

# Implikacije poremećaja opskrbe tržišta oralnim farmaceutskim oblicima lijekova

---

**Cerovac, Marina**

**Professional thesis / Završni specijalistički**

**2022**

*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:163:820064>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-30**



*Repository / Repozitorij:*

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

**Marina Cerovac**

**IMPLIKACIJE POREMEĆAJA  
OPSKRBE TRŽIŠTA ORALNIM  
FARMACEUTSKIM OBLICIMA  
LIJEKOVA**

Specijalistički rad

Zagreb, 2022.

PSS studij: Klinička farmacija

Mentor rada: prof. dr. sc. Anita Hafner

Specijalistički rad obranjen je *online* dana 2. studenoga 2022. godine pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof. dr. sc. Vesna Bačić Vrca, Sveučilište u Zagrebu, FBF
2. prof. dr. sc. Anita Hafner, Sveučilište u Zagrebu, FBF
3. dr. sc. Marjana Dürriegl, znanstvena suradnica, PLIVA Hrvatska d.o.o.

Rad ima 141 listova.

Rad je izrađen na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu u sklopu poslijediplomskog specijalističkog studija Klinička farmacija pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Anite Hafner.

*Zahvaljujem mojoj dragoj i iznimno cijenjenoj kolegici, profesorici Aniti Hafner na stručnom vodstvu, strpljenju i nesebičnoj pomoći prilikom izrade ovog specijalističkog rada.*

*Veliko hvala mom suprugu Marku na bezuvjetnoj podršci i razumijevanju.*

## SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Cilj istraživanja je detektirati oralne lijekove koji se nalaze na listama lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje, izdaju na recept u javnim ljekarnama i koji nemaju generičku zamjenu u istoj dozi i istom farmaceutskom obliku zbog čega njihova nedostupnost implicira zamjenu farmaceutskom alternativom ili prilagodbu dostupnog oralnog oblika lijeka što može rezultirati medikacijskim pogreškama.

**Materijal i metode:** U istraživanje su uključeni svi oralni lijekovi s važećih lista lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje koji se izdaju u javnim ljekarnama. Lijekovi su razvrstani u one koje imaju jednu djelatnu tvar i one s kombinacijom djelatnih tvari. Izdvojeni su lijekovi koji nemaju zamjenu u istoj dozi, oni koji nemaju zamjenu ni u nekoj drugoj dozi, oni koji nemaju zamjenu u istom farmaceutskom obliku bilo da se radi o istom ili različitom načinu oslobađanja te oni koji nemaju zamjenu od drugog proizvođača. Od lijekova koji sadrže više djelatnih tvari izdvojeni su lijekovi koji nemaju adekvatnu zamjenu monokomponentnim lijekovima. Izdvojeni su nezaštićeni nazivi lijekova koji nemaju zamjenu u istoj terapijsko-kemijskoj podskupini te su detektirani konkretni lijekovi koji se na listama lijekova nalaze u jedinstvenoj dozi i od jedinstvenog proizvođača. Dobiveni podaci statistički su obrađeni po skupinama Anatomsko–Terapijsko–Kemijske klasifikacije (ATK). Pregledom relevantne literature izdvojeni su primjeri koji demonstriraju implikacije poremećaja opskrbe oralnim farmaceutskim oblicima lijekova.

**Rezultati:** Od 2225 lijekova uključenih u analizu, njih 1815 sadrži jednu od ukupno 302 djelatne tvari, a 410 ih sadrži dvije ili više djelatnih tvari, a takvih je kombinacija 77. Ukupno 434 lijeka (19,5%) nema zamjenu u istoj dozi od čega je njih najviše u ATK skupinama C (lijekovi koji djeluju na kardiovaskularni sustav), N (lijekovi koji djeluju na živčani sustav) i A (lijekovi koji djeluju na probavni sustav i metabolizam), a 88 lijekova (4,0%) nema zamjenu ni u drugoj dozi. Adekvatnu zamjenu u istom farmaceutskom obliku nema 166 lijekova (7,5%),

od čega 19 lijekova (0,9%) nema zamjenu u obliku istog načina oslobađanja. Nikakvu farmakoterapijski prihvatljivu zamjenu nema 4,8% analiziranih lijekova. Zamjenu u istom farmaceutskom obliku od drugog proizvođača nema 90 lijekova (4,0%), od čega 4 lijeka proizvodi samo jedan proizvođač u istoj dozi s različitim načinom oslobađanja. Zamjenu monokomponentnim lijekovima nemaju 74 fiksne kombinacije (18,0%). Terapijsku alternativu u istoj kemijsko-terapijskoj ATK podskupini nema 96 djelatnih tvari ili kombinacija djelatnih tvari. Generičku zamjenu, a ni alternativu u istoj ATK podskupini nema 34 lijeka odobrena u jedinstvenoj dozi i od jedinstvenog proizvođača. Implikacije poremećaja opskrbe oralnim oblicima očituju se u povećanoj potražnji za drugim lijekovima iste ATK podskupine, donošenju protokola o postupanju farmaceuta u slučaju nestašice, zamjeni lijekom koji ne pokriva zdravstveno osiguranje, dozvoljenoj manipulaciji dostupnim lijekom te zamjeni s drugim oblikom istog ili različitog načina oslobađanja i/ili različitom inačicom djelatne tvari.

**Zaključak:** Nestašice lijekova globalni su problem koji implicira izravni štetni utjecaj na javno zdravstvo i dobrobit pacijenta zbog odgođenog, uskraćenog ili neadekvatnog liječenja koje za posljedicu može imati medikacijske pogreške, povećani rizik od nuspojava i/ili interakcija lijekova, nepovjerenje u terapiju, smanjenu suradljivost te dodatne financijske troškove. Zamjena nedostupnog lijeka drugim lijekom kao i svaka manipulacija lijekom u svrhu prilagodbe doze ili primjena lijeka manje jačine u ekvivalentnoj dozi zbog nedostupnosti lijeka željene jačine treba biti znanstveno opravdana i potkrijepljena kliničkim farmakokinetičkim dokazima te opisana u službenoj dokumentaciji o lijeku.

## SUMMARY

**Objectives:** The aim of the study is to detect oral drugs that are on the lists of drugs of the Croatian Health Insurance Fund, are available in public pharmacies and do not have a generic substitute in the same dose and the same pharmaceutical form of the drug which can result in medication errors.

**Material and methods:** The research included all oral medicines from the valid lists of medicines of the Croatian Health Insurance Fund that are issued in public pharmacies. Medicines are classified into those that have one active substance and those with a combination of active substances. Drugs that do not have a replacement in the same dose, those that do not have a replacement in another dose, those that do not have a replacement in the same pharmaceutical form, whether it is the same or different mode of release, and those that do not have a replacement from another manufacturer. Among the drugs that contain more active substances, drugs that do not have an adequate replacement with monocomponent drugs have been singled out. Unprotected names of drugs that have no substitute in the same therapeutic-chemical subgroup were singled out, and specific drugs that are on the drug lists in a single dose and from a single manufacturer were detected. The obtained data were statistically processed by groups of Anatomical-Therapeutic-Chemical Classification (ATC). A review of the relevant literature highlights examples that demonstrate the implications of supply disruptions in oral pharmaceutical forms.

**Results:** Of the 2225 drugs included in the analysis, 1815 contain one of a total of 302 active substances, and 410 contain two or more active substances, of which there are 77 combinations. A total of 434 drugs (19,5%) have no replacement in the same dose, most of which are in ATC groups C (drugs that act on the cardiovascular system), N (drugs that act on the nervous system) and A (drugs that act on the digestive system and metabolism), and 88 drugs (4,0%) have no

replacement at the second dose. 166 drugs (7,5%) do not have an adequate substitution in the same pharmaceutical form, of which 19 drugs (0,9%) do not have a substitution in the form of the same mode of release. 4,8% of the analyzed drugs have no pharmacotherapeutically acceptable substitution. 90 drugs (4,0%) do not have a substitute in the same pharmaceutical form from another manufacturer, of which 4 drugs are produced only by the same manufacturer in the same dose with different mode of release. 74 fixed combinations (18,0%) do not replace monocomponent drugs. 96 active substances or combinations of active substances do not have a therapeutic alternative in the same chemotherapeutic ATC subgroup. There are no generic substitutes or alternatives in the same ATC subgroup with 34 drugs approved in a single dose and from a single manufacturer. Implications of oral supply disorders are manifested in increased demand for other drugs of the same ATC subgroup, adoption of a protocol on pharmacists in case of shortage, replacement with another form of the same or different mode of release and /or different version of the active substance insurance and permitted manipulation of available medicine.

**Conclusion:** Drug shortages are a global problem that implies a direct detrimental impact on public health and patient well-being due to delayed, denied or inadequate treatment that can result in medication errors, increased risk of side effects and/or drug interactions, distrust in therapy, decreased compliance and additional financial costs. Replacement of an unavailable drug with another drug as well as any manipulation of the drug for dose adjustment or administration of a lower strength drug at an equivalent dose due to unavailability of the desired strength should be scientifically justified and supported by clinical pharmacokinetic evidence and described in the official dossier.



## SADRŽAJ

<b>1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA .....</b>	<b>1</b>
1.1. NESTAŠICE I PREKIDI OPSKRBE TRŽIŠTA.....	1
1.1.1. <i>Uzroci nestašica lijekova</i> .....	5
1.1.1.1. Čimbenici koji proizlaze iz potražnje .....	6
1.1.1.2. Čimbenici koji proizlaze iz ponude .....	8
1.1.2. <i>Lijekovi najčešće pogođeni nestašicama</i> .....	11
1.1.3. <i>Farmaceutske intervencije</i> .....	11
1.1.4. <i>Posljedice nestašica</i> .....	12
1.1.5. <i>Dostupnost lijekova u Europskoj uniji</i> .....	13
1.1.5.1. Dostupnost lijekova u EU tijekom pandemije COVID-a 19 .....	15
1.2. OBLICI LIJEKOVA ZA ORALNU PRIMJENU .....	18
1.2.1. <i>Čvrsti oralni oblici lijekova</i> .....	19
1.2.2. <i>Tekući farmaceutski oblici za oralnu primjenu</i> .....	24
1.2.3. <i>Oromukozni pripravci</i> .....	25
1.3. BIORASPOLOŽIVOST I BIOEKVIVALENCIJA .....	27
1.3.1. <i>Definicije</i> .....	27
1.3.2. <i>Dizajn studija bioekvivalencije</i> .....	30
1.3.2.1. <i>In vivo</i> metode dokazivanja bioekvivalencije.....	31
1.3.2.1.1. Studije bazirane na koncentraciji lijeka u krvi .....	31
1.3.2.1.2. Studije bazirane na izlučivanju lijeka urinom .....	34
1.3.2.1.3. Provođenje studija .....	35
1.3.2.1.4. Statistička analiza i granice prihvatljivosti .....	38
1.3.2.2. <i>In vitro</i> metode procjene bioekvivalencije .....	39

1.3.2.3. Studije bioekvivalencije za posebne oralne oblike trenutnog oslobađanja lijeka sistemskog djelovanja.....	42
<i>1.3.3. Biofarmaceutska i farmakokinetička svojstva oblika modificiranog oslobađanja koja određuju sigurnost i djelotvornost lijeka .....</i>	<i>43</i>
1.3.3.1. Oblik modificiranog oslobađanja novog lijeka .....	45
1.3.3.2. Oblik modificiranog oslobađanja koji se referira na odobreni lijek trenutnog oslobađanja.....	46
1.3.3.3. Lijek modificiranog oslobađanja koja se referira na referentni lijek modificiranog oslobađanja .....	52
1.3.3.4. <i>In vitro in vivo</i> korelacija.....	55
<b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....</b>	<b>57</b>
<b>3. MATERIJALI I METODE.....</b>	<b>58</b>
<b>4. REZULTATI.....</b>	<b>62</b>
<b>5. RASPRAVA.....</b>	<b>82</b>
<b>6. ZAKLJUČAK .....</b>	<b>107</b>
<b>7. LITERATURA.....</b>	<b>108</b>
<b>8. POPIS SKRAĆENICA.....</b>	<b>126</b>
<b>9. ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>131</b>

# 1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

## 1.1. Nestašice i prekidi opskrbe tržišta

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet te fizičke i pravne osobe koje obavljaju promet toga lijeka na području Republike Hrvatske (RH) obvezni su u okviru svojih odgovornosti osigurati prikladnu i neprekinutu opskrbu lijeka. Nestašice mogu nastati zbog poremećaja opskrbe tržišta i zbog prekida opskrbe tržišta lijekom (1).

Prema Zakonu o lijekovima, nositelj odobrenja je obavezan najmanje dva mjeseca prije prekida opskrbe tržišta lijekom o tome obavijestiti Agenciju za lijekove i medicinske proizvode (HR) (HALMED) navodeći razloge prekida, osim u slučaju hitnog postupka povlačenja lijeka ili drugih izvanrednih okolnosti kada, uz HALMED, obavijest treba biti upućena i Europskoj agenciji za lijekove (engl. *European Medicines Agency*, EMA). Razlozi se odnose na prekid stavljanja lijeka u promet, privremeno ili trajno povlačenje lijeka iz prometa prije isteka roka važenja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, podnošenje zahtjeva za ukidanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet ili odluku o nepodnošenju zahtjeva za obnovu odobrenja (2).

Izvanredne okolnosti prekida opskrbe tržišta lijekom koje rezultiraju hitnim postupkom povlačenja nastaju kada je lijek neprihvatljivo štetan ili nedovoljno terapijski djelotvoran, ako mu je odnos koristi i rizika primjene nepovoljan, ako mu kvalitativni i/ili kvantitativni sastav nije u skladu s deklariranim ili ako su uočeni problemi vezani uz proizvodnju ili inspekciju. U svrhu ujednačavanja pristupa obavješćivanja u svim zemljama članicama Europske unije, EMA je objavila standardni predložak za pokrovno pismo i tablicu s podacima o predmetnim lijekovima (3).

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet obvezan je o okolnostima koje mogu dovesti do poremećaja opskrbe hrvatskog tržišta lijekom ili nestašice lijeka bez odgode, u pisanom obliku obavijestiti HALMED i Ministarstvo zdravstva te, za lijek koji je uvršten u listu lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO), i sam HZZO (1).

Različite mjerodavne institucije nestašicu lijeka definiraju na različite načine. EMA smatra da se nestašica lijeka javlja kada ponuda ne zadovoljava potražnju na nacionalnoj razini i identificira trenutnu, ometajuću ili očekivanu smetnju opskrbe lijekom (4). Agencija za hranu i lijekove Sjedinjenih Američkih Država (engl. *Food & Drug Administration*, FDA) nestašicu lijeka definira kao nedostupnost svih zamjenjivih formulacija nekog lijeka, dok neke agencije i društva u obzir uzimaju i sve alternativne farmaceutske intervencije kojima se osigurava isporuka potrebnog lijeka (5). Australaska agencija za lijekove (engl. *Therapeutic Goods Administration*, TGA) definira ozbiljnu nestašicu kao dokazani poremećaj u opskrbi određenog lijeka na nacionalnoj razini, pri kojoj ukupne raspoložive zalihe određenog lijeka ne mogu zadovoljiti potražnju za lijekom. Da bi bila ozbiljna, nestašica mora trajati nekoliko tjedana čime se impliciraju posljedice na pacijente zbog uskraćivanja adekvatne terapije (6). Prema njemačkom Saveznom institutu za lijekove koji ima ulogu agencije za konvencionalne lijekove i medicinske proizvode (njem. *Bundesinstitut für Arzneimittel*, BfArM) nestašica se odnosi na prekid normalnog opsega opskrbe koji traje dulje od dva tjedna ili značajan porast potražnje koji se ne može adekvatno zadovoljiti (7). Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organization*, WHO) se zalaže za donošenje nacрта definicija na globalnoj razini (8).

Lijek je svaka tvar ili kombinacija tvari prikazana sa svojstvima liječenja ili za sprečavanje bolesti kod ljudi. Svaka tvar ili kombinacija tvari koja se može primijeniti u ljudi za postavljanje medicinske dijagnoze ili u svrhu obnavljanja, ispravljanja ili prilagodbe fizioloških funkcija kod

ljudi, također se smatra lijekom (9). Lijekovi koji sadrže istu djelatnu tvar u različitim farmaceutskim oblicima i/ili dozama i veličinama pakiranja smatraju se jedinstvenim lijekovima (4).

Opskrba se odnosi na ukupnu količinu zaliha pojedinog jedinstvenog lijeka koji je stavljen na tržište od strane nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet dok se potražnja odnosi na zahtjev za lijekom od strane zdravstvenog djelatnika ili pacijenta koji proizlazi iz kliničke potrebe. Da bi se zadovoljila potražnja na odgovarajući način, lijek se mora nabaviti na vrijeme i u dovoljnim količinama da se omogući kontinuitet optimalne skrbi za pacijenta (4).

Farmaceutski opskrbeni lanac mrežne je strukture složene od mnogo karika koje uključuju krajnjeg korisnika, zdravstvene ustanove, veledrogerije, distributere i proizvođače lijekova (5,10).

Veledrogerije su obično ključna opskrbeni veza između nositelja odobrenja i korisnika i stoga moraju voditi računa da od proizvođača naruče dovoljnu količinu koja bi zadovoljila sve potrebe za lijekom (4).

Nacionalna razina odnosi se na situaciju u određenoj zemlji, tj. udovoljava li opskrba lijekom zahtjevima države u cjelini. Pitanja povezana s logistikom koja vode do regionalnih poremećaja opskrbe lijeka (npr. poteškoće u isporuci, nacionalna preraspodjela zaliha), obično su kratkoročan i lokalizirani problem i ne bi ih trebalo uzimati u obzir (4).

Farmaceutski proizvodi su jedinstveni po tome što je potražnja za njima uglavnom konstantna i potrošač ne kontrolira izbor proizvoda (5).

