uzrokovanog malarijom, što je ujedno pokazatelj iracionalne upotrebe lijeka. Poznato je da antimalarik djeluje i na simptome, ali liječi i sam uzrok bolesti. No, kako je ovo područje ratno i nesigurno područje, vrlo često je teško nabaviti pravi lijek, tako da se koristi prvi raspoloživi lijek.

Nakon otkrivanja krivotvorenog diazepama, SZO je objavila obavijest o žurnom uzbunjivanju te je pokrenuto povlačenje navedenog lijeka. Opisani slučaj pokazuje nekoliko problema povezanih s krivotvorenim lijekovima, prije svega lošu infrastrukturu, ograničen pristup sigurnim i kvalitetnim lijekovima, iracionalnu upotrebu lijekova, slabi regulatorni nadzor, nedostatak internacionalne suradnje i nedostatak opremljenih laboratorija koji bi ubrzali otkrivanje uzroka, te loš primjer povlačenja koji je mogao uzrokovati nestašicu i time ulazak novih krivotvorina na tržište (10).



*SLIKA 6. MEDICINSKI CENTAR „NGO MEDECINS SAN FRONTIERS“ GDJE SU LIJEČENI PACIJENTI OBOLJELI USLIJED PRIMJENE KRIVOTVORENOG DIAZEPAMA (10)*

### **3.1.3.5. Efedrin**

U prijavljenom slučaju u Afganistanu iz 2014. godine povećala se potreba za efedrinom, stimulansom centralnog živčanog sustava, koji se koristi za regulaciju krvnog tlaka tijekom kirurških zahvata. Zbog ratnih operacija pokazala se potreba za više kirurških intervencija, a time i potreba za zalihom efedrina. No upravljanje zalihama je bilo vrlo složeno zbog zabrana uvoza i izvoza efedrina koji se koristi i kao prekursor u proizvodnji metamfetamina.

Kako bi izbjegli birokratski sustav, mnogi lokalni distributeri su nabavljali efedrin bez ispravne dokumentacije. Efedrin je nabavljen preko distributera koji je tvrdio da je nabavio efedrin od proizvođača Bayer iz SAD. Nakon nekoliko mjeseci korištenja, liječnici su počeli sumnjati u lijek zbog učestalosti pojave visokog tlaka u pacijenata. Uzorci su poslani na testiranje u Bayer te se brzo otkrilo da se radi o krivotvorenom lijeku.

Ovaj slučaj pokazuje da politička nestabilnost i sukobi omogućuju ulazak krivotvorenih lijekova, te je suradnja između zdravstvenih institucija, carine i sudstva vrlo važna u cilju prevencije ovakvih slučajeva (10).

### **3.2. Krivotvoreni lijekovi u Republici Hrvatskoj**

U Republici Hrvatskoj do danas nije zabilježena prisutnost krivotvorenih lijekova u ovlaštenim lancima opskrbe (javne i privatne ljekarne, bolničke ljekarne, veleprodaje lijekova, specijalizirane prodavaonice za prodaju lijekova na malo). U Republici Hrvatskoj uspostavljen je dobar sustav praćenja sigurnosti primjene lijekova odnosno sustav praćenja neispravnosti kakvoće lijekova u prometu (8). Zakonom o lijekovima i odgovarajućim pravilnicima jasno se naglašava da sve pravne i fizičke osobe koje obavljaju promet na veliko i malo lijekovima, kao i proizvođači lijekova, moraju odmah obavijestiti HALMED o krivotvorenom lijeku koji zaprime ili im je ponuđen ili je riječ o sumnji na krivotvoreni lijek (1).

No, problem predstavljaju ilegalni lanci opskrbe (ilegalni uvoz, neovlaštena prodajna mjesta, oglasnici, elektronička pošta i sl.) kod kojih dolazi do prodaje lijekova na crnom tržištu. Ti lijekovi su podrijetlom iz drugih država i uglavnom nemaju odobrenje za stavljanje u promet u Hrvatskoj, iako se radi o poznatim djelatnim tvarima, koje su ugrađene u druge lijekove odobrene u Hrvatskoj. U takvim ilegalnim lancima najčešće se pojavljuju lijekovi za liječenje erektilne disfunkcije koji uključuju djelatne tvari sildenafil i tadalafil, a koji se nude po nižim cijenama (8).

### 3.2.1. Suradnja HALMED-a s Ministarstvom unutarnjih poslova i Carinskom upravom Ministarstva financija

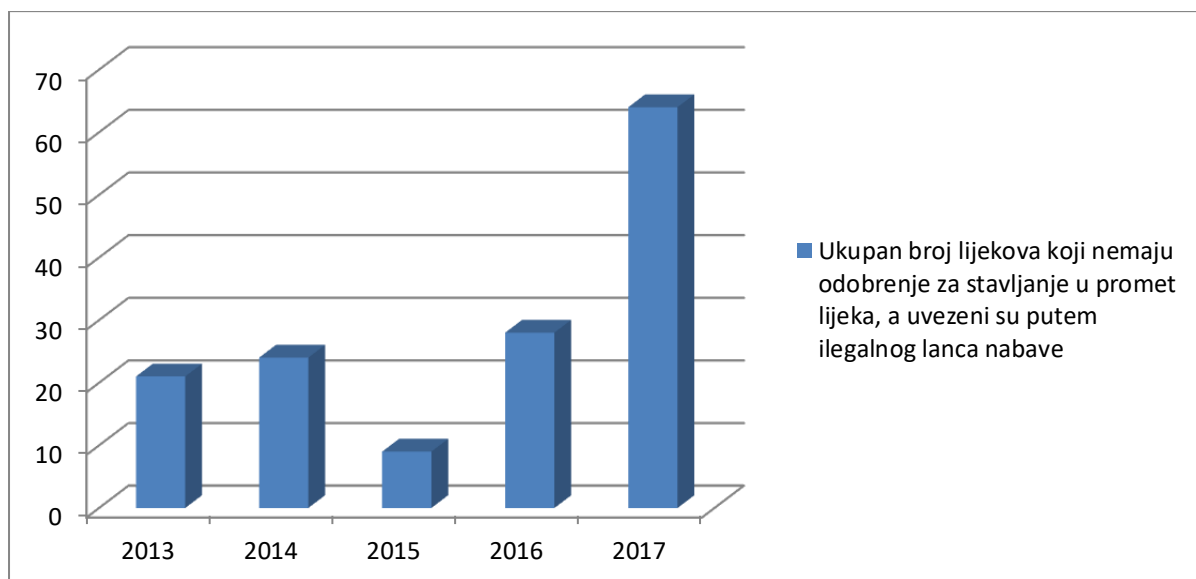
U svrhu borbe protiv krivotvorenih lijekova, u Hrvatskoj je uspostavljena suradnja između carine, policije, Ministarstva zdravstva i HALMED-a. Određene su kontakt osobe i provodi se intenzivna razmjena informacija u skladu s nadležnostima. HALMED pruža stručne informacije u pogledu razvrstavanja i identifikacije proizvoda te usmjerava na daljnje nadležno postupanje, a u određenim slučajevima provodi i provjeru kakvoće proizvoda/lijeka pod sumnjom (15).

U tablici 3. prikazani su podaci o lijekovima otkrivenih u ilegalnom lancu opskrbe od strane carine i Ministarstva unutarnjih poslova, a za koje je HALMED sudjelovao u postupku razvrstavanja i identifikacije. Također je vidljivo da dosad nisu potvrđeni krivotvoreni lijekovi u ilegalnom lancu nabave. Potvrda o krivotvorini ili izvornosti predmetnog lijeka može se donijeti jedino nakon pregleda uzorka i provedene laboratorijske analize u Agenciji za lijekove i medicinske proizvode te uz suradnju proizvođača lijeka koji posjeduje cjelovite podatke o proizvedenim serijama lijeka. Lijekovi koji nemaju odobrenje za stavljanje u promet ne smiju se nalaziti u prometu u Republici Hrvatskoj, te se takvi lijekovi mogu uvoziti jedino uz izvanredno odobrenje koje izdaje Agencija (16).

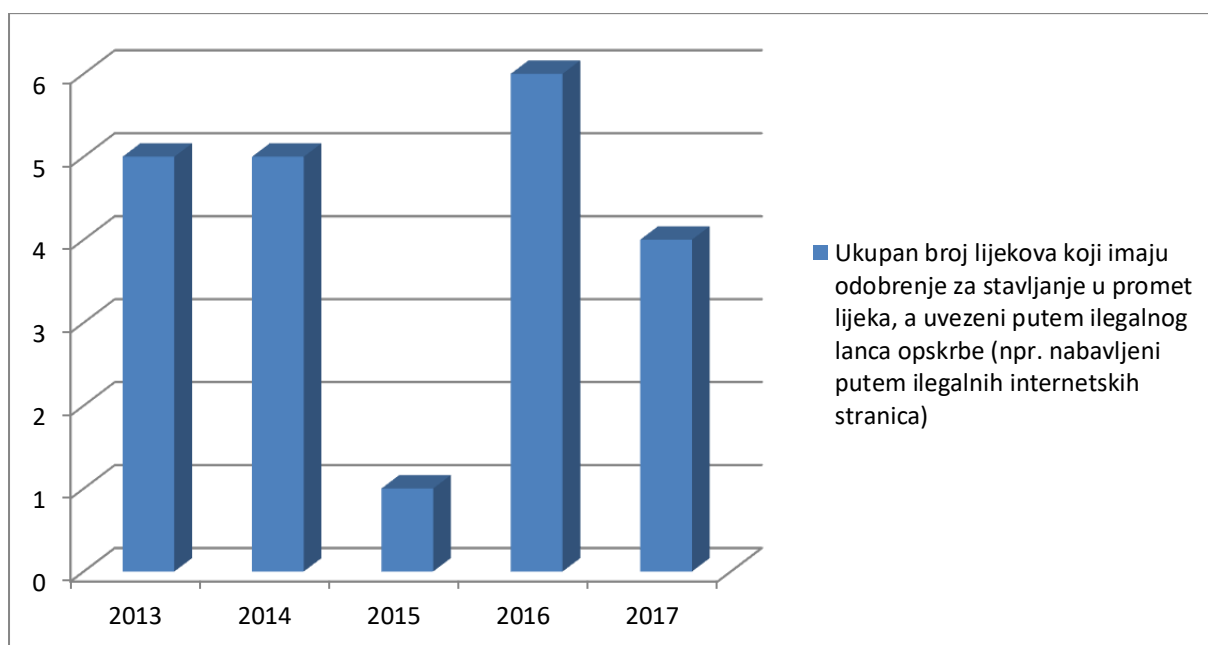
*TABLICA 3. PODACI O LIJEKOVIMA KOJI SU OTKRIVENI U ILEGALNOM LANCU OPSKRBE OD STRANE CARINE I MINISTARSTVA UNUTARNJIH POSLOVA, A ZA KOJE JE HALMED SUDJELOVAO U POSTUPKU RAZVRSTAVANJA I IDENTIFIKACIJE (16)*

	Ukupan broj lijekova koji nemaju odobrenje za stavljanje u promet, a uvezeni su putem ilegalnog lanca nabave	Ukupan broj lijekova koji imaju odobrenje za stavljanje u promet, a uvezeni su putem ilegalnog lanca nabave (npr. ilegalne internetske stranice)	Ukupan broj potvrđenih krivotvorenih lijekova iz ilegalnog lanca nabave
2013.	21	5	0
2014.	24	5	0
2015.	9	1	0
2016.	28	6	0
2017.	64	4	0

Prema grafičkom prikazu na slici 7. vidljivo je da se povećava broj lijekova koji nemaju odobrenje za stavljanje u promet, a uvezeni su putem ilegalnog lanca nabave u Republiku Hrvatsku, što je u skladu s kretanjima na međunarodnom tržištu.



SLIKA 7. PRIKAZ UKUPNOG BROJA LIJEKOVA KOJI NEMAJU ODOBRENJE ZA STAVLJANJE U PROMET, A UVEZENI SU PUTEM ILEGALNOG LANCA NABAVE U PERIODU OD 2013. – 2017. GODINE (16)



SLIKA 8. PRIKAZ UKUPNOG BROJA LIJEKOVA KOJI IMAJU ODOBRENJE ZA STAVLJANJE U PROMET, A UVEZENI SU PUTEM ILEGALNOG LANCA NABAVE U PERIODU OD 2013. – 2017. GODINE (16)

Prema rezultatima prikazanim na slici 8., ukupan broj lijekova koji imaju odobrenje za stavljanje u promet, a uvezeni su putem ilegalnog lanca nabave u Republiku Hrvatsku u periodu od 2013. – 2017. godine relativno je nizak i nema tendenciju rasta. Može se zaključiti da je kupnja lijekova preko interneta ili drugih ilegalnih načina u Republici Hrvatskoj još uvijek vrlo rijetka, te da je većina lijekova nabavljena putem legalnog lanca distribucije.

U Agenciji za lijekove i medicinske proizvode ne provodi se provjera kakvoće zaplijenjenih lijekova, već HALMED sudjeluje u postupku razvrstavanja i identifikacije lijekova prijavljenih od strane Ministarstva unutarnjih poslova i Carinske uprave Ministarstva financija.

Tijekom 2011. godine provedena je studija ispitivanja lijekova za liječenje erektilne disfunkcije koji su zaplijenjeni pri pokušaju ilegalnog unosa preko granice. Zapljenu je provela Carinska uprava Ministarstva financija RH te dostavila Agenciji za lijekove i medicinske proizvode na laboratorijsku analizu. Provedena su ispitivanja na tabletama Viagra 100 mg u blisterima (djelatna tvar: sildenafil), koje imaju odobrenje za stavljanje u promet lijeka, a koje su ilegalnim putem unesene u Republiku Hrvatsku, te na uzorcima lijekova koji nemaju odobrenje za stavljanje u promet: Cobra 100 mg tablete (djelatna tvar: sildenafil), Vega 100 mg tablete (djelatna tvar: sildenafil), Sildofil 100 mg tablete (djelatna tvar: sildenafil), Magra oral jelly 100 mg gel za oralnu uporabu (djelatna tvar: sildenafil) i Tadlis 20 mg tablete (djelatna tvar: tadalafil). Ispitivanja su obuhvaćala potvrdu identiteta metodom tekućinske kromatografije visokog učinka (HPLC) i metodom infracrvene spektroskopije te sadržaj djelatne tvari metodom tekućinske kromatografije visokog učinka (HPLC) uz uporabu poredbenih tvari. Prema rezultatima ispitivanja, utvrđeno je da je neispravnost u kakvoći utvrđena kod 3 uzorka s djelatnom tvari sildenafil, dok su 3 uzorka s djelatnim tvarima sildenafil i tadalafil sadržavala deklariranu djelatnu tvar unutar prihvatljivih granica zahtjeva kakvoće. No, čak i u slučaju kada se djelatna tvar nalazi unutar prihvatljivih granica odstupanja, ne može se donijeti siguran zaključak da je riječ o originalnom lijeku. Potvrda



izvornosti ili krivotvorine dostavljenih uzoraka može se napraviti samo uz suradnju i mišljenje proizvođača originalnog lijeka temeljem cjelovitih podataka o proizvedenim serijama lijeka. Proizvođač originalnog lijeka u slučaju sumnje na krivotvorinu može u svojim laboratorijima ciljano provesti niz dodatnih ispitivanja kao što su npr. dodatni profili čistoće djelatne tvari, identifikacija i profil pomoćnih tvari korištenih u oblikovanju gotovog lijeka, identifikacija vrsta i materijala primarnog i sekundarnog pakiranja, tiskarski otisak upute i pakiranja te niz drugih ispitivanja (8).

### **3.2.2. Podaci o krivotvorenim lijekovima zaprimljenih u HALMED-u putem sustava žurnog uzbunjivanja**

Međunarodna suradnja i razmjena informacija o prisutnosti krivotvorenih lijekova na određenim tržištima u svijetu je izuzetno važna. Unutar međunarodne suradnje HALMED sudjeluje u razmjeni podataka kada je potrebno žurno djelovanje kako bi se zaštitilo zdravlje ljudi, u slučajevima opisanim u članku 62. Zakona o lijekovima (Narodne novine, br. 76/13, 90/14).

Sukladno članku 62. stavka 1. HALMED mora obustaviti stavljanje lijeka u promet i zatražiti povlačenje lijeka iz prometa u jednom od sljedećih slučajeva:

- da je lijek neprihvatljivo štetan, ili
- da je lijek nedovoljno terapijski djelotvoran, ili
- da je odnos rizika i koristi nepovoljan, ili
- da kvalitativni i/ili kvantitativni sastav lijeka nije u skladu s deklariranim, ili
- da nije provedena provjera kakvoće lijeka, sastava lijeka i međuproizvoda, ili
- da lijek nije proizveden u skladu s proizvodnom dozvolom, ili
- da je lijek krivotvoren (11).

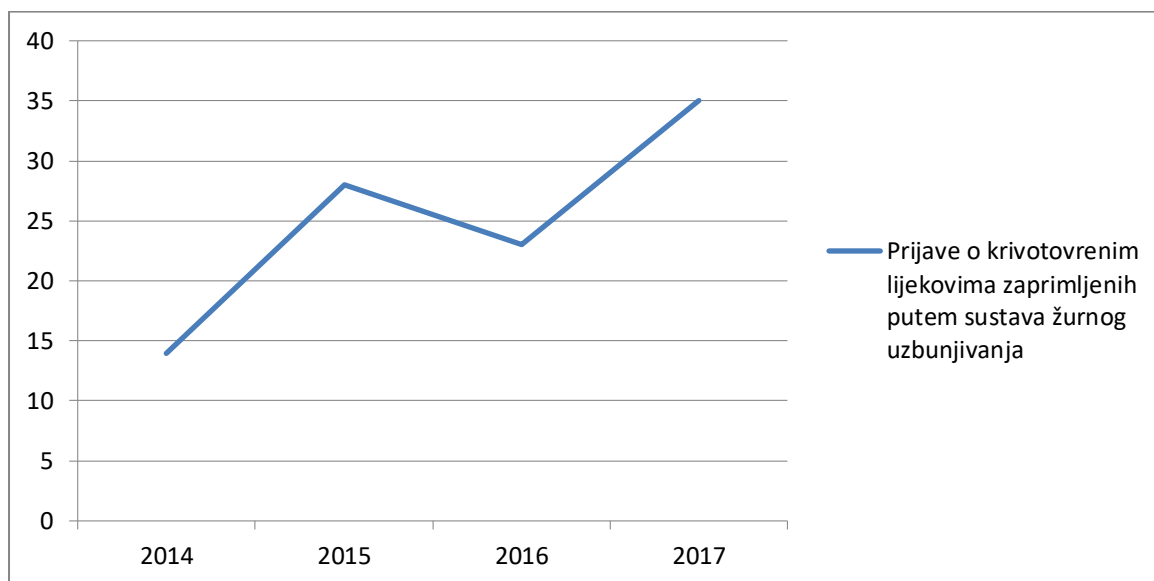
Navedena suradnja uključuje postupak razmjene informacija između nadležnih tijela država članica Europskog gospodarskog prostora (eng. European Economic Area; EEA - jedinstveni europski gospodarski prostor, koji čini Europska unija, Norveška, Island i Lihtenštajn),



zemalja potpisnica sporazuma o međusobnom priznavanju (eng. Mutual Recognition Agreement; MRA), te nadležnih tijela koja sudjeluju u farmaceutsko-inspekcijsko-konvencijskoj shemi (eng. Pharmaceutical Inspection Convention Scheme; PICS), Europske komisije i međunarodnih organizacija (Vijeća Europe / Europskog ravnateljstva za kakvoću lijekova i zdravstvenu skrb, SZO).