Tipičan slijed nestašice nekog lijeka je da proizvođač lijeka A nema dovoljni kapacitet što rezultira povećanom potražnjom za alternativnim lijekom (lijek B). Proizvođač lijeka B ne može povećati proizvodnju u skladu s nacionalnom potražnjom, što onda rezultira nedostatkom lijeka B, a rezultat

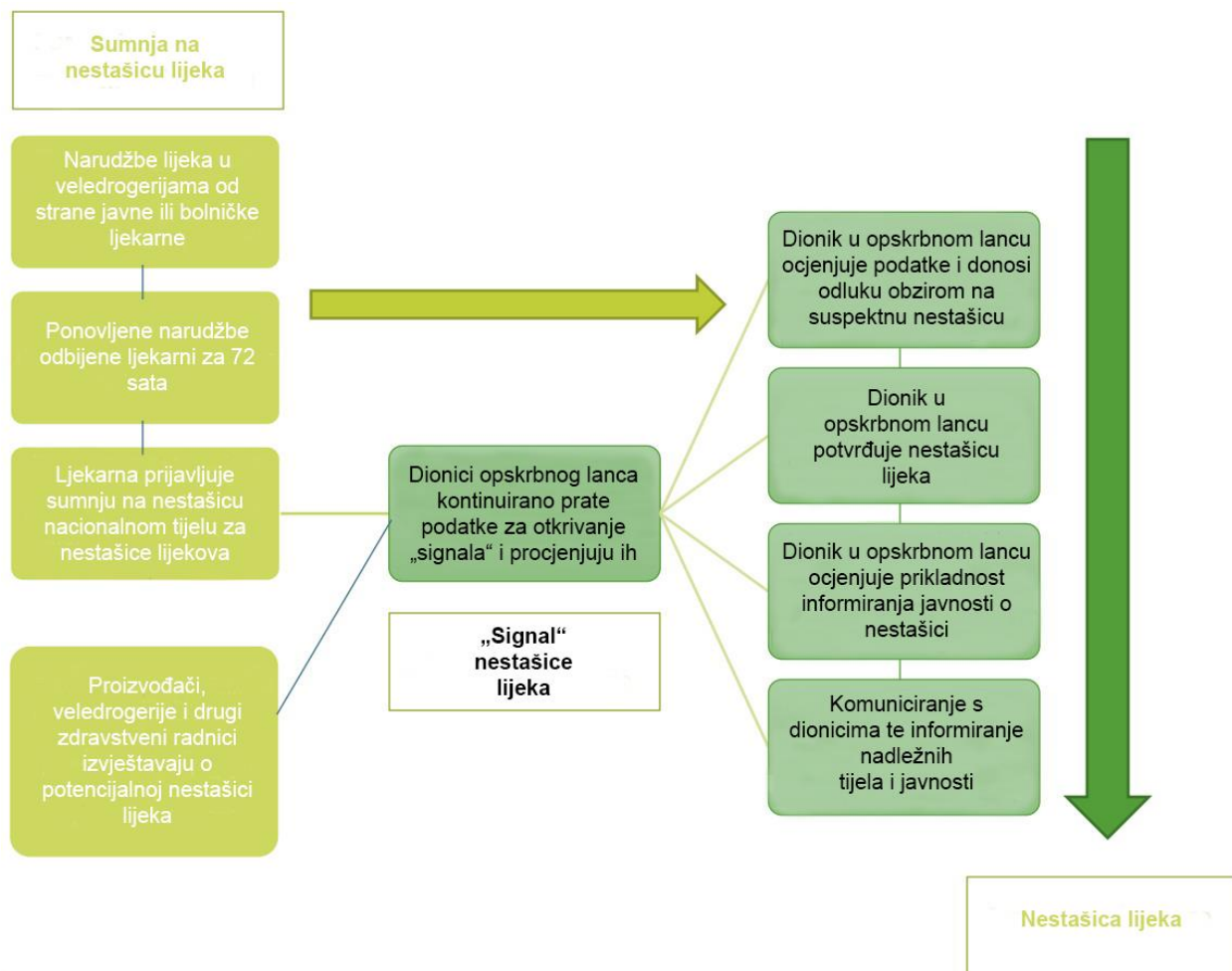
svoga toga je nedostupnost svih lijekova unutar određene skupine što predstavlja poseban izazov za zdravstvenu struku (5).

Briga o dostupnosti lijekova odobrenih u Europskoj uniji (EU) ključni je prioritet europskih regulatornih tijela za lijekove. Nestašice i prekidi u opskrbi lijekova veliki su izazov za sve karike u opskrbnom lancu (11).

WHO je prepoznala važnost nestašica lijekova kao globalnog javnozdravstvenog problema koji jednako pogađa i razvijene zemlje i zemlje u razvoju, no o njima nedostaju pouzdani podaci (4).

Jednom opservacijskom studijom provedenom u Nizozemskoj nastojala se pokazati podudarnost između podataka o nestašicama prikupljenim od mjerodavnih vladinih institucija i iz ljekarničke prakse. U njoj je pokazano da je detektirano 2,6 puta više nestašica prijavljenih mjerodavnim nacionalnim institucijama od onih koje su zahvatile primarnu zdravstvenu zaštitu, da se podaci o nestašicama prikupljeni iz navedenih izvora podudaraju u svega 8% te da podaci o nestašicama kasne u odnosu na stvarno stanje u ljekarnama. To ukazuje na potrebu da nacionalne institucije raspoložu relevantnim podacima kako bi mogle pravovremeno reagirati s ciljem rješavanja problema nestašica (12).

Potencijalni sustav detektiranja i upravljanja nestašicom lijeka shematski je prikazan na Slici 1. (13).



**Slika 1.** Potencijalni sustav detektiranja i upravljanja nestašicom lijeka (prilagođeno prema (13))

### 1.1.1. Uzroci nestašica lijekova

Za razliku od kratkoročnih nestašica na razini zdravstvene ustanove, distributera ili veledrogerije koje su posljedica nedovoljne narudžbe ili problema s isporukom lijeka, nacionalne nestašice mnogo su kompleksnije prirode (5).

Generički lijekovi najčešće se izrađuju u samo jednoj proizvodnoj liniji koja se koristi i za proizvodnju drugih lijekova te su stoga više podložni nestašicama od brendiranih koji se zaštićuju rezervnim proizvodnim linijama čime se osigurava zaliha (5).

Uzroci nestašica su kompleksni, a uključuju probleme u samoj proizvodnji (npr. premještanje, spajanje, rekonstrukcija ili zatvaranje proizvodnih pogona, nedovoljni proizvodni kapaciteti, zastarjele tehnologije ili paralelne proizvodnje drugih lijekova), prekide proizvodnje, ukidanje proizvodnje iz komercijalnih razloga, povlačenje lijeka s tržišta zbog sumnje u kakvoću, nedostupnost proizvodnih sirovina uključujući i djelatne tvari, povećanu potražnju za određenim lijekom i neočekivanu nacionalnu potražnju, distribucijske i logističke probleme (npr. neadekvatne zalihe u veletrgovnicama i ljekarnama, probleme s transportom i sl.), administrativne probleme (promjene u ugovornim obvezama), prirodne katastrofe, povećani paralelni izvoz te pretjeranu nabavku lijeka i nakupljanje zaliha (5,6,11,14,15). Usprkos tome, Američko farmaceutsko društvo (engl. *American Society of Health-System Pharmacists*, ASHP) smatra da je 53% nestašica nepoznatog uzroka (8). Većina nestašica je posljedica kombinacija navedenih uzroka (10,11). Budući da opskrbeni lanac nije dovoljno fleksibilan, proizvodni problemi potencijalni su izvor i nacionalnih nestašica lijeka (5).

Čimbenici koji pridonose nestašicama lijekova klasificirani su u dvije skupine, na one koji proizlaze iz potražnje i na one koji proizlaze iz ponude.

#### ***1.1.1.1. Čimbenici koji proizlaze iz potražnje***

Neočekivane oscilacije ili fluktuacije potražnje koje je teško predvidjeti mogu rezultirati nestašicom lijekova.

#### **Promjene u potražnji**

Promjene u potražnji mogu utjecati i ponekad rezultirati nestašicom lijekova. Naravno, kad je lijek izložen nestašici, to će najvjerojatnije rezultirati neočekivanim porastom potražnje terapijskih alternativa, koje posljedično također mogu biti podložne nestašici. Na potražnju mogu utjecati promjene smjernica liječenja i novi znanstveni dokazi kliničkih ispitivanja. S novoodobrenom



indikacijom nekog lijeka koji već postoji na tržištu, moguća je povećana potražnja za istim zbog čega proizvođač treba u kratkom vremenu prilagoditi proizvodne kapacitete. Situacija u susjednim zemljama također utječe na nacionalnu situaciju. Npr. tijekom libijskog rata pobunjenici su nabavljali lijekove iz Tunisa (povećan izvoz) dok je određeni broj izbjeglica stigao u Tunis s potrebom za lijekove (povećana i unutarnja potražnja) te su ta dva elementa dovela do nestašice lijekova u Tunisu. Epidemije i nagli skokovi određenih bolesti koje zahtijevaju lijekove za hitne slučajeve također zahtijevaju nepredviđenu povećanu proizvodnju (16). Sve u svemu, predviđanje potražnje konstantan je izazov za sve dionike opskrbnog lanca (industriju, veletrgovinu, ljekarne/bolnice) jer se često oslanja na sezonske trendove i prethodno iskustvo, što sprječava ove dionike i partnere u mogućnosti prilagodbe svoje proizvodnje i zaliha u prevenciji nestašica (17).

### **Ekonomski čimbenici**

S ekonomskog gledišta, financijska sredstva kao i izvori financiranja najčešći su ograničavajući faktori koji diktiraju dostatnu nabavu lijekova. Primjerice, izviješteno je da su u Zambiji donatori obustavili financijsku potporu za antiretrovirusne lijekove zbog sumnje na korupciju, što je u konačnici rezultiralo ozbiljnom nestašicom tih lijekova. Česte su obustave isporuke lijekova zbog neplaćenih dugova i prekoračivanja ugovornih obveza u pogledu plaćanja.

### **Struktura potražnje**

Strukturiranje potražnje putem natječaja sa svrhom smanjenja troškova može imati i negativne posljedice na dostupnost lijekova. Ograničeni zdravstveni proračuni stvaraju pritisak na smanjenje cijena, zbog čega proizvođači teže održavaju kvalitetnu proizvodnju pa neki zbog toga i odbijaju sudjelovati u natječaju. Kada natječajna politika dodjeljuje ekskluzivnost tržištu za najjeftinije proizvode, to prirodno dovodi do isključenja ostalih proizvođača, što posljedično smanjuje alternative ako odabrani proizvođači podlegnu nestašici.

Veličina tržišta i nedostatak usklađenih propisa (što rezultira fragmentiranjem tržišta) također utječu na natjecajne procese. Stoga je odgovorno ugovaranje presudno za osiguravanje zdrave, poštene konkurencije i izbjegavanje nestašice u opskrbi lijekova.

### **Izvoz/paralelna trgovina**

Izvoz/paralelna trgovina također može utjecati na dostupnost proizvoda. Nacionalni institut Češke Republike izvijestio je da se 20% lijekova za nacionalno tržište izvozi (paralelnom trgovinom) što rezultira nestašicom, dok u Francuskoj isti problem nastaje s 4% izvoza (17).

#### ***1.1.1.2. Čimbenici koji proizlaze iz ponude***

Proizvodni su razlozi često povezani s pojavom nestašica lijekova (17).

### **Problemi vezani za proizvodni proces**

Smanjenje ili zaustavljanje proizvodnog procesa može biti posljedica nedostataka u kvaliteti koji su detektirani ili kroz sustav osiguranja kvalitete od strane samog proizvođača što posljedično rezultira serijama lijekova koje se ni ne puštaju na tržište ili kroz inspekcijske nadzore nadležnih regulatornih tijela koja mogu uočiti nepravilnosti i naložiti odgodu proizvodnje do ispravljanja problema. Potencijalni problem nastaje kada se na istom mjestu proizvodi lijek za različita tržišta koja nisu regulatorno usklađena i u njima postoje razlike u standardima. Prirodne katastrofe također mogu biti uzrokom zaustavljanja ili dramatičnog smanjenja proizvodnje, kao što se to dogodilo npr. u Japanu 2012. godine kada ga je zadesio razorni tsunami. Proizvodni pogoni mogu biti privremeno zatvoreni zbog održavanja, što u slučaju nepripremljenosti u pogledu dovoljnih zaliha može rezultirati nestašicom lijekova. Premještanje proizvodnje u neki drugi pogon često nije moguće zbog nedostatnih kapaciteta, ali i regulatornih ograničenja. Osim toga, neki proizvodi poput npr. sterilnih injekcija pri proizvodnji zahtijevaju posebne uređaje, dok drugi, poput npr. proizvodnje liofilizacijom podliježu vrlo složenim standardima osiguranja kvalitete što dodatno

smanjuje mogućnost premještanja proizvodnje. Lansiranje novih proizvoda na tržište ponekad je povezano s ukidanjem starih, posebno onih s vrlo niskim cijenama i/ili složenim proizvodnim procesima koji su sami po sebi čest uzrok nestašica. Nedostatak koordinacije proizvodnih kapaciteta i nedostatak etičkog okvira za donošenje odluka o opskrbi i distribuciji lijekova također mogu rezultirati nestašicom lijekova (17).

### **Problemi povezani sa sirovinama za izradu lijekova**

Uz probleme koji se odnose na mjesto proizvodnje gotovih farmaceutskih proizvoda, dostupnost sirovina također može ograničavati proizvodnju. To je posebno izraženo kada postoji samo jedan izvor sirovine za proizvodnju lijeka iz kojeg se snabdijeva više proizvođača jer, ako taj izvor ima proizvodni problem, vrlo će se vjerojatno to odraziti na sve proizvođače gotovih farmaceutskih proizvoda koji tu sirovinu koriste u proizvodnom procesu. Budući da većina djelatnih tvari (engl. *active pharmaceutical ingredient*, API) dolazi iz Indije ili Kine, zamjena takvih izvora u kratkom roku je često nemoguća.

Osim toga, neke pomoćne tvari ili njihovi prekursori koji se koriste u proizvodnji lijekova ne koriste se samo u tu svrhu pa postoji konkurencija između zainteresiranih strana za određenu sirovinu namijenjenu za proizvodnju različitih proizvoda pri čemu je cijena najčešće presudni faktor.

Nedostatak ujednačenih standarda kvalitete i činjenica da ne postoji valjano izvješćivanje o provođenju tih standarda na globalnoj razini također se smatraju čimbenicima koji pridonose nestašicama lijekova (17).

### **Opoziv serija lijekova**

Kod nedostatnog osiguranja kvalitete serije lijeka zbog kontaminacije ili neispravnosti sirovina, proizvod se može opozvati, što rezultira nestašicom (17).

## **Tržišna struktura**

Za održivi tržišni model poželjna je baza dobavljača od najmanje tri različita proizvođača. Za neke potrebne proizvode, posebno one koji su s marketinške perspektive manje atraktivni, proizvodna baza je vrlo ograničena. Spajanja i preuzimanja kompanija dodatno smanjuju broj proizvođača koji proizvode određene gotove proizvode (16). Primjerice, tržište SAD-a snabdijeva samo sedam glavnih proizvođača injekcija. U mnogim slučajevima, nestašice generičkih lijekova nastaju zbog toga što se svi proizvođači snabdijevaju iz istog izvora djelatne tvari pa u slučaju problema prestaje proizvodnja svih generičkih inačica nekog lijeka (17).

## **Zalihe**

Praksa postojanja određenih planiranih zaliha lijekova može imati veliku ulogu u kontroli nestašica. Nacionalna zaliha lijeka može neutralizirati nestašicu zbog problema u proizvodnji. Tako je istraživanje u Francuskoj pokazalo da iako veledrogerijama proizvođači nisu isporučili 12% naručene robe, javnim ljekarnama se to odrazilo u svega 4-5% neisporučenih narudžbi, što ilustrira pozitivnu ulogu niveliranja nestašica zalihama. Međutim, planovi zaliha za nepredviđene slučajeve često su ograničeni samo na nekoliko prijeko potrebnih lijekova i ne mogu riješiti problem svih nestašica. Gomilanje zaliha zbog neizvjesne dostupnosti može rezultirati nerazmjernom raspodjelom lijekova. Osim toga, lijekovi se ponekad ne isporučuju u pravo vrijeme iz razloga što dobavljači inzistiraju na isporuci veće narudžbe. Zbog složenih modela distribucije lijekova i pravila raspodjele, u slučaju nestašice određenog lijeka često dolazi do nepravedne raspodjele preostalih zaliha lijeka što rezultira nejednakim posljedicama među zainteresiranim stranama (17).

## **Upravljanje informacijama**

Nedostatak nadzora i odsustvo sustavnih pokazatelja koji ukazuju na potencijalne prekinde u opskrbi bilo gdje duž opskrbnog lanca kao i nedostatak pouzdanih informacija o trenutno nedostupnim lijekovima također mogu pridonijeti nestašicama (17).

### **1.1.2. Lijekovi najčešće pogođeni nestašicama**

Dostupni podaci pokazuju da deficitarni proizvodi uključuju najčešće korištene lijekove poput antibiotika, kemoterapeutika, kardiovaskularnih lijekova, anestetika i hematoloških lijekova. Mnogi od njih su jedinstveni proizvodi na tržištu. Lijekovi za pedijatrijsku populaciju često su pogođeni nestašicom, što predstavlja zasebno važno pitanje (7,16,17).

### **1.1.3. Farmaceutske intervencije**

Dužnost farmaceuta je osigurati kontinuiranu i primjerenu terapiju lijekovima. Pri ugrozi liječenja zbog nedostupnosti terapijski primjerenog lijeka nestašica lijeka postaje izostanak odgovarajućeg liječenja i stoga uzrokuje ozbiljna pitanja vezana za skrb o pacijentima, ali i izazov zdravstvenim radnicima. Ljekarnici nastoje premostiti nestašice lijekova kako bi osigurali sigurnost pacijenta, a to često zahtijeva dodatan angažman i utrošeno vrijeme, dodatne financijske troškove, ali i stručnost, interprofesionalnu suradnju i intenzivno savjetovanje pacijenta (7,18).