Pritom se putem liste kontakata šalje obavijest o žurnom uzbunjivanju (eng. „rapid alert“) kojom se ostala nadležna tijela obavještavaju da je u zemlji gdje se lijek nalazi u prometu uočena neispravnost lijeka ili je pokrenut postupak obustave ili povlačenja serije lijeka. Postupak žurnog uzbunjivanja pokreće se u slučajevima kada lijek predstavlja ozbiljnu izravnu opasnost za zdravlje ljudi te postoji potreba zajedničkog uklanjanja lijeka s neispravnosću u kakvoći ili u slučaju sumnje na krivotvorinu. Postupak se također koristi i za prijenos drugih informacija, kao što su posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi ili obavijesti o dodatnim informacijama na već prijavljeni slučaj kroz sustav žurnog uzbunjivanja.

Prema grafičkom prikazu na slici 9. utvrđeno je da broj zaprimljenih prijava raste, te je u 2017. godini zabilježen najveći broj prijava. Prema podacima, dosad nije zabilježen niti jedan slučaj da se serija krivotvorenog lijeka, prijavljena putem sustava žurnog uzbunjivanja, nalazila u prometu u legalnom lancu opskrbe tržišta u Republici Hrvatskoj (16).



*SLIKA 9. PRIKAZ PRIJAVA O KRIVOTVORENIM LIJEKOVIMA ZAPRIMLJENIH U HALMED-U PUTEM SUSTAVA ŽURNOG UZBUNJIVANJA U PERIODU 2014. – 2017. GODINA (16)*

### **3.3. Uzroci krivotvorenja lijekova**

Prema dosad zaprimljenim slučajevima krivotvorenih lijekova može se zaključiti da su krivotvoreni lijekovi najviše prisutni na područjima gdje je:

- ograničen pristup kvalitetnim, sigurnim i djelotvornim lijekovima;
- slab nadzor nad provođenjem dobre proizvođačke prakse u proizvodnji, provjeri kakvoće i distribuciji lijekova;
- prisutan niski etički kodeks u državnim tijelima, uz korupciju u javnom i privatnom sektoru (7).

Shematski prikaz čimbenika koji utječu na pojavu krivotvorenih lijekova prikazan je na slici

10.



*SLIKA 10. SHEMATSKI PRIKAZ ČIMBENIKA KOJI UTJEČU NA POJAVU KRIVOTVORENIH LIJEKOVA (prilagođeno prema literaturnom navodu 10)*

### **3.3.1. Ograničen pristup kvalitetnim, sigurnim i djelotvornim lijekovima**

Iako je globalno tržište lijekovima povećano tijekom zadnjih godina, milijuni ljudi i dalje nemaju pristup osnovnim lijekovima koji su im potrebni. Ograničeni pristup kvalitetnim i sigurnim lijekovima omogućio je ulazak krivotvorenih lijekova na tržište.

Nestašica pojedinog lijeka na tržištu, pri čemu ljekarne, bolnice i ostale zdravstvene ustanove često ne mogu osigurati potrebne lijekove, predstavlja najlakši put ulaska krivotvorenih lijekova na tržište. Također, uzroci nestašica koji mogu uzrokovati probleme pri nabavi lijeka mogu biti i loša infrastruktura, ratovi, katastrofe, geografska izoliranost. Zbog neplaniranih događaja kao što su epidemije, pojava nenadanih bolesti i slično, dolazi do potrebe za većom količinom pojedinog lijeka koji proizvođači ne mogu proizvesti u kratkom vremenu. U takvim slučajevima, često se pokreće nabava lijekova preko nepouzdatih izvora gdje postoji mogućnost ulaska krivotvorenih lijekova. Kao primjer takvog slučaja, prikazan je slučaj iz Afganistana, odnosno krivotvoreni lijek efedrin (poglavlje 3.1.3.5).

U zemljama s nižim nacionalnim dohotkom, zdravstveni sustav često ne može osigurati pojedine skupe lijekove. Zbog visoke cijene lijeka, mnogi pacijenti i distributeri često traže jeftinije lijekove. U slučaj kada je dobar i kvalitetan lijek preskup, pacijenti će pokušati

nabaviti jeftiniji lijek od nepouzdanog dobavljača, na internetu ili čak na ulici. Primjer prodaje lijeka na ulici prikazan je na slici 11. (10).



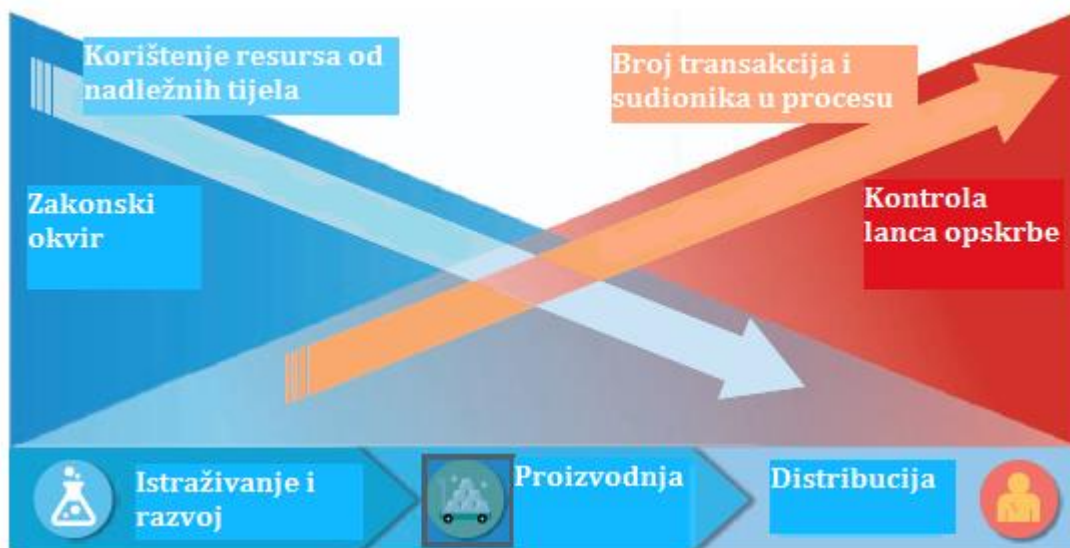
*SLIKA 11. LIJEKOVI KOJI SE PRODAJU NA ULICI U ZAPADANOJ AFRICI (10)*

### **3.3.2. Neodgovarajući nadzor nad provođenjem dobre proizvođačke prakse u proizvodnji, provjeri kakvoće i distribuciji lijekova i nizak etički kodeks u državnim tijelima**

Pojam nadzor je vrlo širok i uključuje: nadzor nad proizvođačima lijekova kao i nadzor nad distribucijom i prodajom lijekova; zakone i regulativu u pojedinoj zemlji te institucije koje provode te zakone.

Uzrok pojave krivotvorenih lijekova najčešće je nedostatak nadzora nad provedbom dobre proizvođačke i distribucijske prakse, nedostatak tehnički opremljenih laboratorija za provjeru kakvoće lijekova, prijevoz i skladištenje na neodgovarajućim uvjetima temperature i relativne vlage. Uočeno je da se provodi veći nadzor nad postupkom proizvodnje nego nad postupkom distribucije lijekova. Stoga su dobro organizirane nacionalne agencije za lijekove ključni faktori osiguravanja tržišta od krivotvorenih lijekova. Također je važna i odgovornost osoblja koje sudjeluje distribuciji lijekova kao i zdravstvenih djelatnika, te pravovremena prijava nadležnim tijelima o svim uočenim slučajevima krivotvorenih lijekova (7).

Mnoge zemlje nemaju odgovornost nad reguliranjem kakvoće lijekova namijenjenih izvozu, a provjera kakvoće provodi se isključivo u zemlji uvoznici. Zbog manjka resursa, vrlo često se provjera odnosi isključivo na provjeru proizvodne dozvole i dozvole za promet na veliko lijekovima. Nepostojanje baza podataka o odobrenim proizvođačima i veleprodajama lijekova u nekim je zemljama veliki problem (10).