Izvori informiranja iz kojih farmaceuti prikupljaju informacije o nestašicama su nadležne farmaceutske komore, nadležne regulatorne institucije, veletrgovine, proizvođači lijekova, farmaceutski časopisi, druge ljekarne, prodajni predstavnici i mediji (7).

Intervencije kojima farmaceuti premošćuju nestašice su:

- izdavanje generičke zamjene;
- kontaktiranje drugih ljekarni radi priskrbliivanja lijeka za pacijenta;

- nabava lijeka preko veledrogerija koje nisu uobičajeni dobavljači ljekarne;
- nabava lijeka iz uvoza;
- kontaktiranje liječnika koji je propisao nedostupan lijek radi dogovora oko alternativne terapije;
- izdavanje alternativnog lijeka;
- priprava lijeka u ljekarni;
- povećanje zaliha u ljekarni prije nastupa nestašice (7).

#### **1.1.4. Posljedice nestašica**

Posljedice nestašica su liječenje manje adekvatnim lijekom ili lijekom drugog oblika, uskraćivanje ili odgoda liječenja zbog nedostupnosti prikladnog lijeka, pogreške pri konverziji doze, potreba za dodatnim praćenjem pacijenta i smanjena suradljivost pacijenta (5,7,18).

Nestašice lijekova pogađaju sve dijelove zdravstvenog sustava, a negativne posljedice dijele se na ekonomske i kliničke (5).

Kliničke posljedice povezane s nestašicama su povećana vjerojatnost medikacijskih pogrešaka i nepovoljnih ishoda za pacijenta (5).

Institut za sigurno liječenje lijekovima (engl. *The Institute for Safe Medication Practices*, ISMP) dijeli nepovoljne ishode povezane s nestašicom lijekova u četiri kategorije:

1. neadekvatno liječenje alternativnim lijekom (35%);
2. zamjena nedostupnog lijeka lijekom različite jačine i/ili oblika lijeka (27%);
3. izostanak terapije (27%);
4. pogreške vezane uz pripremu lijeka u ljekarni zbog nedostupnosti potrebnog lijeka ili jačine lijeka (6%) (19).

Osim zdravstvenog sustava, nedostupnost lijeka može financijski pogoditi i krajnjeg korisnika koji zbog nestašice lijeka može biti liječen skupljim lijekom s većom doplatom (5).

Rizik od medikacijskih pogrešaka može biti povećan kod supstitucije jednog lijeka istog sastava s drugim istog ili različitog oblika doziranja ili kod pripreme lijeka u zdravstvenoj ustanovi kao posljedice nedostupnosti originalnog lijeka. Iz istog razloga pacijentu može biti propisana terapija alternativnim lijekom, a to pak može za posljedicu imati pogrešno doziranje, kao i povećani rizik od nuspojava ili interakcija lijekova. Nedostupnost lijeka prvog izbora i posljedična supstitucija alternativnim lijekom može imati značajne negativne posljedice kao što su veće stope recidiva ili smrtnosti (npr. liječenje manje učinkovitom kemoterapeutikom) (5).

Nestašica lijeka može rezultirati odgodom terapije lijekom prvog izbora umjesto supstitucije drugim lijekom, a opravdanost takvog postupka ovisi o stanju bolesti, lijeku i trajanju nestašice. Primjerice, odgoda cijepljenja od nekoliko dana do nekoliko tjedana zbog nedostupnosti cjepiva nije toliko klinički značajna kao što je kašnjenje antimikrobne terapije u slučaju nestašice indiciranog antimikrobnog lijeka (5).

Klinički i ekonomski učinci nestašica lijekova su znatni i mogu uzrokovati nacionalnu krizu zdravstvene zaštite. Svakodnevne napore u niveliranju štetnih posljedica nestašica lijekova dokazuje relativno mali broj prijava štetnih događaja povezanih s nestašicama u usporedbi s relativno velikim brojem tih nestašica. Odluke o racionalizaciji prevladavanja posljedica nestašica trebaju biti potkrijepljene transparentnim i proaktivnim smjernicama (5).

### **1.1.5. Dostupnost lijekova u Europskoj uniji**

Briga o dostupnosti lijekova odobrenih u Europskoj uniji (engl. *European Union*, EU) ključan je prioritet europskih regulatornih tijela za lijekove.

Od 2016. radna skupina EMA-e razmatra probleme dostupnosti lijekova, pa i onih koji su odobreni, ali nisu stavljeni na tržište, i poremećaje u opskrbi, kako bi poboljšala kontinuitet opskrbe u cijeloj Europi. To se nadovezuje na napore kojima se od 2012. godine nastoje poboljšati postupci za rješavanje nestašica zbog odluka da se određene serije lijekova ne puste u promet ili se povuku iz prometa zbog neusklađenosti s propisima Dobre proizvođačke prakse (engl. *Good Manufacturing Practice*, GMP) (20,21).

U EU većinu nestašica lijekova na nacionalnoj razini rješavaju nadležna nacionalna tijela. Međutim, EMA može biti uključena u određenim situacijama, npr. kada je nestašica povezana sa sigurnosnom brigom ili utječe na nekoliko država članica. Regulatorna tijela unutar i izvan Europe sve više rade zajedno kako bi spriječila nestašicu ili ograničila njihov utjecaj. Europska regulatorna mreža za lijekove ima za cilj smanjiti utjecaj nedostatka lijekova na pacijente:

- suradnjom s farmaceutskim tvrtkama u rješavanju problema proizvodnje i distribucije;
- razmjenom informacija s međunarodnim partnerima o alternativnim izvorima opskrbe;
- prikupljanjem podataka od pacijenata i zdravstvenih radnika o utjecaju nestašica lijekova, kako bi se razmotrilo donošenje odluka;
- poduzimanjem mjera kojima se omogućuje korištenje alternativnih lijekova ili dobavljača (22).

Od 2016. EMA objavljuje javni katalog nestašica koje je procijenio Odbor za humane lijekove Europske agencije za lijekove (engl. *Committee for Human Medicinal Products*, CHMP) i/ili Odbor za farmakovigilanciju i ocjenu rizika (EU) (engl. *Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC), pružajući jasne informacije i preporuke, koje su relevantne pacijentima i zdravstvenim djelatnicima (23).



EMA i Međuvladino tijelo ravnatelja agencija za humane i veterinarske lijekove zemalja članica EEA + EMA + EC (engl. *Heads of Medicines Agencies*, HMA) stvorili su HMA/EMA radnu skupinu za dostupnost odobrenih lijekova za humanu i veterinarsku uporabu u prosincu 2016. godine kako bi pružili stratešku podršku i savjete za rješavanje poremećaja u opskrbi humanim i veterinarskim lijekovima i osigurali njihovu kontinuiranu dostupnost.

Ključni prioriteti uključuju:

- minimiziranje poremećaja u opskrbi i izbjegavanje nestašica olakšavanjem odobravanja i stavljanja na tržište lijekova koristeći postojeći regulatorni okvir;
- razvijanje strategija za poboljšanje prevencije i upravljanja nestašicama uzrokovanim poremećajima u opskrbnim lancima (npr. određivanje smjernica za proizvođače o prijavljivanju nestašica);
- poticanje najboljih praksa u farmaceutskoj industriji kojima se sprječavaju nestašice;
- poboljšanje razmjene informacija između regulatornih tijela EU radi bolje koordinacije;
- poticanje suradnje s dionicima i poboljšanje komunikacije o problemima opskrbe s građanima EU (24,25).

#### ***1.1.5.1.Dostupnost lijekova u EU tijekom pandemije COVID-a 19***

EMA i njezini partneri u europskoj regulatornoj mreži za lijekove uspostavili su mjere koje pomažu u sprječavanju i ublažavanju mogućih poremećaja u opskrbi lijekovima u EU tijekom pandemije COVID-a 19. EMA pri tom djeluje kao središnji koordinator u pružanju podrške aktivnostima država članica na ovom području tijekom pandemije.

Početkom pandemije COVID-a 19, zemlje širom svijeta su ušle u zatvaranje, prekinule ili smanjile prijevoz unutar i između njih. To je utjecalo na proizvodnju, opskrbu i distribuciju lijekova, što je

rezultiralo ograničenjima u globalnom lancu opskrbe lijekova. Također se povećala potražnja za nekim lijekovima koji se koriste za liječenje bolesnika s COVID-om 19. To je uključivalo neke anestetike, antibiotike i miorelaksanse, kao i neke lijekove koji se koriste za neodobrene indikacije (engl. *off-label*). Iako se stanje popravilo od svibnja 2020., ostali su globalni izazovi opskrbe i to zbog smanjenih proizvodnih kapaciteta, logističkih i transportnih izazova i povećanih troškova nabave.

Izvršna upravljačka skupina EU o nestašicama (engl. *The EU Executive Steering Group on Shortages of Medicines Caused by Major Events*) pruža strateško vodstvo za hitne i koordinirane akcije za sprječavanje i ublažavanje poremećaja opskrbe tijekom pandemije. Osnovana ju je Europska regulatorna mreža u ožujku 2020. godine kao odgovor na pandemiju COVID-a 19. Njome predsjedava Europska komisija (engl. *European Commission, EC*), a sastoji se od predstavnika EMA-e, EC, HMA i Koordinacijske skupine za postupke uzajamnog priznavanja i decentralizirane postupke za lijekove za ljudsku uporabu (engl. *Co-ordination groups for Mutual Recognition and Decentralised procedures – human, CMDh*), kao i stručnjaka koji komuniciraju o rizicima. Glavni prioriteti upravljačke skupine su razvijanje metoda za prikupljanje i razmatranje podataka o potražnji za lijekovima širom EU kao i poboljšanje predviđanja o potražnji lijekova. Stoga je EMA u dogovoru s nacionalnim nadležnim tijelima identificirala lijekove za kojima je bila velika potražnja u ranoj fazi pandemije (anestetici, antibiotici, lijekovi za reanimaciju i miorelaksansi). Svaka je farmaceutska tvrtka imenovala jedinstvenu kontaktnu točku u industriji koja je odgovorna za izvješćivanje o tekućem ili očekivanom nedostatku lijekova koji se koriste za liječenje bolesnika s COVID-om 19. EMA prikuplja podatke koje dobiva s tih kontrolnih točaka i dijeli ih s upravljačkom skupinom za donošenje odluka.

Farmaceutске tvrtke trebale bi i dalje paralelno prijavljivati nedostatke nadležnim nacionalnim tijelima, u skladu sa svojim obvezama.

Iako se većina nestašica obično rješava na nacionalnoj razini, tijekom pandemije COVID-a 19, EMA djeluje kao središnji koordinator, podržavajući aktivnost država članica u sprečavanju i ublažavanju poremećaja u opskrbi.

Europska komisija objavila je smjernice za države članice EU s konkretnim akcijama za sprječavanje nestašica lijekova tijekom pandemije, kojima je cilj zaštita javnog zdravlja i očuvanje integriteta jedinstvenog tržišta te istodobno osiguranje opskrbe pristupačnim lijekovima. Smjernice se usredotočuju na racionalnu opskrbu lijekova za liječenje bolesnika s COVID-om 19 (26,27).

## 1.2. Oblici lijekova za oralnu primjenu

Oralni oblici najčešće su primjenjivani oblici lijekova koji mogu biti dizajnirani na način da osiguraju trenutno i modificirano oslobađanje djelatne tvari. Za oblike trenutnog oslobađanja (engl. *immediate release*, IR) brzina oslobađanja lijeka ne utječe na brzinu apsorpcije u sistemsku cirkulaciju. Oblici modificiranog oslobađanja (engl. *modified release*, MR) su formulacije kod kojih se brzina i/ili mjesto oslobađanja djelatne tvari razlikuju od onih u dozirnih oblika trenutnog oslobađanja koji se primjenjuju istim putem primjene. Ta namjerna modifikacija postiže se posebnim dizajnom oblika i/ili proizvodnim metodama. Oblici modificiranog oslobađanja za oralnu primjenu dijele se na:

- I. **oblike produljenog oslobađanja** (engl. *prolonged release*, PR) koji su dizajnirani za sporije oslobađanje djelatne tvari u odnosu na oblike trenutnog oslobađanja, a s ciljem održavanja konstantne koncentracije u plazmi i rjeđeg doziranja;
- II. **oblike odgođenog oslobađanja** koji osiguravaju oslobađanje djelatne tvari u vremenu različitom od onog koje slijedi brzo nakon primjene lijeka – to su želučanootporni oblici;
- III. **oblike višefaznog oslobađanja**, koji mogu osiguravati:
  - bifazno oslobađanje (primjerice, jedna faza je dizajnirana za trenutno oslobađanje radi postizanja terapijske koncentracije lijeka ubrzo nakon primjene, a druga za kontinuirano (sporije) oslobađanje čime se održava učinkovita terapijska koncentracija lijeka tijekom duljeg razdoblja) ili
  - pulsirajuće oslobađanje (oslobađanje lijeka u naletima koji se događaju u određenim vremenskim periodima).

Oblici modificiranog oslobađanja mogu biti dizajnirani kao:

- **višejedinični oblici** (sastoje se od više jedinica, npr. peleta u želatinskim kapsulama ili komprimiranim tabletama iz kojih se lijek kontrolirano oslobađa);
- **jedinični oblici** (sastoje se od jedne jedinice, npr. osmotske tablete) (28).

### 1.2.1. Čvrsti oralni oblici lijekova

Čvrsti oralni oblici lijekova opisani su u Europskoj farmakopeji (engl. *European Pharmacopoeia*, lat. *Pharmacopoeia Europea*, Ph.Eur.) kao prašci za oralnu primjenu, granule, kapsule i tablete.

**Prašci za oralnu primjenu** (lat. *Pulveres perorales*) sastoje se od čvrstih, rastresitih, suhih čestica različitog stupnja finoće. Sadrže jednu ili više djelatnih tvari, sa ili bez pomoćnih tvari. Obično se primjenjuju s vodom ili nekom drugom prikladnom tekućinom, a mogu se i izravno progutati. Prašci mogu biti jednodozirni (svaka doza jednodozirnog praška zatvorena je u pojedinačni spremnik, npr. vrećicu ili bočicu) ili višedozirni oralni prašci (odmjeravaju se pomagalom prikladnim za uzorkovanje propisane količine). Također mogu biti dizajnirani i kao šumeći prašci (jednodozirni ili višedozirni pripravci koji sadrže kiseline i karbonate ili hidrogenkarbonate koji brzo reagiraju s vodom uz oslobađanje ugljikovog dioksida, a namijenjeni su otapanju ili dispergiranju u vodi neposredno prije primjene) (29).

**Granule** (lat. *Granulata*) se sastoje od čvrstih, suhih aglomerata čestica praha dovoljno otpornih da podnesu rukovanje. Mogu biti namijenjene gutanju, žvakanju ili otapanju odnosno dispergiranju u vodi ili drugoj prikladnoj tekućini prije primjene. Granule sadrže jednu ili više djelatnih tvari, sa ili bez pomoćnih tvari. Granule mogu biti jednodozirni (svaka doza pakirana je u pojedinačni

spremnik (vrećicu ili bočicu) ili višedozirni oblici (svaka doza mora biti odmjerena pomoću prikladnog pomagala za mjerenje propisane količine).

Razlikujemo nekoliko kategorija granula:

- šumeće granule (neobložene granule koji sadrže kiseline i karbonate ili hidrogenkarbonate koji brzo reagiraju s vodom oslobađajući pritom ugljikov dioksid, a namijenjene su otapanju ili dispergiranju u vodi prije primjene);
- obložene granule (obično višedozirni pripravci koji se sastoje se od granula obloženih jednim ili više slojeva smjese različitih pomoćnih tvari nanesenih kao otopina ili suspenzija u uvjetima pri kojima dolazi do isparavanja vehikuluma);
- granule s modificiranim oslobađanjem (obložene ili neobložene granule koje sadrže posebne pomoćne tvari i/ili granule koje su pripremljene posebnim postupcima, dizajniranim da modificiraju udio, mjesto ili vrijeme oslobađanja djelatne tvari ili djelatnih tvari, a mogu biti granule s produljenim oslobađanjem i granule odgođenog oslobađanja);
- želučanootporne granule (granule s odgođenim oslobađanjem koje su zaštićene od djelovanja želučane kiseline (obložene želučanootpornom ovojnicom) i namijenjene oslobađanju u crijevnim tekućinama) (30).

**Kapsule** (lat. *Capsulae*) su čvrsti oralni oblici lijekova s tvrdom ili mekom ovojnicom različitih oblika i veličina koji obično sadrže pojedinačnu dozu jedne ili više djelatnih tvari. Ovojnica je načinjena od želatine ili drugih tvari čija se konzistencija može prilagoditi dodatkom tvari poput glicerola ili sorbitola. Osim djelatnih, kapsule mogu sadržavati i pomoćne tvari poput površinski aktivnih tvari, punila, konzervansa, otapala, maziva, sredstava za raspadanje, zaslađivača, boja i aroma odobrenih od nadležnih tijela te mogu imati površinske oznake. Sadržaj kapsule može biti

čvrst, tekuć ili poput paste i nema utjecaja na ovojnicu. Probavni sadržaji uzrokuju dezintegraciju ovojnice i oslobađanje sadržaja kapsule.