SLIKA 12. PRIKAZ NADZORA NADLEŽNIH TIJELA NAD RAZLIČITIM FAZAMA OPSKRBE LIJEKOVIMA (prilagođeno prema literaturnom navodu 10)

Vrlo često je problem i sudska vlast, budući da se često događa da zbog nepoznavanja problema krivotvorenih lijekova i nepoznavanja opasnosti koju oni donose, sudovi vrlo često propisuju niske kazne. Prema Međunarodnoj kriminalističko-policijskoj organizaciji (INTERPOL) organizirane kriminalne organizacije usmjeravaju se sve više prema trgovini krivotvorenim lijekovima zbog visokog profita koje ona donosi, a mogućnost otkrivanja ilegalnih radnji je vrlo niska. Dodatno, čak i u slučaju otkrivanja i kažnjavanja, kazne su vrlo niske u usporedbi s kaznama za trgovinu narkoticima (7).

### **3.4. Posljedice krivotvorenja lijekova**

Posljedice koje donose krivotvoreni lijekovi su sljedeće:

- Ugrožavanje zdravlja, produžetak bolesti, izazivanje smrti pacijenta;
- Povećanje antimikrobne rezistencije i širenje rezistentnih infekcija;
- Smanjenje povjerenja u zdravstveni sustav;
- Izazivanje nepovjerenja u cjepiva;
- Povećanje potrošnje ograničenih financijskih sredstava namijenjenih za liječenje;
- Osiguranje profita kriminalnim organizacijama.

#### **3.4.1. Prijetnja javnom zdravlju**

U slučaju neučinkovitog liječenja kao što je to slučaj zbog korištenja krivotvorenih lijekova, liječenje se produžuje, a liječnici troše vrijeme na bezvrijedne lijekove. U najgorim slučajevima, krivotvoreni lijekovi mogu izazvati smrt pacijenata zbog neučinkovitosti ili zbog svog opasnog sastava.

Krivotvoreni lijekovi također izazivaju smanjenje povjerenja pacijenata u zdravstveni sustav i povjerenje u primjenu cjepiva (7).

#### **3.4.2. Povećanje antimikrobne rezistencije**

Antibiotici su najčešće krivotvoreni lijekovi i iznose oko 28 % ukupnih krivotvorenih lijekova te zauzimaju oko 5 % ukupnog tržišta antibiotika. Češći su u zemljama u razvoju i većina je proizvedena u jugoistočnoj Aziji, a distribuira se većinom u jugoistočnu Aziju 44 %, subsaharsku Afriku 30 %, Europu i Sjevernu Ameriku 9 % i ostale zemlje 16 %. Većina krivotvorenih antibiotika proizvodi se u farmaceutskim oblicima namijenjenih za oralnu primjenu kao što su tablete, kapsule i sirupi; u obliku injekcija 17 %, kapi i masti za oko 6 %. Problem koji izazivaju krivotvoreni antibiotici odnosi se i na povećanje rezistencije bakterija na antibiotike budući da ne sadrže djelotvornu dozu antibiotika, već uzrokuju mutaciju gena čime se povećava otpornost na antibiotike (17).

Rezistencija na lijek antimalarik artemisinin najprije se pojavila u dijelu svijeta gdje je u jednom trenutku na tržištu bilo 38-90 % krivotvorenog lijeka artemisinina. Zbog globalizacije i olakšanog kretanja i putovanja, ljudi koji su razvili rezistenciju na lijekove prilikom putovanja vrlo lako mogu prenijeti mutiranu infekciju. Nakon što virus ili bakterija razviju rezistenciju, postati će otporni na pravu dozu kvalitetnog lijeka (10).

### **3.4.3. Financijska šteta**

Iako je cijena krivotvorenih lijekova na nereguliranim tržištima niža od cijene pravih lijekova, dugoročno njihova cijena je puno viša. Zbog nedjelotvornosti krivotvorenog lijeka, troši se više sredstava na nabavu djelotvornog i sigurnog lijeka. Također se razvijaju različite nuspojave i rezistencije na lijekove, što pridonosi povećanju troškova liječenja.

Važno je napomenuti da krivotvoreni lijekovi nanose veliku financijsku štetu proizvođačima lijekova i ugrožavaju njihovu reputaciju (7).

## **3.5. Mogućnosti rješavanja problema krivotvorenih lijekova**

Rješavanje problema zahtjeva primjenu tri povezana pristupa:

- prevencija prodaje i upotrebe krivotvorenih lijekova;
- implementacija sustava detektiranja krivotvorenih lijekova koji su već ušli u lanac distribucije;
- brza reakcija nadležnih institucija u slučaju otkrivanja krivotvorenih lijekova.

Sustav „Prevencije, otkrivanja i reakcije“ uključuje mnoge dionike kao što su pacijenti, tijela nadležna za zdravstvo, političari, regulatorne agencije, sudstvo, carina, industrija, zdravstveni djelatnici, nevladine udruge i znanstvena zajednica; te je koordinacija svih dionika od velike važnosti za djelotvornost sustava (7).

### **3.5.1. Prevencija**

Budući da je nedostatak kvalitetnih lijekova vrlo često uzrok pojave krivotvorenih lijekova na tržištu, prvi korak je smanjenje pojave nestašica. Također, odabir samih pacijenata ima vrlo veliki utjecaj na pojavu krivotvorenih lijekova u lancu nabave, te je od iznimne važnosti informiranje pacijenata o krivotvorenim lijekovima. Pri tome je potrebno uključiti informacije o rizicima koje donose krivotvoreni lijekovi, načinu izbjegavanja, prepoznavanja te mogućnosti prijavljivanja. (9)

Važan faktor je prevencija proizvodnje krivotvorenih lijekova te poboljšanje uvjeta skladištenja i distribucije, odnosno primjena zahtjeva dobre proizvođačke i distribucijske prakse. Smanjenje proizvodnje i trgovine krivotvorenim lijekovima može se postići boljom koordinacijom između regulatornih tijela i uvođenjem zakonske kaznene odgovornosti u slučaju otkrivanja krivotvorenih lijekova (7, 9).

Zadnjih godina proizvođači uvode razne nove tehnologije kako bi zaštitili svoje proizvode. Moguće metode su serijalizacija, uključujući 2D bar kodove i standardne numeričke oznake kao i radiofrekvencijske oznake. Kontinuirano se provode istraživanja radi uvođenja nanoenkripcije. Neke tehnologije su već u primjeni, npr. SMS sustav u Nigeriji i Indiji, te serijalizacija u Turskoj (9).

U Europskoj uniji je 2. listopada 2015. stupila na snagu delegirana uredba Komisije (EU) 2016/161 o dopuni Direktive 2001/83/EZ Europskog parlamenta i Vijeća, kojom su utvrđena detaljna pravila za sigurnosne oznake na pakiranjima lijekova za humanu primjenu u svrhu sprečavanja unosa krivotvorenih lijekova u legalni lanac opskrbe lijekovima (19).



### **3.5.1.1. Uvođenje sigurnosnih oznaka na pakiranje lijekova u EU i Republici Hrvatskoj**

U svrhu zaštite pacijenata od krivotvorenih lijekova, u RH usvojen je Plan provedbe za uvođenje sigurnosnih oznaka na pakiranja lijekova u skladu s Delegiranom uredbom Komisije (EU) 2016/161 objavljen na internetskim stranicama CMD(h) i primjenjuje se za lijekove odobrene nacionalnim postupkom u RH (20). Nositelji odobrenja obavezni su staviti sigurnosne oznake na pakiranja lijekova do 9. veljače 2019. godine na način kako je propisano Delegiranom uredbom Komisije (EU) 2016/161 od 2. listopada 2015. o dopuni Direktive 2001/83/EZ Europskog parlamenta i Vijeća.

Definirane su dvije sigurnosne oznake koje se moraju staviti na pakiranja lijekova: jedinstveni identifikator (eng. unique identifier; UI) i zaštita od otvaranja (eng. Anti-tampering device; ATD). Obje sigurnosne oznake moraju se staviti na vanjsko pakiranje (ako je lijek opremljen u primarno i sekundarno pakiranje) (21).

- **JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR** je sigurnosna oznaka:
  - koju čini niz brojeva ili slovno-brojčanih znakova koji je jedinstven za svako pakiranje lijeka;
  - omogućuje identifikaciju i provjeru autentičnosti svakog pakiranja na koje je stavljen;
  - nosač mu je Data Matrix barkod → kodira se u 2D barkod;
  - mora biti jedinstven za određeno pakiranje lijeka do 1 godinu nakon isteka roka valjanosti ili 5 godina nakon što je lijek stavljen u promet, prema tome koje je razdoblje dulje.
  
- **ZAŠTITA OD OTVARANJA** je sigurnosna oznaka:
  - omogućava provjeru je li pakiranje lijeka otvarano ili izmijenjeno (22).

### 3.5.2. Otkrivanje

Otkrivanje krivotvorenih lijekova zahtjeva poznavanje rizika, brzu izmjenu podataka, tehnologiju i obrazovano osoblje.

Nacionalna regulatorna tijela trebaju biti svjesna specifičnih faktora koji utječu na teritorij pojedine zemlje, usmjeriti nadzor na područja u kojima su utvrđeni propusti i gdje postoji veći rizik za pojavu krivotvorenih lijekova.

Globalni nadzorni sustav SZO pomaže u nadzoru tržišta i sudjeluje u prikupljanju i izmjeni podataka između zemalja preko tzv. "focal points", odnosno nacionalnih kontakata. SZO sudjeluje u izdavanju žurnih obavijesti (eng. „rapid alerts“) koje se prosljeđuju u različite zemlje sudionice (23).

SZO provodi brojne aktivnosti u obrazovanju stručnjaka nadležnih institucija i djelatnika uključenih u nabavu lijekova kako bi se povećalo njihovo znanje i svijest o krivotvorenim lijekovima.