Postoji nekoliko vrsta kapsula:

- tvrde kapsule (imaju ovojnicu koja se sastoji od dva cilindrična dijela, od kojih svaki ima jedan zaobljeni, zatvoreni i jedan otvoreni kraj. Sadržaj granula je u krutom obliku (prahu ili granulama) i puni se u jedan dio koji se zatim zatvori drugim);
- meke kapsule (predstavljaju deblju ovojnicu od tvrdih kapsula, a sastoje se od jednog dijela koji može biti različitog oblika. Obično se oblikuju, pune i zatvaraju u istom proizvodnom procesu. Ovojnica može sadržavati djelatnu tvar. Tekućine mogu izravno biti uklopljene u proizvodnom procesu, dok su krutine obično otopljene ili dispergirane u prikladnom vehikulumu ili su pak konzistencije paste. Moguća je djelomična migracija sastavnica iz samog sadržaja kapsule u ovojnicu i obrnuto zbog prirode materijala i površina u dodiru);
- kapsule s modificiranim oslobađanjem (to su tvrde ili meke kapsule u kojima punjenje ili ovojnica ili oboje sadrže posebne pomoćne tvari ili su pripremljene posebnim postupkom kojim se modificira brzina, mjesto ili vrijeme oslobađanja djelatnih tvari. Postoje kapsule s produljenim oslobađanjem i kapsule s odgođenim oslobađanjem);
- želučanootporne kapsule (kapsule s odgođenim oslobađanjem, namijenjene oslobađanju djelatne/djelatnih tvari u crijevnoj tekućini. Obično se radi o kapsulama punjenim granulama ili česticama obloženim želučanootpornom ovojnicom, a u određenim se slučajevima može raditi i o tvrdim ili mekim kapsulama sa želučanootpornom ovojnicom (enteričke kapsule)) (31).

**Tablete** (lat. *Compressi*) su čvrsti, monodozirni pripravci s jednom ili više djelatnih tvari. Pripravljaju se komprimiranjem ujednačenih količina sadržaja ili drugom prikladnom proizvodnom tehnikom poput istiskivanja (ekstrudiranja), moduliranja ili liofilizacije. Neke se gutaju cijele, neke nakon žvakanja, neke se otapaju ili dispergiraju u vodi prije uzimanja, a neke su namijenjene otapanju u ustima. Uz djelatne tvari tablete mogu sadržavati i pomoćne tvari kao što su punila, veziva, sredstva za raspadanje, sredstva za kliženje, maziva, tvari za modificiranje oslobađanja u probavnom sustavu te odobrene boje i arome. Tablete su obično ravni, okrugli kružni cilindri, ravnih ili ispupčenih površina s ravnim ili zakošenim rubovima i mogu imati simbole ili oznake.

Razlikujemo nekoliko vrsta tableta:

- **neobložene tablete** koje uključuju jednoslojne tablete nastale jednokratnom kompresijom čestica i višeslojne tablete koje se sastoje od koncentričnih ili paralelnih slojeva dobivenih uzastopnim sabijanjem čestica različitih sastava;
- **obložene tablete** koje su prekrivene jednim ili više slojeva smjesa raznih tvari kao što su prirodne ili sintetičke smole, gume, želatina, neaktivna i netopiva punila, šećeri, plastifikatori, polioli, voskovi, odobrene boje i ponekad arome i djelatne tvari. Tvari od kojih je načinjena ovojnica obično se nanose u obliku otopine ili suspenzije i to pri uvjetima pri kojima otapalo isparava. Kad ovojnica predstavlja tanku polimernu prevlaku, tablete se nazivaju **filmom obložene tablete**. Obložene tablete imaju glatku površinu koja se može polirati. Prelomljenoj tableti gledanoj pod povećalom vidi se jezgra okružena jednim ili više kontinuiranih slojeva različite teksture;
- **tablete s modificiranim oslobađanjem** su obložene ili neobložene tablete koje sadrže posebne pomoćne tvari i/ili su pripremljene posebnim postupcima namijenjenim izmjeni



obima, mjesta ili vremena oslobađanja djelatnih tvari. Tablete modificiranog oslobađanja uključuju tablete s produljenim oslobađanjem, tablete s odgođenim oslobađanjem i tablete s višefaznim oslobađanjem;

- **želučanootporne tablete** su tablete s odgođenim oslobađanjem, namijenjene oslobađanju djelatne/djelatnih tvari u crijevnoj tekućini. Obično su proizvedene od granula ili praškastih sastojaka koji su već obloženi želučanootpornom ovojnicom ili se same tablete u određenim slučajevima prekrivaju želučanootpornom ovojnicom (enterički obložene tablete). Tablete prekrivene želučanootpornom ovojnicom odgovaraju definiciji **obloženih tableta**;
- **šumeće tablete** su neobložene tablete koje sadrže kiseline i karbonate ili hidrogenkarbonate koji brzo reagiraju s vodom uz oslobađanje ugljikovog dioksida. Namijenjeni su otapanju ili dispergiranju u vodi neposredno prije primjene;
- **topljive tablete** su neobložene ili filmom obložene tablete namijenjene otapanju u vodi prije primjene;
- **disperzibilne tablete** su neobložene ili filmom obložene tablete namijenjene dispergiranju u vodi prije primjene pri čemu nastaje homogena disperzija;
- **orodisperzibilne tablete** su neobložene tablete koje se prije gutanja raspadaju u ustima;
- **tablete za žvakanje** su tablete koje su namijenjene žvakanju prije gutanja;
- **oralni liofilizati** su čvrsti oblici lijekova koji se dobivaju liofilizacijom, a primjenjuju se otapanjem ili dispergiranjem direktno u ustima ili u vodi neposredno prije primjene (32).

## 1.2.2. Tekući farmaceutski oblici za oralnu primjenu

Tekući farmaceutski oblici za oralnu primjenu obično su otopine, emulzije ili suspenzije koje sadrže jednu ili više djelatnih tvari u prikladnom tekućem mediju. Djelatne tvari i same mogu biti u tekućem obliku. Neki tekući pripravci za oralnu primjenu pripremaju se razrjeđivanjem koncentriranih tekućih oralnih pripravaka ili iz praha ili granula za pripremu oralnih otopina ili suspenzija koje se, nakon otapanja ili dispergiranja u odgovarajućem tekućem sredstvu koje se odabire vodeći računa o prirodi djelatnih tvari i postizanju organoleptičkih svojstava primjerenih namijenjenoj uporabi, primjenjuju kao oralne kapi ili kao sirupi. Tekući pripravci za oralnu primjenu mogu sadržavati pomoćne tvari, što uključuje i tvari za olakšavanje dispergiranja ili otapanja ili onih za sprječavanje stvrdnjavanja. Kod emulzija može doći do odvajanja faza, a rekonstituiranje emulzije moguće je lako postići mućkanjem. Suspenzije se mogu istaložiti, no talog se mućkanjem lako resuspendira, a nastala suspenzija ostaje dovoljno stabilna da se omogući primjena pravilne doze.

Ph. Eur. razlikuje nekoliko kategorija oralnih tekućih pripravka:

- **oralne otopine, emulzije i suspenzije** u jednodozirnim ili višedozirnim spremnicima. Svaka doza iz višedozirnog spremnika primjenjuje se pomoću pomagala primjerenog za odmjeravanje propisanog volumena. Radi se o žličici ili čašici volumena 5 ml ili oralnoj štrcaljki za druge volumene;
- prašci i granule za pripremu oralnih otopina i suspenzija općenito odgovaraju definicijama iz monografija o oralnim prašcima ili granulama. Mogu sadržavati pomoćne tvari, posebno za suspendiranje, otapanje i sprječavanje stvrdnjavanja. Nakon otapanja i suspendiranja moraju odgovarati zahtjevima prikladnim za oralne otopine i oralne suspenzije;

- **oralne kapi** su otopine, emulzije ili suspenzije koje se primjenjuju u malim količinama (kapima). Ako se doza mjeri u kapima, mora biti naznačen broj kapi po mililitru ili broj kapi po gramu pripravka;
- prašci za pripremu oralnih kapi odgovaraju definiciji oralnih prašaka. Mogu sadržavati pomoćne tvari za olakšavanje otapanja ili suspendiranja i za sprječavanje stvrdnjavanja, a nakon otapanja ili suspendiranja, odgovaraju zahtjevima za oralne kapi;
- **sirupi** su vodeni pripravci koje karakterizira sladak okus i viskozna konzistencija. Sadrže saharozu u koncentraciji od najmanje 45%, *m/m*. Sladak okus može se postići i dodavanjem drugih poliola ili zaslađivača. Svaka doza iz višedozirnog spremnika se uzorkuje pomoću prikladnog pomagala, najčešće žlica ili čašica volumena 5 ml ili višekratnika od toga. Označen je naziv i koncentracija poliola ili zaslađivača;
- prašci i granule za pripremu sirupa odgovaraju definicijama monografija za oralne praške ili granule. Mogu sadržavati pomoćne tvari za otapanje. Nakon otapanja odgovaraju zahtjevima za sirupe (33).

### 1.2.3. Oromukozni pripravci

Oromukozni pripravci su čvrsti, polučvrsti ili tekući pripravci koji sadrže jednu ili više djelatnih tvari koje se primjenjuju u usnoj šupljini i/ili grlu radi lokalnog ili sistemskog učinka. Pripravci namijenjeni sistemskom učinku dizajnirani su na način da se djelatna tvar ili tvari apsorbiraju na jednom ili više mjesta na usnoj sluznici (npr. sublingvalni pripravci). Oromukozni pripravci mogu sadržavati konzervanse i druge pomoćne tvari poput sredstava za dispergiranje, suspendiranje, zgušnjavanje, emulgiranje, puferiranje, vlaženje, otapanje, stabiliziranje te arome i zaslađivače. Čvrsti pripravci mogu sadržavati i sredstva za kliženje te pomoćne tvari za modificiranje oslobađanja djelatnih tvari.

Oromukozni oblici opisani u Ph. Eur.:

- oromukuzne kapi, sprejevi i sublingvalni sprejevi su otopine, emulzije ili suspenzije namijenjene lokalnom ili sistemskom učinku. Primjenjuju se ukapavanjem ili prskanjem u usnu šupljinu ili na određeni dio usne šupljine, npr. pod jezik (sublingvalni sprej) ili u grlo (orofaringealni sprej);
- komprimirane pastile su čvrsti jednodozirni pripravci namijenjeni cuclanju radi postizanja lokalnog ili sistemskog učinka. U skladu su s općom definicijom tableta;
- sublingvalne i bukalne tablete su čvrsti, jednodozirni pripravci za sublingvalnu primjenu ili primjenu na bukalnu sluznicu radi sistemskog učinka;
- oromukozne kapsule su meke kapsule namijenjene žvakanju ili sisanju;
- mukoadhezivni pripravci sadrže jednu ili više djelatnih tvari namijenjenih sustavnoj apsorpciji tijekom duljeg vremenskog razdoblja. Mogu biti mukoadhezivne bukalne tablete, bukalni filmovi ili drugi mukoadhezivni čvrsti ili polučvrsti pripravci. Obično sadrže hidrofilne polimere koji se navlaže slinom pri čemu nastaje hidrogel koji prijanja na bukalnu sluznicu, a bukalni filmovi mogu se i otopiti;
- orodisperzibilni filmovi su jednoslojni ili višeslojni filmovi koji se brzo raspadaju nakon primjene u ustima;
- ljekovite gume za žvakanje (lat. *Masticabilia gummis medicata*) su jednodozirni čvrsti oblici lijekova kojima je baza guma koja je predviđena za žvakanje, ali ne i gutanje, a djelatne tvari se oslobađaju žvakanjem (34).

### 1.3. Bioraspoloživost i bioekvivalencija

EMA u svojoj smjernici *Guideline on the investigation of bioequivalence* CHMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr\*\* od 20. siječnja 2010. godine definira zahtjeve za dizajn, provođenje i procjenu studija bioekvivalencije farmaceutskih oblika trenutnog oslobađanja sa sistemskim djelovanjem i postavlja relevantne kriterije prema kojima ispitivanja bioekvivalencije nisu nužna uz mogućnost alternativnog ispitivanja *in vitro* (35).

#### 1.3.1. Definicije

**Bioekvivalencija** lijekova postoji u slučajevima u kojima su dva lijeka koja sadrže istu djelatnu tvar farmaceutski ekvivalenti ili su farmaceutske alternative i ako se njihova bioraspoloživost (brzina i obim apsorpcije) nakon primjene u istom molarnom iznosu nalazi u prihvatljivim i unaprijed definiranim granicama koje osiguravaju isti učinak u pogledu djelotvornosti i neškodljivosti (35).

**Bioraspoloživost** je brzina i stupanj apsorpcije djelatne tvari iz farmaceutskog oblika definirana krivuljom odnosa koncentracije u plazmi i vremena u sistemskoj cirkulaciji ili izlučivanjem u urinu. Apsolutna bioraspoloživost predstavlja sistemsku raspoloživost lijeka nakon ekstravaskularne (npr. oralne) primjene uspoređenu s raspoloživošću intravenski primijenjenog lijeka. Relativna bioraspoloživost podrazumijeva usporedbu bioraspoloživosti lijeka iz različitih pripravaka primijenjenih istim putem primjene (npr. oralna otopina naspram tableta i sl.), što bi u osnovi bile bioekvivalencijske studije (35).

**Farmaceutski ekvivalenti** su gotovi lijekovi koji sadrže isti iznos iste djelatne tvari u istom farmaceutskom obliku koji odgovaraju istim ili usporedivim standardima i namijenjeni su za isti put primjene. Farmaceutska ekvivalencija ne podrazumijeva nužno i bioekvivalenciju jer razlike u

pomoćnim tvarima i/ili proizvodnom procesu mogu dovesti do bržeg ili sporijeg otapanja i/ili apsorpcije (35).

**Farmaceutske alternative** su gotovi lijekovi koji sadržavaju istu djelatnu tvar, ali u različitom kemijskom obliku (npr. različite soli, esteri, eteri, izomeri, smjese izomera, kompleksi ili derivati aktivnog dijela) ili su lijekovi koji se razlikuju u farmaceutskom obliku ili u dozi (35).

**Terapijski ekvivalenti** su farmaceutski ekvivalenti ili farmaceutske alternative koji imaju istu djelotvornost i neškodljivost (36).

**Generički lijek** (istovrsni lijek) je lijek koji ima jednak kvalitativni i kvantitativni sastav djelatnih tvari i isti farmaceutski oblik kao referentni lijek i kojemu je propisanim studijama bioraspodjelivosti dokazana bioekvivalencija s referentnim proizvodom koji je prošao ispitivanja sigurnosti i djelotvornosti. Različite soli, esteri, eteri, izomeri, smjese izomera, kompleksi ili derivati djelatne tvari smatraju se istom djelatnom tvari, ako se značajno ne razlikuju u sigurnosti i/ili učinkovitosti. Nadalje, različiti oralni IR oblici poput tableta, obloženih tableta i kapsula smatraju se istim farmaceutskim oblikom, dok isto uvijek ne vrijedi za oblike kod kojih postoji mogućnost apsorpcije putem bukalne sluznice (35,36).

**Hibridni lijek** je lijek koji je sličan odobrenom referentnom lijeku i sadrži istu djelatnu tvar, ali se od referentnog lijeka razlikuje ili u jačini ili u indikaciji ili u farmaceutskom obliku.

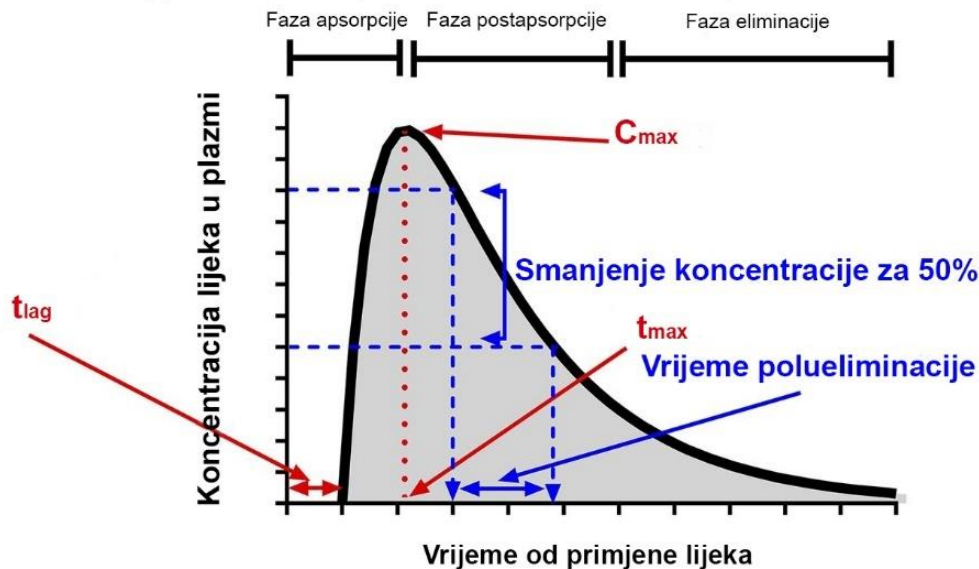
Odobrenje takvog lijeka djelomično se temelji na rezultatima ispitivanja referentnog lijeka, a djelomično na novim podacima iz kliničkih ispitivanja (37).

**Referentni lijek** (engl. *reference product*, R) jest lijek koji je odobren za stavljanje u promet u RH ili u EU na temelju potpune dokumentacije o djelotvornosti, sigurnosti primjene i kakvoći prema važećim zahtjevima (36).

**Ispitivani lijek** (engl. *test product*, T) jest farmaceutski oblik s djelatnom tvari ili placebo koji se ispituje ili primjenjuje kao usporedba u kliničkom ispitivanju, a uključuje i lijekove koji imaju odobrenje za stavljanje u promet, ali se upotrebljavaju na drugačiji način od odobrenog ili se razlikuju u formulaciji ili pakiranju, ili se koriste kod neodobrenih indikacija ili se koriste za dobivanje dodatnih podataka o farmaceutskom obliku gotovog lijeka koji ima odobrenje za stavljanje u promet (36). Ispitivani proizvod trebao bi biti reprezentativni uzorak lijeka koji se stavlja na tržište, što podnositelj zahtjeva treba i opravdati prema dobro definiranim zahtjevima i standardima (35).

Dokazivanje bioekvivalencije definira ekvivalentnost u kvaliteti između generičkog i referentnog lijeka što omogućuje povezivanje prekliničkih i kliničkih ispitivanja referentnog lijeka s generičkim. Odabrani farmakokinetički parametri i unaprijed zadane granice prihvatljivosti omogućuju konačnu odluku o bioekvivalenciji ispitivanih proizvoda (35).