Prikupljanje podataka o različitim nuspojavama lijekova također je od velike važnosti za otkrivanje krivotvorenih lijekova. Neke zemlje imaju razvijene farmakovigilancijske sustave i praćenje zabilježenih nuspojava. U bazi podataka u „Uppsala monitoring centru“ u Švedskoj nalazi se 15 milijuna prijavljenih slučajeva nuspojava (24). Nažalost prema procjeni SZO, dvije trećine zemalja nema zadovoljavajuće centre i sustave koji bi adekvatno mogli pratiti pojavu nuspojava. Stoga, centar zadužen za sigurnu primjenu lijekova i praćenje u SZO djeluje aktivno u svrhu povećanja suradnje između farmakovigilancijskih sustava različitih zemalja (10).

Od ključne je važnosti poboljšanje složene laboratorijske opreme potrebne za otkrivanje krivotvorenih lijekova, te edukacija stručnjaka za rad na toj opremi. SZO koordinira i surađuje a ekspertima iz akademskih institucija kao što je Sveučilište u Oxfordu i stručnjacima iz nadležnosti za Američku farmakopeju na izradi sustava detekcije koji bi bili primjenjivi npr. na carinama i mjestima primjene kao što su zdravstvene ustanove (10).

Dodatno radi se na edukaciji djelatnika u farmaceutskoj proizvodnji u sklopu različitih projekata. Tako je pokrenut A.P.P.A. projekt u sklopu suradnje između Sveučilišta u Torinu (Italija) i talijanskog udruženja farmaceuta, a proveden je u slijedećim zemljama: dva u Kamerunu, Madagaskaru i Angoli, jedan u Čadu i na Haitiu. Projekt je organiziran u šest faza u svrhu osnivanja opremljenih galenskih laboratorija u bolnicama u zemljama u razvoju. Projekt obuhvaća razmatranje potrebe za lijekovima u lokalnoj zajednici, do potpore i provjere kakvoće galenskih lijekova na Sveučilištu u Torinu. Proizvode se slijedeći farmaceutski oblici: tekući oblici, kapsule, masti, vaginalete, čepići i parenteralne otopine. Za svaki laboratorij pripremljen je poseban priručnik koji opisuje potrebe za vrstama lijekova u lokalnoj zajednici. Također, za svaki lijek su provedena ispitivanja stabilnosti kako bi se utvrdio rok valjanosti i uvjeti čuvanja (25).

### **3.5.3. Odgovor pri pojavi krivotvorenih lijekova**

U slučaju otkrivanja krivotvorenih lijekova potrebna je uključenost cijelog državnog aparata, od carine, policije, nadležnih tijela za lijekove, tužiteljstava i sudstva. Važno je da regulatorna tijela imaju snažnu potporu vlasti i političkih struktura kako bi osigurale legalni okvir za borbu protiv krivotvorenih lijekova.

Mreža međunarodnih određenih lokalnih kontakt osoba i njihova interakcija s djelatnicima SZO u Ženevi zaduženih za nadzor postaje ključna za sustav izvješćivanja na globalnoj razini. Službeno nominirane kontakt osobe imaju pristup bazi te mogu prijaviti sumnju u krivotvoreni lijek putem obrasca koje kasnije obrađuju djelatnici u centru u Ženevi. Također pritom mogu provjeriti postoje li već u sustavu informacije o sličnim prijavama. Nadležna tijela svakako žele informirati javnost u slučaju pojave krivotvorenih lijekova, no u pojedinim slučajevima se izbjegava alarmiranje javnosti zbog mogućeg stvaranja panike. Stoga je u tijeku izrada vodiča u kojim slučajevima je potrebno obavijestiti javnost, a u kojim nije (10).

U slučaju otkrivanja krivotvorenih lijekova prvi korak je zaštita javnog zdravlja, te se razmatra povlačenje ili stavljanje lijeka u karantenu, te izdavanje žurne objave („rapid alert notification“) putem sustava za žurno uzbuđivanje od strane nadležnih tijela (23, 26).

Provedba kaznenog postupka je u nadležnosti nacionalnog nadležnog tijela, no globalno tijelo kao što je SZO pomaže oko razmjene informacija i kontakata u slučajevima međunarodne istrage (10).

### **3.6. Međunarodne aktivnosti u borbi protiv krivotvorenih lijekova**

#### **3.6.1. IMPACT**

Prijetnju javnom zdravlju prepoznala je SZO koja je osnovala Međunarodnu akcijsku skupinu za borbu protiv krivotvorenih lijekova (eng. International Medical Product Anti-Counterfeiting Task Force; IMPACT). IMPACT je razvio načela i elemente za borbu protiv krivotvorenja lijekova, koje bi trebalo ugraditi u nacionalna zakonodavstva i koji su prihvaćeni na Općoj skupštini IMPACT-a održanoj u Lisabonu 12. prosinca 2007. godine (27). IMPACT djeluje kroz četiri radne grupe: zakonodavstvo i regulatorna infrastruktura, implementacija regulatornih zahtjeva, primjena zakona i regulative (policija, carina i inspekcija), tehnologija („track and trace“ tehnologija, sigurnosni mehanizmi protiv otvaranja pakiranja lijeka, markeri i slično) i komunikacija rizika (zdravstveni djelatnici, vladajuće strukture i javnost). Europska unija aktivno sudjeluje radu IMPACT-a (18).

#### **3.6.2. MEDICRIME KONVENCIJA**

Vijeće Europe je 2010. godine usvojilo MEDICRIME konvenciju za borbu protiv krivotvorenih lijekova i medicinskih proizvoda. Konvencijom se prvi put na međunarodnoj razini krivotvorenje lijekova i medicinskih proizvoda, kao i njihova proizvodnja i stavljanje na tržište bez potrebnog odobrenja ili usklađenosti sa sigurnosnim zahtjevima, definiraju kao

kaznena djela. MEDICRIME konvencija se odnosi na lijekove za humanu i veterinarsku primjenu, medicinske proizvode, djelatne i pomoćne tvari. MEDICRIME konvencija prvi je međunarodni instrument kaznenog prava koji obvezuje države članice Vijeća Europe da inkriminiraju proizvodnju krivotvorenih lijekova i medicinskih proizvoda, opskrbu, ponudu i promet krivotvorenim lijekovima i medicinskim proizvodima te krivotvorenje dokumenata. Konvencija predviđa i osnivanje nadzornog tijela koje će nadgledati implementaciju Konvencije u zemljama članicama Vijeća.

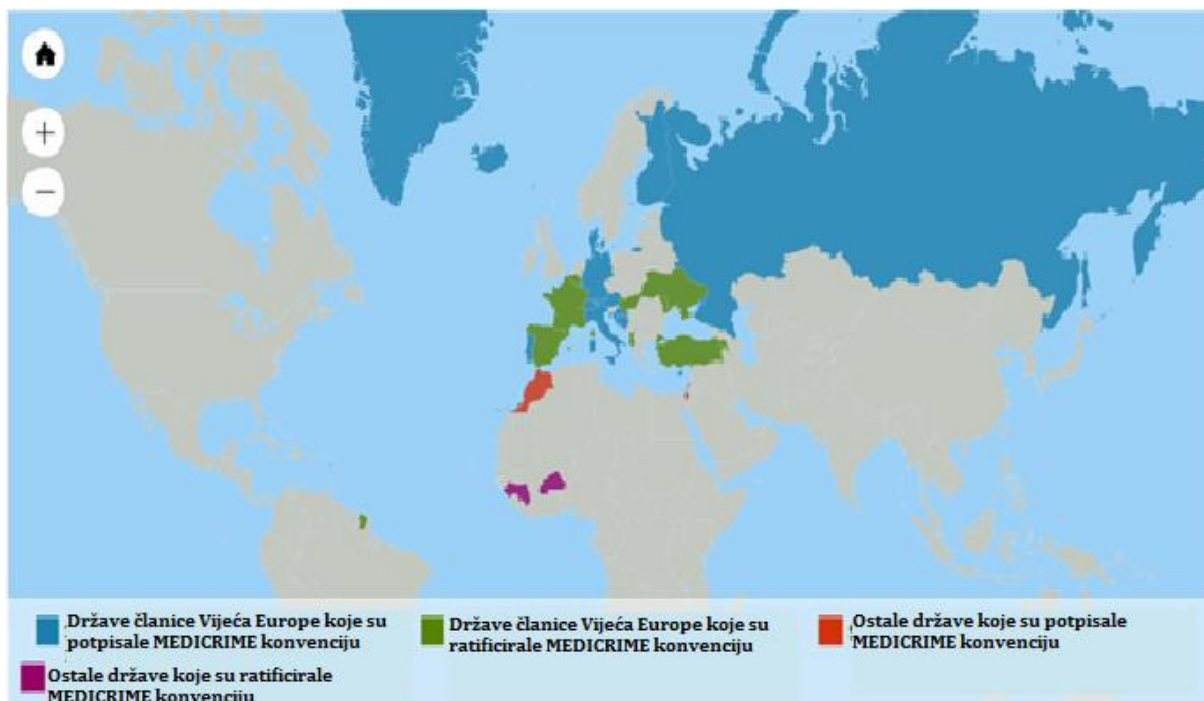
Cilj i svrha je:

- Osiguravanje kriminalizacije određenih djela;
- Zaštita prava žrtava kaznenih djela;
- Poticanje nacionalne i međunarodne suradnje.

Definirana su i slična kaznena djela kada su počinjena s namjerom proizvodnje, skladištenja za isporuku, uvoz, izvoz, opskrbu, nuđenje opskrbe ili stavljanje u promet slijedećih tvari:

- Lijekova bez odobrenja za stavljanje u promet;
- Medicinskih proizvoda koji ne odgovaraju zahtjevima sukladnosti;
- Komercijalno korištenje originalnih dokumenata van okvira onoga za što su bili namijenjeni u legalnom lancu (15).

Republika Hrvatska je 3. rujna 2015. godine potpisala MEDICRIME konvenciju, a popis ostalih zemalja potpisnica i zemalja koje su ratificirale MEDICRIME konvenciju prikazan je na slici 13.



SLIKA 13. PRIKAZ ZEMALJA POTPISNICA I ZEMALJA KOJE SU RATIFICIRALE MEDICRIME KONVENCIJU (prilagođeno prema literaturnom navodu 28)

### 3.6.3. SPOC mreža

SPOC (eng. The Single Points of Contact) model razvili su EDQM i Vijeće Europe kao dio rada na MEDICRIME konvenciji. Suradnja na nacionalnom nivou uključuje suradnju i razmjenu informacija između nadležnih tijela za zdravstvo, carine, policije, državnog odvjetništva i industrije. Važnu ulogu ima i Službeni laboratorij (najčešće agencije za lijekove) za kontrolu lijekova (eng. Official Medicines Control Laboratory; OMCL) koji također treba biti uključen u suradnju. Uloga SPOC-a je primati, prikupljati i činiti dostupnima podatke na nacionalnom ili lokalnom nivou u suradnji s industrijom.

U svrhu implementacije mreže na lokalnoj i globalnoj razini, svaka država članica treba nominirati nacionalnu kontakt osobu odnosno SPOC-a.

Uspješna suradnja je dvostrana i sastoji se od:

- Mreže kontakt osoba/mjesta (SPOCs) između nadležnih tijela;
- Glavna kontakt osoba ("National SPOC") koja predstavlja mrežu SPOC u međunarodnoj suradnji.

SPOC lista se stalno nadopunjava i razmjenjuje unutar zemalja članica Europske unije, kao i na svjetskoj razini u sklopu suradnje sa SZO (29).

#### **3.6.4. Internet ljekarne**

Europska komisija predstavila je u lipnju 2014. godine zajednički logo za internetske ljekarne na području Europske unije koji pacijentima omogućuje prepoznavanje ovlaštene internetske ljekarne te tako izbjegnu opasnost od kupnje krivotvorenih lijekova (slika 19). Provedbena uredba kojom se određuju dizajn zajedničkog loga internetskih ljekarni i tehnički zahtjevi kojima se osigurava njihova vjerodostojnost donesena je 24. lipnja 2014. godine na temelju EU Direktive o krivotvorenim lijekovima. Uredba je stupila na snagu u srpnju 2014. godine (2).

Logo se nalazi na internetskim stranicama ovlaštenih internetskih ljekarni u EU u svrhu potvrde njihove vjerodostojnosti i sigurnosti, odnosno potvrde da su lijekovi koje nude provjerene kakvoće i sigurni za primjenu.

Europska agencija za lijekove (EMA) je dana 1. srpnja 2015. godine objavila zajednički logo za internetske ljekarne na području EU te popis internetskih stranica zemalja članica EU na kojima su dostupni nacionalni popisi ovlaštenih e-ljekarni. U Republici Hrvatskoj trenutačno nije dostupna nijedna pravna ili fizička osoba koja nudi lijekove za prodaju na daljinu putem Interneta (15).



SLIKA 14. ZAJEDNIČKI LOGO ZA INTERNETSKJE LJEKARNE NA PODRUČJU EUROPSKE UNIJE (15)

### 3.6.5. Suradnja između Vijeća Europe – EDQM

U sklopu suradnje između Vijeća Europe - EDQM pokrenuti su slijedeći projekti:

- Projekt Fakeshare;
- Know-X baza;
- Pangea akcija;
- Projekt identificiranja štete za ljudsko zdravlje uzrokovane krivotvorenim lijekovima u suradnji s Centrima za otrovanja u 8 zemalja EU.

#### 3.6.5.1. Projekt Fakeshare

“Fakeshare” je projekt koji je koordinirala AIFA, a u osnivanju je sudjelovao program Europske komisije “Prevention of and Fight against Crime”. Cilj projekta je razvoj koordinirane inicijative (istraga, kampanje, edukacije) protiv ilegalne distribucije lijekova, kao i optimiziranje različitih aktivnosti na nacionalnoj razini na sljedeće načine:

- Koordinacija policijskih istraga;
- Otkrivanje ilegalne mreže prodaje krivotvorenih lijekova;
- Dijeljenje informacija između zemalja.



Projekt "Fakeshare" od travnja 2015. godine omogućuje web platformu i alate za strateško sprječavanje korištenja interneta u distribuciji krivotvorenih lijekova (30).

### **3.6.5.2. Know-X baza**

Bazu podataka „Know – X“ pokrenuo je EDQM kako bi se omogućila razmjena informacija o „zatvorenim“ slučajevima krivotvorenja lijekova u zemljama članicama Vijeća Europe. Također sadrži rezultate analitičkih ispitivanja (iz mreže OMCL laboratorija) i prikazuje poduzete mjere. To je platforma za razmjenu informacija i širenje znanja te pomoć u kriznom postupanju (31).

### **3.6.5.3. Pangea akcija**

Međunarodnu operaciju "Pangea X" predvodi i koordinira Interpol, a provode policija, carina, nacionalne agencije i druga regulatorna nadležna tijela za lijekove diljem svijeta s ciljem borbe protiv prodaje krivotvorenih lijekova i krivotvorenih medicinskih proizvoda. U navedenoj akciji sudjelovala je i Agencija za lijekove i medicinske proizvode.

Prema završnom izvješću, u akciji "Pangea X" provedenoj u 2017. godini sudjelovale su 123 zemlje, otkriven je i prekinut rad 3584 internetske stranice povezane s prodajom lažnih i krivotvorenih farmaceutskih proizvoda i lijekova, provedeno je oko 400 uhićenja osoba uključenih u navedene ilegalne aktivnosti te je zaplijenjeno oko 25 milijuna potencijalno opasnih lijekova, dodataka prehrani i medicinskih proizvoda u vrijednosti većoj od 325 milijuna kuna. Tijekom akcije otkriveno je najviše lijekova za erektilnu disfunkciju, analgetika, antiepileptika, antipsihotika, antimalarika i veliki broj krivotvorenih dodataka prehrani.

U ovogodišnjoj operaciji "Pangea X", uz borbu protiv prodaje krivotvorenih lijekova, provedene su značajne aktivnosti u svrhu suzbijanja ilegalne prodaje krivotvorenih medicinskih proizvoda. Također, u fokusu su bili krivotvoreni lijekovi koji sadrže psihotropne

tvari, posebice fentanil, uz koji su u posljednjih nekoliko godina zabilježene tisuće predoziranja i smrti širom svijeta. Uz zaustavljanje rada kriminalnih ilegalnih prodajnih mreža, posebna pozornost je posvećena podizanju javne svijesti o opasnostima nabave lijekova na neovlaštenim mjestima (32).

#### **4. RASPRAVA**

Krivotvoreni lijek je lijek koji je u cilju prijevare krivo označen s obzirom na identitet i/ili podrijetlo, a može sadržavati ispravne ili krive sastojke, biti bez djelatnih tvari ili sadržavati pogrešne količine djelatnih tvari, te biti u krivom ili krivotvorenom pakiranju. Prema zadnjoj definiciji objavljenoj na sedamnaestoj Skupštini Svjetske zdravstvene organizacije, preporuča se pri definiranju krivotvorenih lijekova korištenje termina “substandard and falsified medical products”. Termin „Substandard medicinal products“ odnosi se na odobrene lijekove koji ne odgovaraju propisanim zahtjevima kakvoće (rezultat izvan granica zahtjeva kakvoće parametra ispitivanja). Ako odobreni proizvođač namjerno proizvede lijek koji ne odgovara propisanim zahtjevima kakvoće, krivo ga označi s obzirom na identitet, sastav ili podrijetlo te stavi na tržište, takav se lijek smatra krivotvorenim lijekom (33).

Termin „falsified“ odnosi se na krivo označene lijekove s obzirom na identitet, sastav i/ili podrijetlo. Navedena definicija ne obuhvaća prava intelektualnog vlasništva. Također, lijek koji nema odobrenje za stavljanje u promet u pojedinoj državi, ne smatra se krivotvorenim lijekom isključivo temeljem tog kriterija, a bez daljnjih provjera (33).

Utvrđeni su različiti primjeri krivotvorenih lijekova, od primjera gdje su lijekovi sadržavali toksične tvari, do primjera prepakiravanja s oznakom niže doze djelatne tvari u odnosu na ispravan lijek. U svakom slučaju takav lijek će biti nedjelotvoran pri primjeni ili će se razviti nuspojave koje mogu biti vrlo opasne, pa čak i smrtonosne.

Ozbiljnost krivotvorenja lijekova nije ograničena samo na financijsku štetu proizvođaču zbog korištenja njegovog imena lijeka, već ima puno šire posljedice na javno zdravlje u cjelini.