U ispitivanjima bioekvivalencije se za procjenu bioraspoloživosti koristi krivulja ovisnosti koncentracije lijeka u plazmi o vremenu. Površina ispod krivulje te ovisnosti (engl. *area under the curve*, AUC), odražava opseg izloženosti. Parametri na koje utječe brzina apsorpcije su maksimalna koncentracija u plazmi ili vršna izloženost (engl. *maximum plasma concentration*,  $C_{max}$ ) i vrijeme do postizanja vršne koncentracije (engl. *time until  $C_{max}$  is reached*,  $t_{max}$ ), što je prikazano na Slici 2. Zastojno vrijeme (engl. *lag time*,  $t_{lag}$ ) je vrijeme od primjene do početka apsorpcije lijeka (35).



**Slika 2.** Krivulja ovisnosti koncentracije lijeka u plazmi o vremenu nakon oralne primjene jedne doze lijeka. Parametri relevantni za farmakokinetički profil su vršna koncentracija,  $C_{max}$  i vrijeme do postizanja vršne koncentracije,  $t_{max}$ , površina ispod krivulje te ovisnosti, AUC (prikazana osjenčano) i vrijeme polueliminacije,  $t_{1/2}$  (određeno plavim linijama).  $t_{lag}$  je vrijeme od primjene do početka apsorpcije lijeka (prilagođeno prema (38,39))

### 1.3.2. Dizajn studija bioekvivalencije

Osim ispitivanja bioekvivalencije generičkih lijekova, dokazivanje bioekvivalencije može se vršiti i iz drugih razloga kao što su varijacije, fiksne kombinacije, proširenja i hibridne aplikacije. Preporuke za dizajn prikazanih studija bioekvivalencije mogu se također primjenjivati na usporedne studije biorasploživosti kojima se ocjenjuju različite formulacije korištene tijekom razvoja novog lijeka koji sadrži novu djelatnu tvar i za usporedne studije bioekvivalencije uključene u proširene ili hibridne aplikacije koje se ne temelje isključivo na podacima o bioekvivalenciji.

Dizajn studije ovisi o fizikalno-kemijskim i farmakokinetičkim svojstvima djelatne tvari. Potrebno je poznavati linearnost farmakokinetike, utjecaj hrane te potrebu za ispitivanjem biorasploživosti



u stanju sitosti i natašte, potrebu za enteroselektivnom analizom kao i potrebu za ispitivanjem različitih jačina istog lijeka.

Studije bi trebale biti dizajnirane na način da se može razlikovati učinak same formulacije od svih ostalih učinaka.

Bioekvivalencija se procjenjuje *in vivo* metodama (prati se koncentracija lijeka u krvi ili izlučivanje lijeka urinom) i *in vitro* ispitivanjima (35).

### ***1.3.2.1. In vivo metode dokazivanja bioekvivalencije***

#### **1.3.2.1.1. Studije bazirane na koncentraciji lijeka u krvi**

#### **Standardni dizajn**

Standardno se bioekvivalencija ispituje u zdravih dobrovoljaca, u vrlo visoko standardiziranoj unakrsnoj farmakokinetičkoj studiji s jednom dozom u stanju gladovanja. Takvim dizajnom eliminira se interindividualna varijabilnost i razlika između ispitivanog i referentnog lijeka posljedica je same formulacije.

Svaki ispitanik prima i ispitivani i referentni ljekoviti pripravak i koncentracija lijeka u plazmi se vremenom kvantificira. Razdoblje između doza treba biti dovoljno dugo da se osigura da lijek i njegovi metaboliti budu u potpunosti uklonjeni iz cirkulacije prije primjene drugog proizvoda, za što je potrebno minimalno pet vremena polueliminacije lijeka. Vrijeme polueliminacije (engl. *plasma concentration half-life*,  $t_{1/2}$ ) je vrijeme potrebno da se koncentracija lijeka u plazmi nakon apsorpcije i raspodjele smanji za polovicu (35).

U studijama za određivanje bioekvivalencije nakon jedne doze određuju se površina ispod krivulje ovisnosti koncentracije lijeka u plazmi o vremenu u periodu od primjene do vremena  $t$ ,  $AUC_{(0-t)}$ ,

površina ispod krivulje ovisnosti koncentracije lijeka u plazmi o vremenu ekstrapolirana do beskonačnog vremena,  $AUC_{(0-\infty)}$ , rezidualna površina  $((AUC_{(0-\infty)} - AUC_{(0-t)}) / AUC_{(0-\infty)})$ , vršna koncentracija u plazmi ( $C_{max}$ ) i vrijeme do postizanja vršne koncentracije,  $t_{max}$ . U studijama u kojima je mjerljiva koncentracija u 72 sata,  $AUC_{(0-\infty)}$  i rezidualna površina ne trebaju biti opisani, dovoljno je opisati AUC u 72 sata,  $AUC_{(0-72)}$ . Dodatni parametri koji se mogu opisati uključuju konstantu terminalne brzine eliminacije (engl. *terminal elimination rate constant*,  $\lambda_z$ ) i vrijeme polueliminacije,  $t_{1/2}$ .

Za adekvatan opis profila ovisnosti koncentracije lijeka u plazmi o vremenu treba biti prikupljen dovoljan broj uzoraka. Raspored uzorkovanja treba uključivati često uzorkovanje oko predviđenog  $t_{max}$  kako bi se dobila pouzdana procjena vršne izloženosti. Posebno treba planirati raspored uzorkovanja kako bi se izbjeglo da  $C_{max}$  bude prva točka krivulje ovisnosti koncentracije lijeka u plazmi o vremenu. Raspored uzorkovanja bi također trebao biti takav da krivulja ovisnosti koncentracije lijeka u plazmi o vremenu bude dovoljno duga da pruža pouzdanu procjenu opsega izloženosti što se postiže ako  $AUC_{(0-t)}$  pokriva najmanje 80%  $AUC_{(0-\infty)}$ . Potrebna su najmanje tri do četiri uzorka tijekom terminalne log-linearne faze kako bi se pouzdano procijenila terminalna konstanta brzine eliminacije  $\lambda_z$  (koja je potrebna za pouzdanu procjenu  $AUC_{(0-\infty)}$ ). Za formulacije s trenutnim oslobađanjem može se za usporedbu opsega izloženosti koristiti AUC skraćena na 72 sata kojom je obuhvaćena faza od primjene lijeka do 72 sata nakon primjene ( $AUC_{(0-72)}$ ) kao alternativa umjesto  $AUC_{(0-t)}$ . Razdoblje uzorkovanja dulje od 72 sata ne smatra se potrebnim za bilo koju formulaciju s trenutnim oslobađanjem, bez obzira na vrijeme polueliminacije lijeka (35).

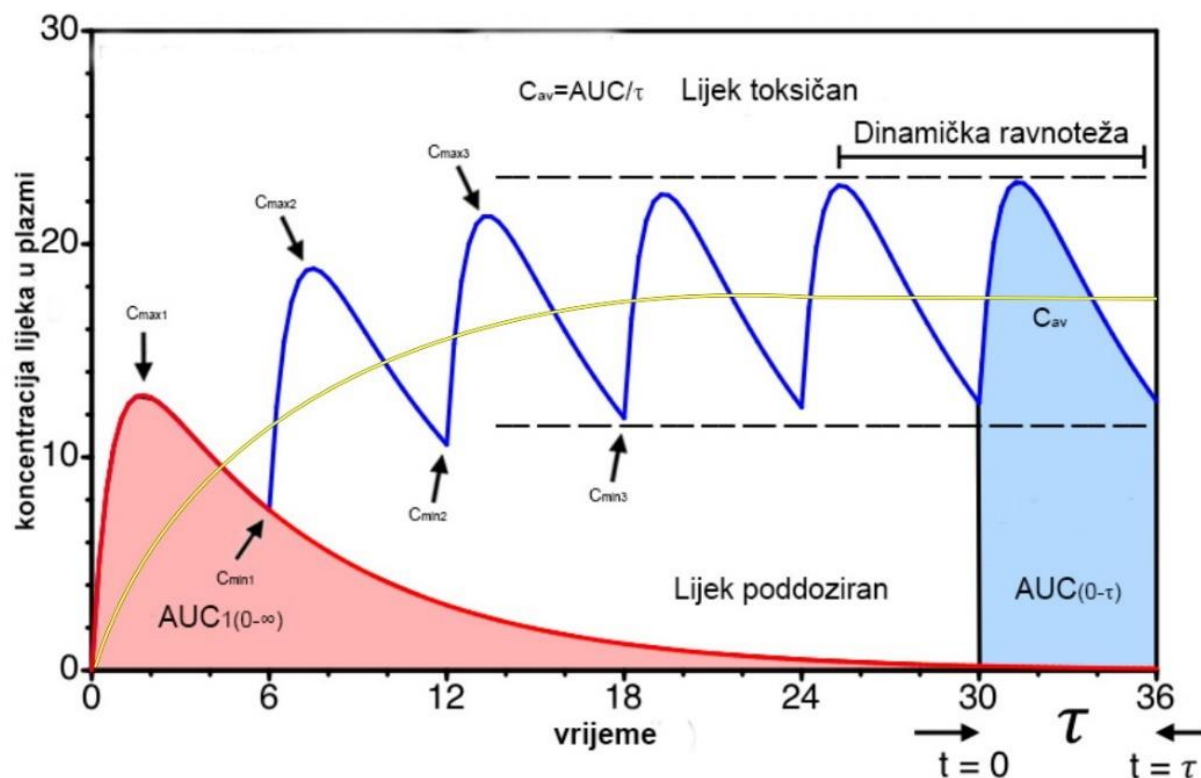
### **Alternativni dizajni**

Alternativan je paralelni dizajn za tvari s vrlo dugim vremenom polueliminacije i replikativni dizajn za lijekove s varijabilnom farmakokinetikom.

Provođenje studije s višekratnim doziranjem u bolesnika prihvatljivo je kada se studija s jednokratnim doziranjem ne može provesti u zdravih dobrovoljaca zbog podnošljivosti, a studija s jednom dozom nije izvediva u bolesnika, kao i kod kombiniranih lijekova gdje je važan odnos između djelatnih tvari u stanju dinamičke ravnoteže (engl. *steady state*, ss) (35).

U studijama koje se provode u stanju dinamičke ravnoteže, period ispiranja od prethodnog tretmana može se preklapati s nakupljanjem sljedećeg, pod uvjetom da je period nakupljanja dovoljno dug, najmanje pet puta dulji od vremena polueliminacije lijeka.

U studijama bioekvivalencije formulacija s trenutnim oslobađanjem u stanju dinamičke ravnoteže potrebno je odrediti AUC za vrijeme intervala doziranja u stanju dinamičke ravnoteže (engl. *AUC during a dosage interval at steady state*,  $AUC_{(0-\tau)ss}$ ), vršnu koncentraciju u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže (engl. *maximum plasma concentration at steady state*,  $C_{max,ss}$ ) i vrijeme do postizanja vršne koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže (engl. *time until  $C_{max,ss}$  is reached*,  $t_{max,ss}$ ) pri čemu je  $\tau$  interval doziranja. Ponekad se određuje i koncentracija na kraju intervala doziranja u stanju dinamičke ravnoteže (engl. *concentration at the end of the dosing interval at steady state*,  $C_{\tau,ss}$ ). Prosječna koncentracija tijekom intervala doziranja (engl. *average concentration during a dosing interval*,  $C_{av}$ ) definirana je kao  $AUC_{(0-\tau)}/\tau$ , a fluktuacija predstavlja zapravo razliku maksimalne i minimalne koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže ( $C_{max}$  i  $C_{min}$ ) podijeljenu s prosječnom koncentracijom,  $(C_{max} - C_{min})/C_{av}$  (Slika 3.) (35).



**Slika 3.** Grafički prikaz koncentracije lijeka u plazmi u odnosu na vrijeme nakon višekratne primjene uz postizanje stanja dinamičke ravnoteže (prilagođeno prema (40))

U studijama s višekratnim doziranjem, vezano uz režim uzorkovanja u stanju dinamičke ravnoteže, uzorak krvi treba uzeti neposredno prije doziranja (unutar 5 minuta), a zadnji uzorak preporučuje se uzeti u roku od 10 minuta od nominalnog vremena za interval doziranja kako bi se osiguralo točno određivanje  $AUC_{(0-\tau)}$  (35).

#### 1.3.2.1.2. Studije bazirane na izlučivanju lijeka urinom

Ponekad nije moguće pouzdano izmjeriti koncentracijsko-vremenski profil lijeka u plazmi i tada se kao surogat te metode za određivanje bioekvivalencije koriste podaci o izlučivanju lijeka urinom. Ako se kao biološka tekućina za uzimanje uzoraka koristi urin on bi se normalno trebao skupljati u vremenu koje ne treba biti kraće od tri vremena polueliminacije. Međutim, u skladu s preporukama o uzimanju uzoraka plazme, urin ne treba sakupljati dulje od 72 sata. Ako treba biti

utvrđena brzina izlučivanja, interval sakupljanja treba biti što kraći tijekom faze apsorpcije. Ovom metodom određuje se kumulativno urinarno izlučivanje nepromijenjenog lijeka od primjene do vremena  $t$  (engl. *cumulative urinary excretion of unchanged drug from administration until time  $t$* ,  $Ae_{(0-t)}$ ) i, ako je primjenjivo, maksimalna brzina izlučivanja mokraćom (engl. *maximal rate of urinary excretion*,  $R_{max}$ ) no, ukoliko je moguće, te podatke treba kombinirati s  $C_{max}$  iz krvi (35).

#### 1.3.2.1.3. Provođenje studija

##### **Standardizacija ispitivanja**

Kako bi se smanjila varijabilnost koja nije povezana s razlikama između dva proizvoda, studije bi se trebale provoditi u zdravih dobrovoljaca, osim ako bi iz sigurnosnih razloga to bilo neetično. Taj model omogućuje ekstrapolaciju rezultata na populacije za koje je referentni lijek odobren (starije osobe, djeca, bolesnici s oštećenjima bubrega ili jetre i sl.) (35).

Potrebno je najmanje 12 ispitanika koji mogu biti oba spola (ukoliko ne postoji rizik na plodnu sposobnost žena), moraju biti stariji od 18 godina i imati indeks tjelesne mase (engl. *body mass indeks*, BMI) 18,5-30,0 kg/m<sup>2</sup>, trebaju proći laboratorijsku obradu i biti fizički pregledani uz uvid u povijest bolesti, bez zlouporabe droga ili alkohola u anamnezi, nepušači. Može se razmotriti fenotipizacija i/ili genotipizacija ispitanika iz sigurnosnih ili farmakokinetičkih razloga (35).

Uvjeti ispitivanja moraju biti standardizirani kako bi se minimalizirala varijabilnost svih čimbenika osim ispitivanog proizvoda. Stoga se preporuča standardizirati prehranu, unos tekućine i tjelesnu aktivnost (35).

Treba navesti točno određeno doba dana za unos lijeka. Ispitanici trebaju postiti najmanje 8 sati prije uzimanja lijeka, osim ako nije drugačije propisano. Kako unos tekućine može utjecati na prolaz lijeka kroz želudac, ispitivani i referentni proizvod trebaju se primijeniti sa standardiziranim volumenom tekućine (najmanje 150 ml). Preporuča se unos vode po želji osim jednog sata prije i

jedan sat nakon primjene lijeka dok uzimanje hrane nije dozvoljeno najmanje 4 sata nakon primjene lijeka. Obroci uzeti nakon doziranja trebaju biti standardizirani s obzirom na sastav i vrijeme primjene tijekom odgovarajućeg vremenskog razdoblja (npr. 12 sati). U slučaju da se studija treba provesti u stanju sitosti, vrijeme primjene lijeka u odnosu na unos hrane preporučuje se prema Sažetku opisa svojstava lijeka (engl. *Summary of Product Characteristics*, SmPC) izvornog proizvođača. Ako se u izvornom SmPC-u ne daju posebne preporuke, preporučuje se da ispitanici započnu obrok 30 minuta prije primjene lijeka i pojedu ga u roku 30 minuta (35).

Ako bioraspoloživost djelatne tvari iz oralnog dozirnog oblika ovisi o gastrointestinalnom tranzitu i regionalnom protoku krvi, položaj tijela i tjelesna aktivnost trebaju biti standardizirani. Ispitanici se moraju suzdržavati od hrane i pića koji mogu stupati u interakciju s prokrvljenošću, gastrointestinalnom, jetrenom i bubrežnom funkcijom tijekom odgovarajućeg razdoblja prije i tijekom ispitivanja (npr. alkoholna pića ili određeni sokovi poput soka od grejpa). Ispitanici ne bi trebali uzimati druge lijekove (uključujući biljne lijekove) prije i tijekom ispitivanja. Međutim, kontracepcijska sredstva su dozvoljena. U slučaju da je neizbježno uzimanje drugih lijekova, npr. zbog glavobolje, mora se prijaviti uporaba (doza i vrijeme primjene) i mogući učinci na ispitivanje. U rijetkim slučajevima potrebna je upotreba popratnih lijekova za sve ispitanike iz razloga sigurnosti i podnošljivosti (npr. antiemetici uz opioidne antagoniste). U tom slučaju mora se utvrditi rizik od potencijalnog utjecaja na rezultate (35).

Ako nije drugačije preporučeno u SmPC-u referentnog lijeka, studiju bioekvivalencije treba provesti natašte jer se time podrazumijeva da će ispitivanje biti najosjetljivije za otkrivanje potencijalnih razlika između formulacija. Ponekad su potrebni podaci i u stanju sitosti i natašte i tada je prihvatljivo provoditi dvije odvojene dvosmjerne, unakrsne studije ili četverosmjerne unakrsne studije. U studijama provedenim u stanju sitosti, preporučuje se sastav obroka prema

SmPC-u izvornog proizvoda, a ako nije navedena posebna preporuka, obrok bi trebao biti visokokaloričan (približno 800 do 1000 kcal) i bogat mastima (približno 50% ukupnog kalorijskog udjela obroka) te bi trebao sadržavati otprilike 150 kcal iz proteina, 250 kcal iz ugljikohidrata i 500-600 kcal iz masti. Sastav obroka treba opisati s obzirom na sadržaj proteina, ugljikohidrata i masti, navedeno u gramima, kalorijama i relativnom kalorijskom sadržaju (35).