Ako je lijek namijenjen za liječenje smrtonosnih bolesti, nedjelotvorni krivotvoreni lijek može imati tragične posljedice. Nadalje, lijekovi za koje bi se moglo pomisliti da nisu toliko kritični (primjerice, sirup protiv kašalja), mogu imati vrlo teške posljedice po ljudsko zdravlje u slučaju da je djelatna tvar zamijenjena toksičnom tvari.

Krivotvore se jednako originalni i generički lijekovi. Kriminalne grupe prate kretanja na tržištu i prilagođavaju proizvodnju krivotvorenih lijekova s obzirom na potrebu na pojedinom

području, npr. nestašice mogu prouzročiti pojavu krivotvorenih lijekova zbog povećane potrošnje na pojedinom području.

Budući da je vrlo teško utvrditi stvarni postotak krivotvorenih lijekova na svjetskom tržištu, općenito se smatra da je postotak krivotvorenih lijekova oko 1 do 10 % od ukupnog svjetskog tržišta lijekovima. Neke zemlje kao što je Nigerija, procjenjuju da je na njihovom tržištu prisutno oko 50 % krivotvorenih lijekova. Prema podacima iz ruskog nadležnog tijela (eng. „Federal Service for Health Sphere Supervision“; FSHSS) udio krivotvorenih lijekova na ruskom tržištu iznosi oko 10 %, dok prema procjeni FDA globalni udio u svijetu iznosi oko 10 %, ali je u nerazvijenim zemljama oko 25 % (18).

Krivotvorenje je prisutno u svim zemljama s razlikama u vrstama lijekova koji se krivotvore. Tako se u zemljama u razvoju najviše krivotvore lijekovi za liječenje životno ugrožavajućih bolesti kao što su cjepiva, antibiotici, antimalarici i slično, dok se u razvijenim zemljama najviše krivotvore lijekovi životnoga stila kao što su lijekovi za liječenje erektilne disfunkcije. No zadnji slučajevi pokazuju da se i u razvijenim zemljama javljaju krivotvoreni lijekovi za životno ugrožavajuće bolesti. Neki od primjera su slijedeći:

- U Velikoj Britaniji zaplijenjen je krivotvoreni hipolipemik. Lijek je uvezen i distribuiran putem legalne veleprodaje, a utvrđeno mjesto proizvodnje krivotvorenog lijeka bilo je u Velikoj Britaniji.
- Nedavna kriza uzrokovana ptičjom ili svinjskom gripom, prikazuje druge rizike koje donosi krivotvorenje lijekova. Utvrđeno je da su prve zaražene životinje liječene krivotvorenim antivirusnim lijekom. Povećanjem potražnje uslijed širenja bolesti dovelo je do ulaska krivotvorenog antivirusnog lijeka na tržište Europske unije (18).

Sve je više zabilježenih slučajeva pojave krivotvorenih lijekova u kontroliranim i ovlaštenim lancima opskrbe lijekovima. Razlog tome može biti činjenica da veleprodaje ne kupuju lijekove isključivo od ovlaštenih proizvođača, nego i od sekundarnih dobavljača koji nude lijekove po nižim cijenama.

U Republici Hrvatskoj do danas nije zabilježen niti jedan slučaj krivotvorenih lijekova u ovlaštenim lancima opskrbe (javne i bolničke ljekarne, veleprodaje lijekova, specijalizirane prodavaonice za prodaju lijekova na malo) jer postoji, između ostalog, dobar sustav praćenja sigurnosti primjene lijekova, odnosno sustav praćenja neispravnosti kakvoće lijekova u prometu. No, problem predstavljaju ilegalni lanci opskrbe i prodaja lijekova na crnom tržištu. Lijekovi iz ilegalnog lanca opskrbe podrijetlom su iz drugih država i uglavnom nemaju odobrenje za stavljanje u promet u Republici Hrvatskoj, iako se radi o poznatim djelatnim tvarima koje su sadržane u drugim lijekovima odobrenim u Republici Hrvatskoj (8).

U zadnjih nekoliko godina, sve veći globalni problem predstavlja ilegalna prodaja lijekova putem interneta. Prema procjeni SZO, krivotvoreno je oko 50 % lijekova kupljenih preko internetskih stranica koje ne prikazuju jasno web lokaciju (34). Pacijenti najčešće kupuju lijekove preko interneta zbog financijskih razloga, no kupovina preko interneta omogućuje svojevrsnu privatnost kao što je u slučaju kupovine lijekova za erektilnu disfunkciju (18).

Uzroci pojave krivotvorenih lijekova su:

- Relativno jednostavan postupak krijumčarenja lijekova kroz carinske kontrole. Dodatno, provjere su umanjene zbog općeg trenda globalizacije te liberalizacije razmjene roba i slobode trgovanja. Dodatno, povećani broj dodataka prehrani, prirodnih sredstava za liječenje i drugih nefarmaceutskih proizvoda na tržištu otežavaju prepoznavanje krivotvorenih lijekova carinskih djelatnicima.

- Potražnja za lijekovima je sve veća i kupci ne razlikuju pravi lijek od krivotvorenog.
- Proizvodnja krivotvorenog lijeka ne zahtjeva velike investicije i oprema se po potrebi lako premješta na drugu lokaciju.
- U mnogim zemljama je kontrola distribucije lijekova često nedjelotvorna, a kazne su često vrlo niske.

Politički i administrativni uzroci koji omogućuju ulazak krivotvorenih lijekova na tržište su sljedeći:

- Neadekvatni regulatorni zahtjevi i niske kazne;
- Zakonski propisi koji su neučinkoviti u borbi protiv krivotvorenja;
- Korupcija unutar vladajućih struktura i nedovoljna kontrola proizvodnje, uvoza i distribucije lijekova.

Dodatno, sljedeći faktori mogu imati utjecaj na pojavu krivotvorenja, a ovise o socijalno ekonomskim uvjetima u pojedinoj zemlji:

- Nedostatak učinkovite suradnje između različitih nadležnih institucija kao što su zdravstvena regulatorna tijela, policija, carina i sudstvo.
- Složeni distribucijski lanci omogućuju ulazak krivotvorenih lijekova na tržište.
- Nedostupne zdravstvene ustanove (česti problem u ruralnim dijelovima zemalja u razvoju) i neadekvatno zdravstveno osiguranje koji ilegalnim distributerima omogućuju opskrbu tržišta.
- Vrlo velika razlika u cijenama skupih lijekova te potražnja skupih lijekova po nižim cijenama.
- Nepismenost i siromaštvo stanovništva pojedinih regija, gdje se pacijenti ne mogu boriti za svoja prava.
- Kupovina lijekova preko interneta.

- Loše podugovorena proizvodnja, gdje podugovoreni proizvođač iskoristi pristup originalnom pakiranju lijeka te tehnološka saznanja koje koristi za proizvodnju krivotvorenog lijeka (10, 18).

U svrhu učinkovite borbe protiv krivotvorenih lijekova potrebna je suradnja između svih sudionika, od institucija do javnosti. Svatko ima svoju ulogu u složenom lancu, te je potrebna razmjena informacija i otvoreni razgovori o ovom problemu.

Pritom je potrebno provesti slijedeće aktivnosti:

- Budući da krivotvoreni lijekovi mogu imati ozbiljne posljedice za javno zdravlje, krivotvorenje lijekova se mora regulirati kao veća i ozbiljnija kriminalna radnja u odnosu na krivotvorenje ostalih vrsta proizvoda.
- Djelotvorni mehanizmi i koordinacija između različitih institucija s ciljem osiguravanja brze i učinkovite reakcije.
- Djelotvorne mjere kontrole izvoza i distribucijskih lanaca.

Od ključne važnosti je kontinuirana edukacija svih dionika u procesu, nadležnih institucija, proizvođača, zdravstvenih djelatnika, udruga pacijenata i javnosti.



## **5. ZAKLJUČAK**

Krivotvoreni lijekovi su velika prijetnja sigurnosti pacijenata i javnom zdravlju. Napredak tehnologije, pristup informacijama, niski troškovi transporta i rast globalnih korporacija imaju veliki utjecaj na pojavu krivotvorenih lijekova. Dosada otkriveni slučajevi krivotvorenja osigurati će bolje razumijevanje cijelog procesa krivotvorenja te time omogućiti bolju prevenciju, otkrivanje i odgovor u slučaju pojave krivotvorina. Aktivna mjera u sprječavanju proizvodnje i distribucije krivotvorenih lijekova na području Europske unije je provedba postupka serijalizacije lijekova koja će, barem dijelom, onemogućiti krivotvorenje lijekova i pomoći u zaštiti građana Europske unije. Prodaja putem interneta je povećala problem trgovanja krivotvorenim lijekovima, stoga je vrlo važna edukacija i informiranje pacijenata o načinima kako kritički pristupiti sadržajima na internetu s ciljem izbjegavanja nabave i primjene krivotvorenog lijeka. Stoga je vrlo važno pravodobno obrazovanje i osvješćivanje javnosti o opasnostima krivotvorenih lijekova. U borbi protiv krivotvorina ključna je razmjena informacija i uska suradnja institucija na nacionalnom i na međunarodnom nivou. Pritom je od velike važnosti suradnja između globalnih institucija (SZO, policija, carina i nadležne zdravstvene institucije) koja će omogućiti bolju i učinkovitiju borbu protiv krivotvorenih lijekova, a time će pacijentima omogućiti korištenje sigurnih, djelotvornih i kvalitetnih lijekova.