Kada god je to moguće treba mjeriti koncentracije matičnog spoja u serumu, a ne metabolita. Dokazivanje bioekvivalencije matičnog spoja je preporučljivo i kod inaktivnih prolijekova, a ukoliko to nije moguće, dokazuje se bioekvivalencija glavnih aktivnih metabolita. Bioekvivalenciju različitih enantiomera treba posebno ispitati kada enantiomeri pokazuju različitu farmakokinetiku ili pokazuju izraženu razliku u farmakodinamici ili pak razliku u brzini apsorpcije kojom se mijenja omjer sistemske izloženosti (AUC) enantiomeru. Ako je jedan enantiomer farmakološki aktivan, a drugi neaktivan ili vrlo malo pridonosi aktivnosti, dovoljno je dokazati bioekvivalenciju aktivnog enantiomera (35).

Donja granica kvantifikacije trebala bi biti  $1/20 C_{\max i}$  ili niža, a koncentracija prije doze trebala bi biti detektibilna pri minimalno 5%  $C_{\max}$  (35).

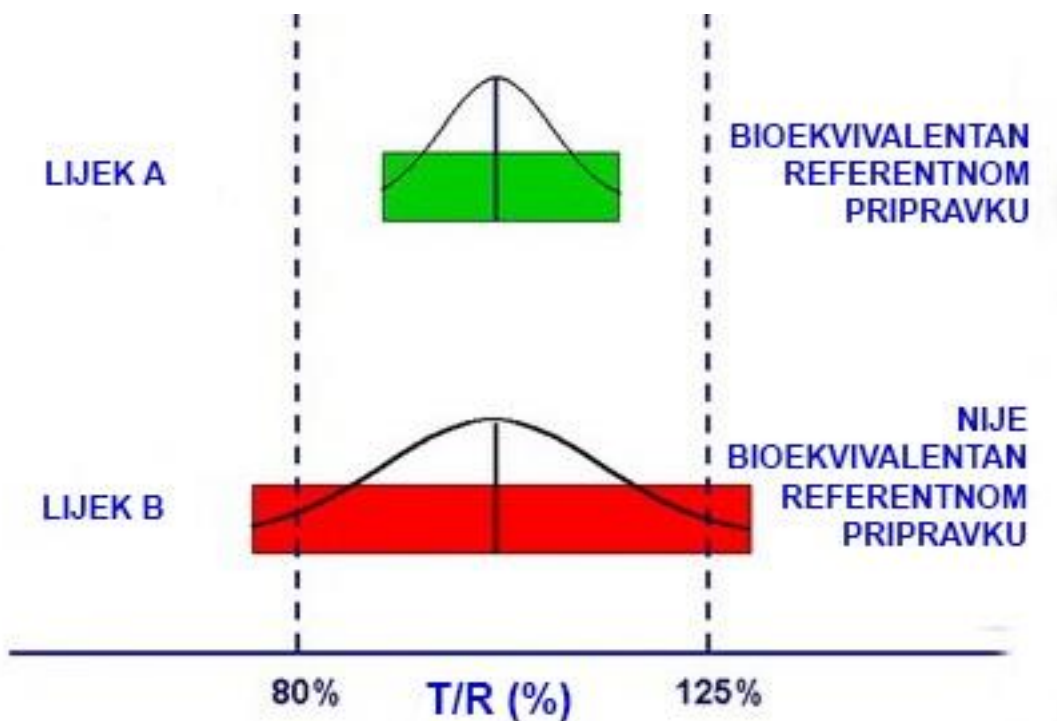
### **Doze koje je potrebno ispitati**

Ukoliko lijek slijedi linearnu farmakokinetiku što podrazumijeva proporcionalno povećavanje AUC s povećanjem doze i ako su ljekoviti proizvodi proizvedeni istim tehnološkim postupkom, istih su kvalitativnih sastava, s kvantitativno proporcionalnim sastavom (omjer djelatnih i pomoćnih tvari jednak je za sve jačine) i ako postoje *in vitro* podaci o oslobađanju, tada je dovoljno utvrditi bioekvivalenciju samo na jednoj, najčešće najvećoj dozi.

Kod fiksnih kombinacija uvjet proporcionalnog sastava treba biti ispunjen za sve djelatne tvari u sastavu. Kad se razmatra količina djelatne tvari u fiksnoj kombinaciji, druge djelatne tvari smatraju se pomoćnim tvarima. U slučaju dvoslojnih tableta, svaki se sloj razmatra neovisno (35).

#### 1.3.2.1.4. Statistička analiza i granice prihvatljivosti

Bioekvivalencija dvaju pripravaka utvrđuje se ako 90%-tni interval pouzdanosti (engl. 90% *confidence interval*, 90% CI) omjera AUC kao i  $C_{max}$  vrijednosti ispitivanog (T) i referentnog (R) pripravka ( $AUC_T/AUC_R$ ,  $C_{max,T}/C_{max,R}$ ) leži unutar intervala 80,00-125,00%. Slika 4. pokazuje lijek kojemu je dokazana bioekvivalencija s referentnim proizvodom, kao i onaj koji ne pokazuje takvu bioekvivalenciju.



**Slika 4.** Bioekvivalencija dvaju pripravaka utvrđuje se ako 90%-tni interval pouzdanosti (engl. 90% *confidence interval*, 90% CI) omjera AUC kao i  $C_{max}$  vrijednosti ispitivanog (test, T) i referentnog (referent, R) pripravka ( $AUC_T/AUC_R$ ,  $C_{max,T}/C_{max,R}$ ) leži unutar intervala 80,00-125,00%. Za lijek A 90% CI (zeleno traka) zadovoljava granice bioekvivalencije, dok za lijek B (crvena traka) ne zadovoljava (prilagođeno prema (41)).



Za studije za određivanje bioekvivalencije formulacija s trenutnim oslobađanjem u stanju dinamičke ravnoteže,  $AUC_{(0-\tau)}$  i  $C_{max,ss}$  treba analizirati koristeći isti interval pouzdanosti kao što je gore navedeno.

Čak i u rijetkim slučajevima kada se koriste podaci iz urina,  $Ae_{(0-t)}$  treba analizirati s istim intervalom pouzdanosti kao i za  $AUC_{(0-t)}$  dok  $R_{max}$  treba analizirati koristeći isti interval pouzdanosti kao i za  $C_{max}$ .

Statistička procjena  $t_{max}$  nije potrebna. Međutim, ako se tvrdi da je brzo oslobađanje klinički relevantno i važno za početak djelovanja ili je povezano s neželjenim događajima, ne bi trebala postojati prividna razlika u medijanu  $t_{max}$  i njegova varijabilnost između ispitivanog i referentnog proizvoda (35).

U određenim slučajevima kada se radi o lijeku s uskom terapijskom širinom (engl. *narrow therapeutic indeks drugs*, NTIDs) ili o lijeku kojemu je  $C_{max}$  od posebne važnosti za sigurnost i djelotvornost, prihvatljivi interval je od 90,00-111,11% (35).

Visoko varijabilnim lijekovima (engl. *high variable drug products*, HVDPs) čija je varijabilnost vršne koncentracije nakon primjene veća od 30%, kriteriji prihvaćanja za  $C_{max}$  mogu biti prošireni na maksimalno 69,84-143,19%, no 90%-tni interval pouzdanosti za AUC i dalje ostaje 80,00-125,00% (35).

Farmakokinetički parametri koji se razmatraju u dokazivanju bioekvivalencije analiziraju se pomoću računalne statističke analize podataka (engl. *Analysis of Variance*, ANOVA) koja je navedena u protokolu i dio je dokumentacije o lijeku (35).

### ***1.3.2.2. In vitro metode procjene bioekvivalencije***

*In vitro* testovi oslobađanja provode se sa svrhom ispitivanja kvalitete proizvoda i kao surogat za studije bioekvivalencije.

Ispitivanje kvalitete proizvoda provodi se radi dobivanja informacije o ispitivanim serijama, ali i referentnim proizvodima koji se koriste u studijama biorasploživosti/bioekvivalencije, a ta su ispitivanja ujedno i alat za demonstriranje dosljednosti proizvodnje čime se pokazuje da svaka serija ima profil oslobađanja sličan onom iz kliničkih ispitivanja (35).

Mogućnost izuzeća od *in vivo* ispitivanja bioekvivalencije temelji se na biofarmaceutskom sustavu klasifikacije djelatnih tvari (engl. *Biopharmaceutics Classification System, BCS*). BCS klasifikacija djelatnih tvari bazirana na svojstvima topljivosti u vodi i permeabilnosti kroz biološku barijeru kategorizira ih u četiri skupine (Slika 5.):

- Klasa I: dobro topljive i dobro permeabilne djelatne tvari;
- Klasa II: slabo topljive i dobro permeabilne djelatne tvari;
- Klasa III: dobro topljive i slabo permeabilne djelatne tvari;
- Klasa IV: slabo topljive i slabo permeabilne djelatne tvari (42).



**Slika 5.** *Biopharmaceutics Classification System, BCS* (prilagođeno prema (43))

Djelatna tvar se smatra dobro topljivom ukoliko je najveća pojedinačna terapijska doza potpuno topljiva u 250 ml ili manje vodenog medija u rasponu pH od 1,2-6,8 pri temperaturi od  $37\pm 1^\circ\text{C}$ .

Dobro permeabilne su tvari kojima je apsolutna bioraspoloživost  $\geq 85\%$ . Potpuna apsorpcija općenito je povezana s visokom permeabilnošću.

Ako je djelatna tvar dobro topljiva, razumno je očekivati da će nakon oralne primjene biti brzo raspoloživa za apsorpciju te ona onda ovisi o permeabilnosti djelatne tvari. Ako je djelatna tvar ograničene ili niske topljivosti, ograničavajući čimbenik za njenu apsorpciju može biti otapanje/oslobađanje iz oblika, posebno kada pomoćne tvari kontroliraju oslobađanje djelatne tvari (42).

Za oblike trenutnog oslobađanja profili oslobađanja smatraju se sličnima bez daljnje matematičke evaluacije ako se u 15 minuta oslobodi više od 85% lijeka jer je tada postignuto dostatno oslobađanje/otapanje prije pražnjenja želuca.

Izuzete od *in vivo* ispitivanja bioekvivalencije na temelju BCS-a primjenjivo je isključivo za oralne oblike trenutnog oslobađanja sa sistemskim djelovanjem. Lijekovi uske terapijske širine isključeni su iz razmatranja mogućnosti izuzeta od *in vivo* ispitivanja bioekvivalencije na temelju BCS-a (35).

Nadalje, izuzete je moguće samo za lijekove koji pripadaju BCS klasi I (dobro topljivi i dobro permeabilni lijekovi) i klasi III (dobro topljivi i slabo permeabilni lijekovi). Uvjet za izuzete je da je djelatna tvar dobro topljiva i da su oblik i jačina djelatne tvari ispitivanog i referentnog lijeka identični ili da ti proizvodi sadrže različite soli, ali obje iz BCS klase I. Ako ispitivani lijek sadrži ester, eter, izomer, mješavinu izomera, kompleks ili derivat djelatne tvari različit od onog sadržanog u referentnom lijeku, to može rezultirati različitom bioraspoloživošću i stoga u tom slučaju nije primjenjivo izuzete od provođenja *in vivo* ispitivanja bioekvivalencije na bazi BCS-

a. Izuzeće se može uzeti u obzir za prolijeke samo pod uvjetom da se i apsorbiraju kao prolijekevi. Lijekovi s bukalnom ili sublingvalnom apsorpcijom te lijekovi modificiranog oslobađanja ne ispunjavaju uvjete za izuzeće od provođenja *in vivo* ispitivanja bioekvivalencije na temelju BCS-a (35).

Sastav ispitivanog i referentnog lijeka trebao bi biti isti i u pogledu pomoćnih tvari, a ukoliko postoje razlike, pomoćne tvari ne bi smjele imati potencijalni utjecaj na *in vivo* apsorpciju što je posebno važno za lijekove BCS klase III.

Ponekad se *in vitro* oslobađanje može razlikovati za različite jačine lijeka. Tada usporedba s odgovarajućom jačinom referentnog lijeka treba potvrditi da je tome razlog sama djelatna tvar, a ne farmaceutski oblik.

Kada *in vitro* testovi oslobađanja lijeka odražavaju njegovo oslobađanje *in vivo* nije potrebno provoditi ispitivanja bioekvivalencije za sve jačine nekog lijeka već se ono provodi samo s jednom jačinom (engl. *biowaiver of strenghts*).

Uz to, podnositelj zahtjeva mogao bi *in vitro* ispitivanjem pokazati slične profile oslobađanja iste doze lijeka (npr. usporediti dvije tablete od 5 mg u odnosu na jednu tabletu od 10 mg) (35).

### ***1.3.2.3. Studije bioekvivalencije za posebne oralne oblike trenutnog oslobađanja lijeka sistemskog djelovanja***

#### **Orodispersibilne tablete (ODT)**

Orodispersibilne tablete (ODT) namijenjene su za brzo dispergiranje u ustima. Ta činjenica i vrijeme zadržavanja u ustima mogu biti presudni u slučajevima kada se djelatna tvar topi u ustima i može biti apsorbirana izravno preko bukalne sluznice. Ako je sa sigurnošću dokazano da se

djelatna tvar oslobađa i apsorbira iz gastrointestinalnog trakta tek nakon gutanja, nije potrebno provoditi studije bioekvivalencije (35).

Pri usporedbi generičkog ili hibridnog ODT lijeka s odobrenim ODT referentnim lijekom treba voditi računa o tome uzima li se lijek sa ili bez vode. Ukoliko se lijek može uzimati na oba načina, bioekvivalenciju treba dokazati pri uzimanju bez vode zbog moguće apsorpcije preko bukalne sluznice. Ukoliko postoji razlika u primjeni ispitivanog i referentnog lijeka, npr. ispitivani se uzima sa ili bez vode, a referentni samo s vodom, treba usporediti i konvencionalni i novi način primjene s konvencionalno primijenjenim referentnim lijekom (35).

### **Oralne otopine**

Ako je ispitivani lijek vodena oralna otopina i ima istu koncentraciju djelatne tvari kao i referentna oralna otopina, ne moraju se provoditi ispitivanja bioekvivalencije osim u slučajevima kada pomoćne tvari mogu utjecati na vrijeme prolaska kroz probavni sustav (sorbitol, manitol), apsorpciju (tenzidi, pomoćne tvari koje mogu utjecati na transportne proteine), *in vivo* topljivost (suotapala) ili *in vivo* stabilnost djelatne tvari.

U slučajevima kada je ispitivani lijek oralna otopina koja se uspoređuje s drugim oralnim oblikom trenutnog oslobađanja kao referentnim lijekom, potrebne su studije bioekvivalencije (35).

### **1.3.3. Biofarmaceutska i farmakokinetička svojstva oblika modificiranog oslobađanja koja određuju sigurnost i djelotvornost lijeka**

Studije potrebne za ispitivanje učinkovitosti, sigurnosti, biofarmaceutskih i farmakokinetičkih svojstava oblika modificiranog oslobađanja kao i opća načela za dizajn, provođenje i evaluaciju takvih studija EMA definira u smjernici *Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms* EMA/CHMP/EWP/280/96 Rev1 od 20. studenog 2014. (28).

Razvoj oblika modificiranog oslobađanja lijeka temelji se na jasno definiranoj kliničkoj potrebi koja uključuje poboljšanje suradljivosti bolesnika ili veću sigurnost primjene lijeka, te sveobuhvatnim fiziološkim, farmakodinamičkim i farmakokinetičkim razmatranjima.

Dozirni oblik s produljenim oslobađanjem prihvatljiv je ako djelatna tvar može proizvesti željene kliničke učinke s drugačijim farmakokinetičkim profilom od onog u obliku trenutnog oslobađanja. Prednosti takvog oblika mogu biti smanjena fluktuacija koncentracije lijeka u plazmi, produljeni učinak, smanjena učestalost i/ili intenzitet nuspojava te smanjena učestalost primjene i time bolja suradljivost pacijenta (28).

Oblik bifaznog oslobađanja prikladan je kada je potreban brz početak djelovanja lijeka uz prednosti kontinuiranog oslobađanja (28).

Razvoj oblika s odgođenim oslobađanjem razmatra se kada je potrebna zaštita djelatne tvari od utjecaja kiseline u želucu, zaštita želuca od djelatne tvari ili kada se želi postići oslobađanje djelatne tvari u određenom dijelu crijeva (28).

Razvoj pulsirajućeg oblika doziranja poželjan je kada liječenje treba prilagoditi cirkardijanom ritmu ili kada je za učinkovitost lijeka poželjna manja učestalost doziranja uz zadržavanje fluktuirajućeg profila koncentracije lijeka (28).

U većini slučajeva cilj oblika modificiranog oslobađanja je postići sličnu ukupnu izloženost (AUC) djelatnoj tvari kao i u slučaju primjene oblika trenutnog oslobađanja. To ne zahtjeva primjenu istih doza jer formulacija modificiranog oslobađanja može imati različiti stupanj apsorpcije ili metabolizma (28).

Općenito, oblici modificiranog oslobađanja lijeka nisu bioekvivalentni oblicima trenutnog oslobađanja (28).

Kad god se doza lijeka modificiranog oslobađanja razlikuje od one u odobrenom lijeku trenutnog oslobađanja, ta razlika i razlika u režimu doziranja moraju biti jasno istaknuti i u SmPC-u i u Uputi o lijeku kao najvažnija rutinska mjera smanjenja rizika kojom se izbjegavaju medikacijske pogreške. Dobit mora biti veća od potencijalnih rizika povezanih s novim lijekom (28).

Opravdanost primjene oblika modificiranog oslobađanja kao i eventualna primjena zajedno s oblikom trenutnog oslobađanja treba biti definirana za početak liječenja, pri titraciji doze, za održavanje terapijskog učinka, liječenje akutnih stanja kao i za posebne populacije (starije osobe, djeca, pacijenti s bubrežnom ili jetrenom insuficijencijom za koje je ponekad potrebna niža doza lijeka) (28).