U Republici Hrvatskoj nije bilo slučajeva krivotvorenih lijekova u legalnom lancu distribucije, dok ilegalni lanac opskrbe može skrivati značajan broj lažno deklariranih lijekova koji nisu u skladu sa zahtjevima kakvoće lijekova. Stoga je od ključne važnosti edukacija pacijenata da koriste lijekove isključivo iz legalnog lanca opskrbe u kojem nije zabilježen niti jedan slučaj krivotvorenog lijeka.

## **6. LITERATURA**

1. Zakon o lijekovima (Narodne novine, broj 76/13 i 90/14).
2. DIREKTIVA 2011/62/EU EUROPSKOG PARLAMENTA I VIJEĆA od 8. lipnja 2011. o izmjeni Direktive 2001/83/EZ o zakoniku Zajednice koji se odnosi na lijekove za primjenu kod ljudi, u svrhu prevencije unosa krivotvorenih lijekova u legalni opskrbni lanac.
3. 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 (Narodne novine, br. 83/13).
4. Pravilnik o uvjetima i načinu utvrđivanja zahtjeva dobre proizvođačke prakse i dobre prakse u prometu na veliko djelatnih tvari te o postupku upisa u očevidnik proizvođača, uvoznika i veleprodaja djelatnih tvari i davanju potvrde o provođenju dobre proizvođačke prakse (Narodne novine, br. 83/13).
5. Pravilnik o obustavi stavljanja lijeka u promet i povlačenje lijeka iz prometa (Narodne novine, broj 122/14).
6. Kazneni zakon (Narodne novine, broj 125/11, 44/12, 56/15, 101/17).
7. WHO Global Surveillance and Monitoring System for substandard and falsified medical products: Executive summary. Geneva: World Health Organization; 2017 (WHO/EMP/RHT/SAV/2017). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Dostupno na: [http://www.who.int/medicines/regulation/ssffc/publications/GSMS\\_executive\\_Summary.pdf?ua=1](http://www.who.int/medicines/regulation/ssffc/publications/GSMS_executive_Summary.pdf?ua=1) Pristupljeno: 29. studenog 2017.
8. Filipović Sučić A, Truban Žulj R, Sokolić M, Tomić S. Ispitivanje potencijalno krivotvorenih lijekova iz ilegalnog lanca opskrbe. Farmaceutski glasnik 67 (2011) 1-9.
9. Dégardin K, Roggo Y, Margot P. Understanding and fighting the medicine counterfeit market. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 87 (2014) 167-175.
10. WHO Global Surveillance and Monitoring System for substandard and falsified medical products. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-

SA 3.0. Dostupno na:

[http://www.who.int/medicines/regulation/ssffc/publications/GSMS\\_Report.pdf?ua=1](http://www.who.int/medicines/regulation/ssffc/publications/GSMS_Report.pdf?ua=1)

Pristupljeno: 29. studenog 2017.

11. Bath D, Goodman C, Yeung S. Malaria - London School of Hygiene and Tropical Medicine, annex 3. Dostupno na:

<http://www.who.int/medicines/regulation/ssffc/publications/SummarySESTUDY-WEB.pdf?ua=1>, Pristupljeno: 3. veljače 2018.

12. Impact of substandard and falsified medicines in the treatment of childhood pneumonia: a first estimation of the potential impact on mortality, University of Edinburgh. Dostupno na:

<http://www.who.int/medicines/regulation/ssffc/publications/SummarySESTUDY-WEB.pdf?ua=1>, Pristupljeno: 3. veljače 2018.

13. Levitt G. How many people buying from international online pharmacies have a prescription? PharmacyChecker Blog; March 2017. Pristupljeno 3. veljače 2018.

14. Di Giorgio Domenico, Operation Volcano – The Herceptin Case, Dostupno na

[https://www.researchgate.net/publication/303445021\\_Operation\\_Volcano\\_-\\_The\\_Herceptin\\_Case](https://www.researchgate.net/publication/303445021_Operation_Volcano_-_The_Herceptin_Case). Pristupljeno 31. siječnja 2017.

15. Agencija za lijekove i medicinske proizvode.

Dostupno na: <http://www.almp.hr/Promet-proizvodnja-i-inspekcija/Krivotvoreni-lijekovi/> Pristupljeno 30. siječnja 2018.

16. Interne baze podataka Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED).

17. Delepierre A, Gayot A, Carpentier A. Update on counterfeit antibiotics worldwide; Public health risks. Médecine et maladies infectieuses 42 (2012) 247-255.

18. Di Gorgio D. Counterfeit medicines, Facts and practical advice, AIFA , EDQM, 2011, str 15-20.

19. EU Komisija. DELEGIRANA UREDBA KOMISIJE (EU) 2016/161 od 2. listopada 2015. Službeni List Eur unije. 2016;L 32/1.
20. Implementation plan for the introduction of the safety features on the packaging of nationally authorised medicinal products for human use. 2016. Dostupno na: [http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/Falsified\\_Medicines/CMD\\_h\\_345\\_2016\\_Rev00\\_02\\_2016\\_1.pdf](http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Falsified_Medicines/CMD_h_345_2016_Rev00_02_2016_1.pdf). Pristupljeno 3. veljače 2018.
21. HALMED. Uputa\_za\_uvodenje\_sigurnosnih\_oznaka\_na\_pakiranja\_lijekova. 2016.
22. Uvođenje sigurnosnih oznaka na pakiranja lijekova sa simpozija „HALMED izbliza – regulatorni postupci iz nove perspektive“ održanog 6. prosinca 2016. godine. Dostupno na: [http://new.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/ostale\\_stranice/7\\_Uvodenje-sigurnosnih-oznaka-na-pakiranja-lijekova\\_JIK.pdf](http://new.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/ostale_stranice/7_Uvodenje-sigurnosnih-oznaka-na-pakiranja-lijekova_JIK.pdf). Pristupljeno 3. veljače 2018.
23. WHO Medical Product Alerts. Dostupno na: <http://www.who.int/medicines/regulation/ssffc/medical-products/en/>. Pristupljeno 2. veljače 2018.
24. The story of UMC and the WHO Programme, Uppsala Monitoring Centre. Dostupno na: <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/who-programme/the-story-of-umc-and-the-who-programme/>. Pristupljeno: 2. veljače 2018.
25. Baratta F, Di Lascio G, Tarditi F, Petieau R, Brusa P. Galenic formulations to fight the phenomenon of counterfeiting in developing Countries. Journal of Drug Delivery Science and Technology 32 (2016) 313-315.
26. Compilation of Community Procedures on Inspections and Exchange of Information, , EMA/572454/2014 Rev 17, 2014, 27-29. Dostupno na: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2009/10/WC500004706.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004706.pdf). Pristupljeno 4. veljače 2018.
27. DECLARATION OF ROME, 18 FEB 2006, Conclusions and recommendations on combating counterfeit medicines.

Dostupno na:

<http://www.who.int/medicines/services/counterfeit/RomeDeclaration.pdf>. Pristupljeno

3. veljače 2018.

28. The Medicrime Convention, Council of Europe, dostupno na:

<https://www.coe.int/en/web/medicrime/the-medicrime-convention>. Pristupljeno: 5.

veljače 2018.

29. Session 4: Domenico Di Giorgio AIFA Italy / SPOC model cooperation against

counterfeit medicines, The institutional coordination schemes in Italy. Dostupno na:

[https://www.slideshare.net/IFPMA/04-1-domenico-di-giorgio-aifa-italy-ifpma-](https://www.slideshare.net/IFPMA/04-1-domenico-di-giorgio-aifa-italy-ifpma-taiwan20150206)

[taiwan20150206](https://www.slideshare.net/IFPMA/04-1-domenico-di-giorgio-aifa-italy-ifpma-taiwan20150206). Pristupljeno 3. veljače 2018.

30. Fakesare and Fakeshare II: The projects. Dostupno na <http://www.fakeshare.eu/>,

Pristupljeno 3. veljače 2018.

31. EDQM Know-X database assists authorities in the fight against counterfeit/falsified

medical products, Council of Europe. Dostupno na: [https://www.edqm.eu/en/edqm-](https://www.edqm.eu/en/edqm-know-x-database)

[know-x-database](https://www.edqm.eu/en/edqm-know-x-database). Pristupljeno 3. veljače 2018.

32. Agencija za lijekove i medicinske proizvode. Dostupno na:

[http://www.almp.hr/Novosti-i-edukacije/Novosti/2017/HALMED-sudjelovao-u-](http://www.almp.hr/Novosti-i-edukacije/Novosti/2017/HALMED-sudjelovao-u-operaciji-Pangea-X-protiv-prodaje-krivotvorenih-lijekova/1819/)

[operaciji-Pangea-X-protiv-prodaje-krivotvorenih-lijekova/1819/](http://www.almp.hr/Novosti-i-edukacije/Novosti/2017/HALMED-sudjelovao-u-operaciji-Pangea-X-protiv-prodaje-krivotvorenih-lijekova/1819/). Pristupljeno 3.

veljače 2018.

33. Appendix 3 to Annex, World Health Assembly document A70/23, 2017. Dostupno na:

[http://www.who.int/medicines/regulation/ssffc/A70\\_23-en1.pdf?ua=1](http://www.who.int/medicines/regulation/ssffc/A70_23-en1.pdf?ua=1). Pristupljeno

29. studenog 2017.

34. Mackey TK, Liang BA. The Global Counterfeit Drug Trade: Patient Safety and Public

Health Risks. Journal of Pharmaceutical Sciences 100 (2011) 4571-4579.