Preporuke za prelazak s oblika trenutnog na oblike modificiranog oslobađanja trebaju biti jasno definirane, kao i preporuke za optimalnu primjenu (npr. upute da se tablete ne žvaču ili drobe i sl.) (28).

Farmakokinetička i klinička ispitivanja koja je nužno provesti za ishođenje odobrenja za lijek modificiranog oslobađanja ovise o tome radi li se o lijeku koji se odmah formulira kao MR lijek i ne postoji referentni lijek trenutnog oslobađanja s istom djelatnom tvari, referira li se ispitivani MR lijek na IR lijek ili pak na već odobreni MR lijek (28).

### ***1.3.3.1. Oblik modificiranog oslobađanja novog lijeka***

Ako se potpuno novi lijek razvija kao oralni oblik modificiranog oslobađanja, trebaju biti poznati svi farmaceutski i kemijski podaci, te obavljene sve pretkliničke i kliničke studije kojima se opisuje farmakokinetika kao i za svaki novi lijek. Usto, za MR oblike su potrebne i studije o procjeni čimbenika koji utječu na biofarmaceutske performanse MR oblika (28).

Osnovne farmakokinetičke karakteristike lijeka općenito se dobivaju studijama s oralnom otopinom ili oblikom trenutnog oslobađanja, dok se studije interakcija i studije na specijalnim

populacijama provode s oblicima modificiranog oslobađanja. Osim općih farmakokinetičkih ispitivanja relevantnih za svaki novi oblik (farmakokinetički parametri nakon jedne ili više doza, utjecaj hrane, kada je relevantan, i proporcionalnost doze), treba dokazati i mehanizam kontrole oslobađanja lijeka. To se općenito postiže putem studija bioekvivalencije/relativne biorasploživosti provedenih korištenjem formulacija koje se međusobno razlikuju npr. u koncentraciji pomoćne tvari koja kontrolira oslobađanje. Poželjno je da dobiveni farmakokinetički profili *in vivo* koreliraju s profilima *in vitro*, ako je moguće (28,44).

Utjecaj samog oblika na interakciju s hranom je, uz interakciju djelatne tvari s hranom, presudan kod MR oblika. Studije učinka hrane na nove MR oblike preporučuju se provesti rano tijekom razvoja lijeka kako bi se odgovarajuće preporuke u vezi s unosom hrane mogle uključiti u kliničke studije učinkovitosti i sigurnosti. Najčešće je dovoljna dvostruka unakrsna studija (MR oblik natašte i u stanju sitosti) pri kojoj se definirani obrok (koji je već opisan kod IR oblika) unosi neposredno prije doziranja. U slučaju da postoji klinički relevantan učinak hrane, potrebno je razlučiti je li učinak hrane povezan s oblikom ili samom djelatnom tvari, a to se postiže četverosmjernom unakrsnom studijom s jednom dozom (MR u stanju sitosti i gladovanja u odnosu na oralnu otopinu (ili IR, ako otopina nije izvediva) u stanju sitosti i gladovanja) (28).

### ***1.3.3.2. Oblik modificiranog oslobađanja koji se referira na odobreni lijek trenutnog oslobađanja***

Smjernice za ispitivanje bioekvivalencije oblika trenutnog oslobađanja nisu primjenjive za oblike modificiranog oslobađanja zbog znatnog utjecaja oblika na biorasploživost. Djelotvornost i sigurnost oblika modificiranog oslobađanja dokazuje se kliničkim farmakokinetičkim studijama s



jednom ili više doza u odnosu na referentni oblik trenutnog oslobađanja mjerenjem koncentracije djelatne tvari i/ili metabolita, a ponekad se određuje i akutni farmakodinamički učinak (28).

### **Farmakokinetičke studije**

Farmakokinetičkim studijama *in vivo* određuju se brzina i opseg apsorpcije, fluktuacija koncentracije lijeka u ravnotežnom stanju, varijabilnost farmakokinetike koja je posljedica formulacije, proporcionalnost doze, čimbenici koji utječu na učinkovitost MR oblika te rizik od neočekivanog oslobađanja (engl. *dose dumping*) (28).

Ukoliko se iz sigurnosnih razloga ne mogu izvoditi u zdravih dobrovoljaca, studije se provode u bolesnika (28).

Što se tiče unosa hrane, ispitivanje se provodi u uvjetima navedenim u SmPC-u u dinamičkoj ravnoteži. Ako SmPC preporučuje unos natašte (bez točnog navoda vremena) ili neovisno o hrani, na dan profiliranja lijek se uzima natašte i to bez hrane prije noći, preko noći i 4 sata nakon primjene lijeka. Ako SmPC preporučuje unos u stanju sitosti, koriste se normokalorični obroci tijekom cijelog ispitivanja uključujući i dane profiliranja (28).

Udio i opseg apsorpcije iz oblika modificiranog oslobađanja treba procijeniti u usporedbi s oblikom trenutnog oslobađanja nakon pojedinačnog doziranja, a ako se lijek nakuplja (postoje značajne razine lijeka na kraju intervala doziranja) potrebno je provesti studije pri višekratnom doziranju (28).

Farmakokinetički parametri koji se određuju u studiji s jednom dozom uključuju  $AUC_{(0-t)}$ ,  $AUC_{(0-\infty)}$ , rezidualnu površinu,  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ ,  $t_{1/2}$  i  $t_{lag}$ , a u studiji višestrukih doza  $AUC_{(0-\tau)}$ ,  $t_{max,ss}$ ,  $C_{max,ss}$ ,  $C_{min,ss}$  i fluktuaciju. Na temelju tih parametara potrebno je dokazati da MR oblik ima željene karakteristike oslobađanja (28).

Fluktuaciju koncentracije lijeka treba proučavati nakon ponovljenog doziranja. Oblik modificiranog oslobađanja trebao bi stvarati slične ili manje fluktuacije u usporedbi s oblikom trenutnog oslobađanja (28).

Za slučajeve kada se oblik modificiranog oslobađanja treba davati pacijentima koji su već liječeni oblikom trenutnog oslobađanja, treba razmotriti potrebu za posebnim uputama za doziranje tijekom prelaska s jednog oblika na drugi kako bi se održale koncentracije dosegnute u stanju dinamičke ravnoteže (28).

Ako djelatna tvar u MR obliku pokazuje linearnu farmakokinetiku u terapijskom rasponu koncentracija u plazmi, uspoređuju se MR i IR oblik nakon pojedinačne doze (ili nakon višekratnog doziranja ako dolazi do nakupljanja lijeka) i to samo s jednom dozom lijeka. U suprotnom se radi usporedba najmanje s najvećom i najmanjom dozom (28).

Varijabilnost MR oblika ne bi smjela prelaziti varijabilnost IR oblika, osim ako nije primjereno opravdano u smislu mogućih kliničkih posljedica (28).

Kad god postoji više jačina lijeka ili kada se može uzeti istovremeno nekoliko pojedinačnih jedinica da bi se postigla željena doza, treba dokazati proporcionalnost doze za različite MR oblike. Procjena se vrši na temelju jedne doze i, u slučaju nakupljanja lijeka, ispitivanja s više doza, gdje se uspoređuju relevantni farmakokinetički parametri za ukupnu jačinu prilagođene doze. Kriteriji opisani u smjernici *Guideline on the investigation of bioequivalence* (35) za proporcionalnost doze samo na temelju AUC i raspona prihvaćanja od 25% u ovom slučaju nisu primjenjivi jer se ti kriteriji primjenjuju samo za studije bioekvivalencije (28).

Utjecaj hrane na MR oblik mora biti opisan u studiji s jednom dozom na isti način kako se provode i ispitivanja utjecaja hrane na IR oblik. Ukoliko nije uočen klinički značajan učinak hrane na IR oblik, provodi se dvosmjerna unakrsna studija koja uspoređuje MR oblik natašte i u stanju sitosti,

a ako postoji značajan utjecaj hrane, taj utjecaj se kvantificira četverosmjernom unakrsnom studijom kojom se uspoređuje MR oblik natašte i u stanju sitosti s IR oblikom natašte i u stanju sitosti (28).

Posebno mora biti označena mogućnost prilagođene primjene lijeka pri kojoj se npr. određeni oblici s više jedinica mogu koristiti na način da se kapsula otvara pri čemu se peleti mogu posipati u neku meku hranu, dispergirati u čaši negazirane vode i gutati bez žvakanja ili se pak primjenjuju kroz želučanu sondu. Takva eventualna primjena treba biti opravdana posebnim ispitivanjem bioekvivalencije, stabilnosti i *in vitro* oslobađanja (28).

Nenamjerno, nekontrolirano oslobađanje cijele doze ili značajnog dijela doze djelatne tvari sadržane u obliku s modificiranim oslobađanjem (*dose dumping*), ovisno o terapijskoj indikaciji i terapijskom indeksu djelatne tvari, može predstavljati značajan rizik za pacijente, bilo zbog sigurnosnih razloga i/ili smanjene djelotvornosti (28).

Mnogo veća vršna izloženost može se primijetiti u lijekova s produljenim oslobađanjem zbog oslobađanja djelatne tvari u želucu tijekom duljeg vremenskog razdoblja, tj. kod odgođenog pražnjenja želuca, s naknadnom apsorpcijom oslobođene doze nakon što se želučani sadržaj isprazni. Budući da ova nenamjerna povećana izloženost nije povezana s određenim nedostatkom formulacije koji uzrokuje nekontrolirano oslobađanje, treba provoditi preporuke o doziranju s obzirom na istodobni unos hrane kako bi se izbjeglo dulje zadržavanje u želucu (28).

Neki oralni MR oblici sadrže djelatne tvari i/ili pomoćne tvari koje pokazuju veću topljivost u etanolnim otopinama nego u vodi. Istodobna konzumacija alkoholnih pića s takvim lijekovima može izazvati naglo oslobađanje velike količine lijeka (*dose dumping*) i za njih treba provesti *in vitro* ispitivanje oslobađanja u alkoholnim otopinama. Ako se ubrzano oslobađanje djelatne tvari zabilježi pri visokim ili niskim koncentracijama alkohola tijekom kratkog vremenskog razdoblja

ili pri nižim koncentracijama alkohola tijekom duljeg vremenskog perioda, lijek treba preoblikovati (28).

Nužno je ispitati interakciju oralnog oblika modificiranog oslobađanja pri istodobnoj primjeni s lijekovima koji utječu na fiziologiju probavnog sustava poput opioida te s antacidima (28).

### **Terapijske studije**

Pored farmakokinetičkih podataka za oblike s modificiranim oslobađanjem koji su razvijeni nakon oblika trenutnog oslobađanja, potrebni su usporedni podaci o kliničkoj djelotvornosti i sigurnosti. Kako su djelotvornost i sigurnost proizvoda s trenutnim oslobađanjem poznati, potrebno je dokazati jednaku sigurnost i djelotvornost novog MR oblika, uz dodatne prednosti koje se navode (28).

Iznimno, ako je procijenjeno da postoji točno definiran odnos između koncentracije djelatne tvari ili aktivnog metabolita u plazmi i kliničkog odgovora, nisu potrebna klinička ispitivanja. U tom slučaju jednaka ili bolja razina djelotvornosti i sigurnosti mora se zaključiti iz farmakokinetičkih (engl. *pharmacokinetic*, PK)/farmakodinamičkih (engl. *pharmacodynamic*, PD) studija (28).

Pri procjeni odnosa PK/PD za MR oblike treba utvrditi diferencijalne učinke na učinkovitost i sigurnost zbog razlika u brzini apsorpcije i fluktuaciji, jer je važno ne samo utvrditi odnose koncentracije i učinka, već i značaj razlika u obliku profila ovisnosti koncentracije lijeka u plazmi o vremenu u stanju ravnoteže za MR oblik nasuprot IR oblika. Također treba ispitati toleranciju na terapijske i toksične učinke povezane s izloženošću lijeku, koncentracijom, brzinom apsorpcije i fluktuacijom (28).

Terapijske studije nisu potrebne ukoliko je dokazana bioekvivalencija između referentnog i ispitivanog lijeka, prikazana pomoću vršne koncentracije lijeka u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže,  $C_{\max,ss}$ , minimalne koncentracije lijeka u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže,  $C_{\min,ss}$  i

AUC za vrijeme intervala doziranja u stanju dinamičke ravnoteže,  $AUC_{(0-\tau)ss}$ , jer je novi modificirani proizvod razvijen tako da zapravo oponaša učinkovitost proizvoda s drugačijim mehanizmom oslobađanja i režimom doziranja, kao što je npr. pulsirajući oblik doziranja s višefaznim oslobađanjem. Čak i u slučajevima kada postoji razlika u obliku profila ovisnosti koncentracije lijeka u plazmi o vremenu, a moguće je opravdati da ta razlika nema značaj za učinkovitost i sigurnost na temelju odnosa izloženost/odgovor i oblik profila/odgovor, može se odustati od terapijskih studija. Nadalje, one nisu potrebne ni za lijekove velike terapijske širine za koje ne postoji rizik za razvoj tolerancije kao ni za lijekove koji imaju isti  $AUC_{(0-\tau)ss}$  dok im je  $C_{max,ss}$  vrijednost niža od ili ekvivalentna vrijednosti  $C_{max,ss}$  referentnog lijeka i  $C_{min,ss}$  vrijednost viša ili ekvivalentna vrijednosti  $C_{min,ss}$  referentnog lijeka (28).

Usporednim kliničkim studijama procjenjuje se intenzitet i trajanje terapijskog i neželjenog učinka MR oblika u usporedbi s odobrenim IR oblikom s ciljem utvrđivanja kliničke koristi MR oblika. U procjeni učinkovitosti i sigurnosti potrebno je kvantificirati farmakodinamičke ili kliničke učinke lijeka koji su obično prihvaćeni kao kriteriji za procjenu učinkovitosti u dotičnoj terapijskoj skupini i to tijekom 24 sata, a posebno na kraju intervala doziranja (npr. procjena probijajuće boli) (28).

Dizajn pokusa provodi se po preporukama ICH E9 (45).

Farmakodinamičke/kliničke studije trebaju pokazati ekvivalentnost ili odbaciti inferiornost MR oblika u odnosu na standardnu formulaciju. Ako su učinkovitost i sigurnost usko povezane, potrebno je pokazati da proučavani učinak ostaje unutar granica ekvivalencije, a ako je prihvatljivo istraživati samo učinkovitost i ne očekuje se da formulacije imaju drugačiju sigurnost, dovoljna je demonstracija neinferiornosti (28).

Vrsta studije koja je potrebna ovisi o tome mogu li se definirati prikladne, farmakodinamičke krajnje točke, je li poznat odnos između farmakokinetičkih biljega i kliničke učinkovitosti, je li zajamčena osjetljivost ispitivanja i može li se definirati granica neinferiornosti ili ekvivalencije (28).

Takve studije ekvivalencije i neinferiornosti mogu uključivati placebo skupinu uz onu koja prima IR i MR lijekove. Placebo ili dodatna aktivna skupina koja prima niže doze lijeka obavezna je ako osjetljivost ispitivanja nije zajamčena.

Usto, moraju se definirati granice ekvivalencije ili neinferiornosti, neovisno o tome temelji li se krajnja točka na farmakodinamičkom mjerenju ili kliničkoj varijabli (28).

Potreban je plan kliničkog razvoja u skladu s postojećim smjernicama ili najnovijim dostignućima ako se tvrdi da se indikacija razlikuje za MR oblik u odnosu na IR oblik lijeka. Kada se tvrdi da je MR oblik superiorniji od IR oblika ili da ima manje sistemskih nuspojava, to se mora dokazati kliničkim ispitivanjima (28).

#### ***1.3.3.3. Lijek modificiranog oslobađanja koja se referira na referentni lijek modificiranog oslobađanja***

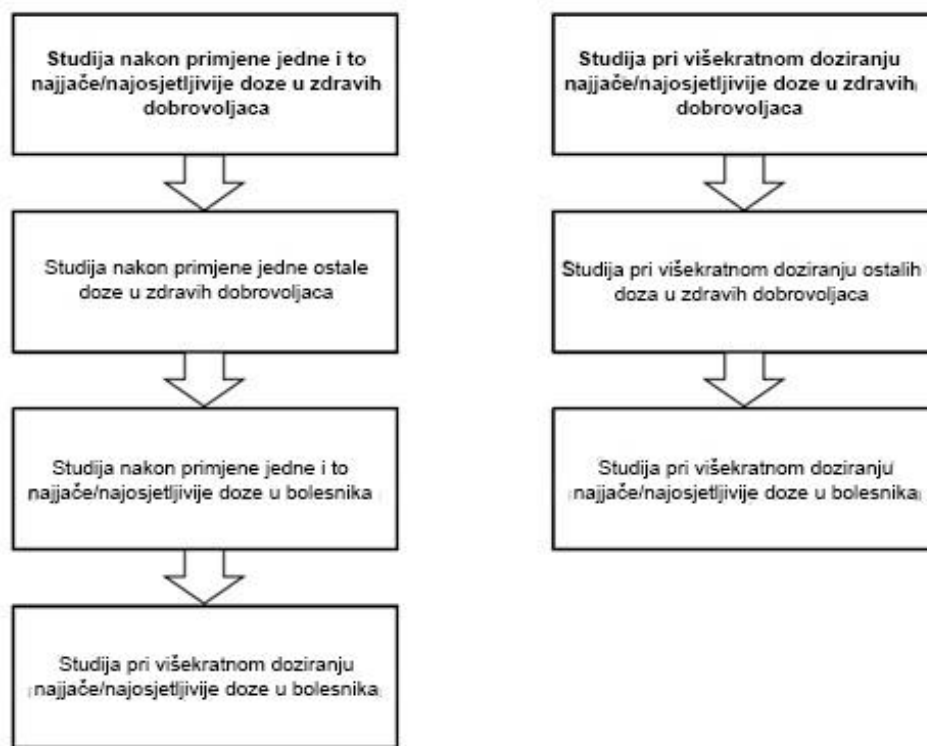
Za oralne lijekove provode se studije bioekvivalencije MR oblika uspoređivanjem dviju formulacija (ispitivane naspram referentne) istog farmaceutskog oblika. Generički MR oblik uspoređuje se s MR oblikom koji je ili začetnik ili nastavak linije IR formulacije i s kojim se potvrđuje bioekvivalencija prema smjernici *Guideline on the investigation of bioequivalence* (35).

Ako se dva lijeka istog farmaceutskog oblika razlikuju u pomoćnim tvarima ili mehanizmu koji kontrolira oslobađanje djelatne tvari, mogu se smatrati generičkim lijekovima ako su

bioekvivalentni *in vivo* nakon primjene jedne doze u stanju gladovanja ili sitosti, kao i nakon višekratnog doziranja, ako je potrebno provesti takvo istraživanje (28).

U slučaju da su ispunjeni kriteriji za izuzeće od ispitivanja bioekvivalencije za više doza, studije treba provesti s jednom i to najvećom dozom ukoliko vrijedi linearna farmakokinetika, odnosno s najosjetljivijom dozom ukoliko farmakokinetika nije linearna, dok se izbor niže doze mora temeljiti na sigurnosnim razlozima (28).

Općenito se studije provode u zdravih dobrovoljaca. Međutim, ako iz sigurnosnih razloga nije moguće provesti studije u zdravih dobrovoljaca u bilo kojoj postojećoj jačini lijeka, studije se mogu provesti u bolesnika. Ako nije moguće provesti studije s jednom dozom u bolesnika, one se mogu zamijeniti studijama pri višekratnom doziranju kao što je shematski prikazano na Slici 6.



**Slika 6.** Studije preporučene za ispitivanje generičkog lijeka modificiranog oslobađanja (prilagođeno prema (28))

U slučaju da se traži demonstracija bioekvivalencije za dvije doze koje predstavljaju krajnosti, moguća je studija jače krajnje doze u bolesnika zajedno sa studijom s manjom dozom u zdravih dobrovoljaca (28).

Ukoliko postoji razlika u interakciji s hranom koja ja povezana s oblikom lijeka, to ukazuje na razlike u proizvodima i stoga se oni ne mogu smatrati bioekvivalentnima (28).

Dvije MR formulacije za oralnu primjenu su bioekvivalentne ako ispitivani lijek pokazuje tražene karakteristike produljenog/odgođenog oslobađanja kao i referentni, ako se djelatna tvar ne oslobađa neočekivano iz ispitivanog oblika (nema *dose dumping-a*/osigurano je oslobađanje na ciljanom mjestu), ako ispitivana i referentna formulacija pokazuju ekvivalentne farmakokinetičke parametre nakon pojedinačne doze i u stanju dinamičke ravnoteže i ako postoji usporediv učinak hrane na *in vivo* učinke lijeka za obje formulacije u studiji s jednom dozom (28).

Bioekvivalencija se dokazuje studijom s jednom dozom natašte, studijom u stanju sitosti koristeći obrok s visokim udjelom masti te studijom pri višekratnom doziranju koje uspoređuju ispitivani i referentni lijek (28).

U studijama za utvrđivanje bioekvivalencije nakon primjene jedne doze treba odrediti  $AUC_{(0-t)}$ ,  $AUC_{(0-\infty)}$ , rezidualnu površinu,  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ , a prema potrebi i djelomični  $AUC$ ,  $partialAUC$ . Skraćeni  $AUC_{(0-72h)}$  nije prihvatljiv za MR proizvode (28).

Za višefazne MR oblike potrebno je odrediti dodatne parametre uključujući  $partialAUC$ ,  $C_{max}$  i  $t_{max}$  u svim fazama. Vremenska točka za skraćivanje djelomičnog  $AUC$ -a trebala bi se temeljiti na PK profilu lijeka i treba biti opravdana i unaprijed navedena u protokolu studije (28).

U studijama za utvrđivanje bioekvivalencije pri višekratnom doziranju treba odrediti  $AUC_{(0-\tau)}$ ,  $t_{max,ss}$ ,  $C_{max,ss}$ ,  $C_{\tau,ss}$  i fluktuaciju. Za razliku od potrebe karakterizacije  $C_{min,ss}$  za nove MR oblike,



trebala bi biti dovoljna usporedba  $C_{\tau,ss}$ , koju je lakše odrediti.  $C_{\tau,ss}$  je potrebna za procjenu oblika krivulje ispitivanog lijeka i zamjenjuje potrebu za procjenom  $C_{min,ss}$  u tim okolnostima (28).

Uobičajene granice prihvatljivosti (80,00-125,00%) primjenjive su na generičke MR oblike. Svako proširenje kriterija prihvatljivosti za  $C_{max}$  treba slijediti preporuke o visoko varijabilnim lijekovima u smjernici *Guideline on the investigation of bioequivalence* (28).

Za oblike s odgođenim i višefaznim oslobađanjem također se procjenjuju razlike u  $t_{max}$ , posebno za proizvode u kojih je važan brz početak djelovanja. Formalna statistička procjena  $t_{max}$  nije potrebna. Međutim, ne bi trebalo biti očite razlike u medijanu  $t_{max}$  i njegovu rasponu između ispitivanog i referentnog lijeka (28).

Za generičke oralne MR formulacije potrebno je provesti *in vitro* ispitivanje oslobađanja djelatne tvari u otopinama alkohola. Tamo gdje se *in vitro* pokaže ubrzano oslobađanje djelatne tvari bilo pri visokim ili niskim koncentracijama alkohola u kratkom vremenskom razdoblju ili pri nižim koncentracijama alkohola tijekom duljeg razdoblja, lijek treba preformulirati. Ako se učinak alkohola ne može izbjeći, a prisutan je i u referentnom lijeku, podnositelj zahtjeva treba opravdati/pokazati da on nema kliničku važnost (28).

#### ***1.3.3.4. In vitro-in vivo korelacija***

*In vitro-in vivo* korelacija (engl. *in vitro-in vivo correlation*, IVIVC) je matematički model koji opisuje odnos između *in vitro* svojstva dozirnog oblika (otapanje ili oslobađanje lijeka) i relevantnog odgovora *in vivo* (koncentracije lijeka u plazmi ili apsorbirane količine lijeka). Razumljivo je da takav odnos postoji samo ako oblik kontrolira brzinu pristizanja lijeka u sistemsku cirkulaciju. Uspostavom IVIVC prilikom razvoja novog MR oblika kvantificira se *in vivo* oslobađanje i učinak formulacije na apsorpciju na temelju *in vitro* ispitivanja oslobađanja. Na

temelju IVIVC moguće je podržati izuzeće od ispitivanja bioekvivalencije *in vivo* u kasnijim fazama kliničkog razvoja, kao i nakon odobrenja ukoliko dođe do promjena u formulaciji (28).

IVIVC odnos uključuje različite razine, A, B i C pri čemu A razina prati cijeli profil ovisnosti koncentracija o vremenu i stoga je jedina prikladna za izuzeće od biološkog ispitivanja. Korist od IVIVC-a ovisi o tome koliko točno može predvidjeti koncentracije u plazmi iz *in vitro* podataka (28).

Referentni oblik za dekonvoluciju (engl. *reference formulation for deconvolution*, RFD) je oblik trenutnog oslobađanja koji je uključen u IVIVC studije sa svrhom procjene *in vivo* oslobađanja lijeka iz MR formulacije kao funkcije vremena. Za oralne MR oblike profil ovisnosti *in vivo* oslobađanja o vremenu dobiven dekonvolucijom predstavlja oslobađanje lijeka samo kada je RFD oralna otopina (i nema taloženja iz otopine u želucu ili gastrointestinalnom traktu). Također se ponekad IR oblik može upotrijebiti kao RFD u IVIVC studijama što pruža adekvatnu aproksimaciju *in vivo* oslobađanja lijeka sve dok je relativno velika brzina oslobađanja iz IR oblika u odnosu na apsorpciju. Ponekad se koristi i oblik za intravensku primjenu (engl. *intravenous medicinal product*, IV) kao RFD za IVIVC, a on pruža adekvatnu aproksimaciju *in vivo* oslobađanja za lijekove brze apsorpcije (lijekovi visoke permeabilnosti). Kada permeabilnost ima odlučujuću ulogu (zajedno s oslobađanjem iz oblika) u brzini apsorpcije iz MR oblika, oralna otopina je najbolji izbor za RFD (bolja od IV ili IR oblika). Za lijekove s ograničenom topljivošću i/ili permeabilnošću, pogotovo kada se permeabilnost mijenja prolaskom kroz gastrointestinalni trakt, pristupa se fiziološki utemeljenom PK modeliranju IVIVC (28).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Osigurane osobe u RH u okviru prava na zdravstvenu zaštitu iz obveznog zdravstvenog osiguranja imaju pravo na korištenje lijekova koji su utvrđeni Odlukom o utvrđivanju Osnovne liste lijekova HZZO-a i Odlukom o utvrđivanju Dopunske liste lijekova HZZO-a.

Lijekovi koji se primjenjuju oralno najučestaliji su oblici lijekova.

Cilj istraživanja je detektirati lijekove koji se primjenjuju oralno, a izdaju u javnim ljekarnama i za koje u slučaju nedostupnosti zbog poremećaja opskrbe i nestašice ne postoji generička zamjena u istoj dozi i farmaceutskom obliku. Radom se nastoje istaknuti farmaceutski izazovi u takvim situacijama i ukazati na potencijalne medikacijske pogreške do kojih može doći primjenom alternativnog oralnog oblika istog lijeka.

### 3. MATERIJALI I METODE

U istraživanje su uključeni svi lijekovi s važeće Osnovne i Dopunske liste lijekova koja je stupila na snagu 1.3.2021. godine (46,47). Analizirani lijekovi izdaju se u javnim ljekarnama, a primjenjuju se oralno.

Osnovna i Dopunska lista lijekova spojene su u jednu jedinstvenu listu u kojoj su lijekovi sustavno poredani po šiframa Anatomsko–Terapijsko–Kemijske klasifikacije (ATK) (engl. *Anatomical–Therapeutic–Chemical Classification*, ATC).

Izuzeti su svi lijekovi koji nemaju oralni način primjene, lijekovi koji se na važećim listama nalaze isključivo pod nezaštićenim imenom lijeka, odnosno kojima nije navedeno zaštićeno ime, oblik, jačina i pakiranje lijeka te proizvođač, kao i svi oni lijekovi koji se na listama nalaze s oznakom ograničenja primjene koje se odnosi na primjenu u visokospecijaliziranim zdravstvenim ustanovama (klinikama) ili drugim stacionarnim ustanovama. Osim toga, oralni biološki lijekovi izuzeti su iz ovog istraživanja.

Lijekovi koji su uključeni u ovu analizu jedinstveni su lijekovi kojima su Odlukom o utvrđivanju Osnovne liste lijekova HZZO-a i Odlukom o utvrđivanju Dopunske liste lijekova HZZO-a dodijeljene ATK šifre, koji imaju svoj zaštićeni naziv, proizvođača, nositelja odobrenja te oblik, jačinu i pakiranje.

Ti lijekovi razvrstani su u lijekove koji imaju jednu djelatnu tvar i lijekove koji imaju dvije ili više djelatnih tvari (fiksne kombinacije).

Svakom takvom lijeku pridodani su lijekovi istog ili različitih proizvođača koji imaju istu djelatnu tvar i to u istoj dozi. Tako napravljena lista sadrži lijek određene doze s pripadajućim lijekovima istog sastava djelatne tvari u istoj dozi koji se od matičnog lijeka mogu razlikovati u nazivu, a samim time i u proizvođaču, zatim u veličini pakiranja, bilo da se radi o lijekovima istog ili

različitog proizvođača te u farmaceutskom obliku lijeka, a time i pomoćnim tvarima.

Nakon toga su izdvojeni oni lijekovi koji nemaju adekvatnu zamjenu u istoj dozi.

Od tih lijekova izdvojeni su oni koji nemaju adekvatnu zamjenu ni u nekoj drugoj dozi, odnosno lijekovi za koje postoji samo jedan odobreni lijek za oralnu upotrebu.

Od svih odobrenih lijekova za oralnu upotrebu izdvojeni su lijekovi koji imaju zamjenu u odgovarajućoj dozi, ali isključivo u nekom drugom deklariranom farmaceutskom obliku.

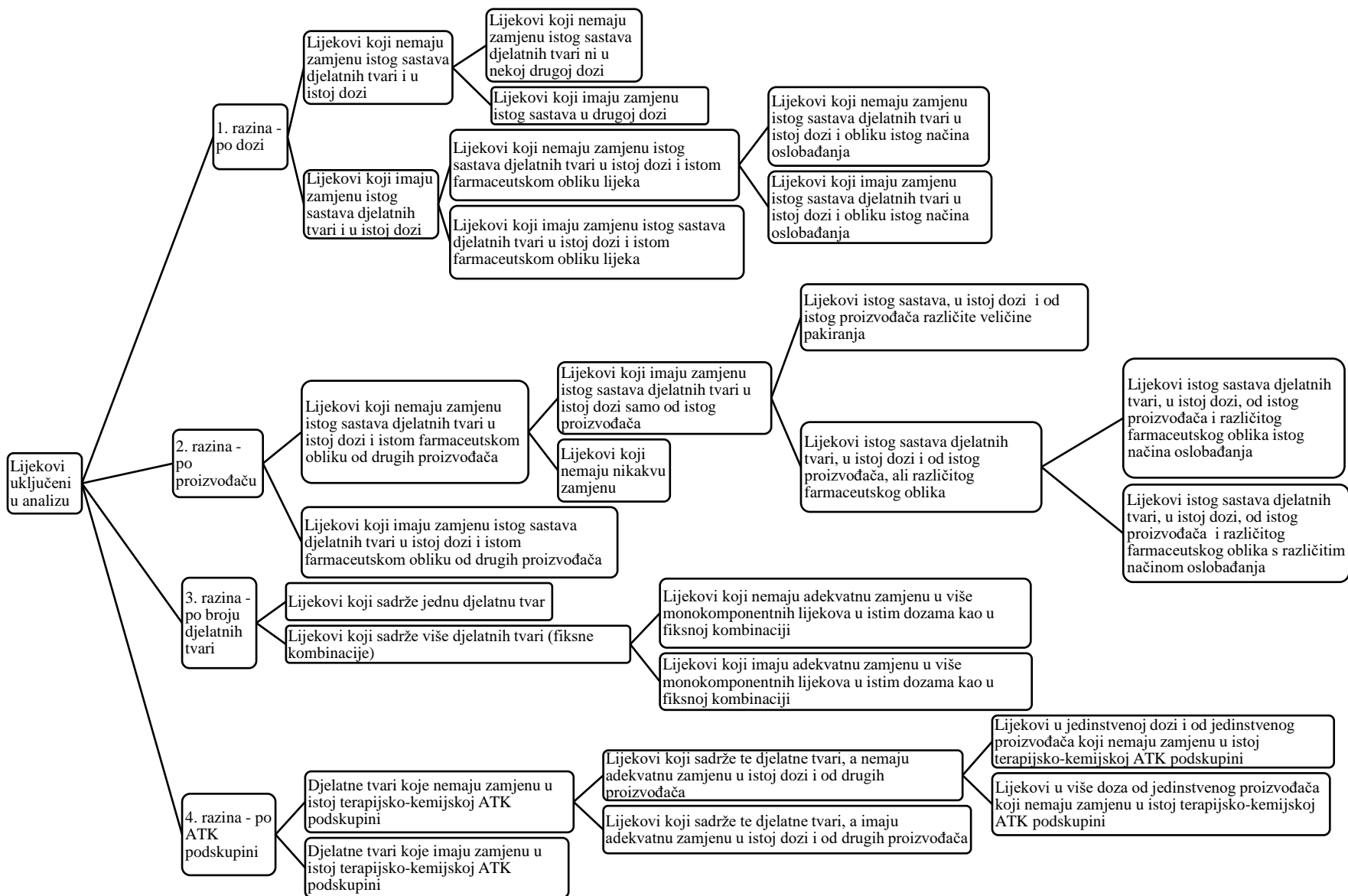
Od tih lijekova dodatno su izdvojeni lijekovi kojima se farmaceutski oblik razlikuje obzirom na način oslobađanja.

Također su izdvojeni i lijekovi koji nemaju adekvatnu zamjenu od nekog drugog proizvođača, što znači da je lijek iste doze odobren isključivo od istog proizvođača, a razlika se odnosi ili na veličinu pakiranja ili na drugi farmaceutski oblik.

Izdvojeni su lijekovi koji sadrže dvije ili više djelatne tvari, a nemaju adekvatnu zamjenu u više različitih lijekova u istim dozama kao u fiksno kombiniranom lijeku.

Dodatno su prikazane i one djelatne tvari ili kombinacije više djelatnih tvari koje nemaju zamjenu u istoj kemijsko–terapijskoj podskupini i navedeni su nezaštićeni nazivi lijekova. Od lijekova koji sadrže te tvari, odbačeni su oni koji imaju zamjenu u istoj dozi i od drugog proizvođača. Od preostalih lijekova koji odgovaraju opisu, detektirani su oni lijekovi koji se na listama lijekova nalaze u jedinstvenoj dozi i od jedinstvenog proizvođača.

Shematski prikaz tijeka i razina analize prikazan je na Slici 7.



Slika 7. Shematski prikaz tijeka i razina analize

Dobiveni podaci statistički su obrađeni.

Napravljena je analiza svih tih podataka i po ATK skupinama.

Izdvojeni su lijekovi koji u slučajevima prekida opskrbe tržišta stvaraju najviše terapijskih problema i impliciraju najveće farmaceutske izazove.

Nadalje, pregledom znanstvene literature putem internetske baze podataka *PubMed* uz pomoć ključnih riječi *shortage*, *immediate release*, *modified release*, *bioequivalence*, *bioavailability*, *dosage forms* i korištenjem podataka iz HALMED-ove baze lijekova te Sažetaka opisa svojstava lijeka izdvojeni su neki konkretni primjeri posljedica nestašica lijekova, postupaka za njihovo ublažavanje, zamjene lijekova u slučaju nestašice te različitih performansa lijeka kao posljedice različitog farmaceutskog oblika i/ili inačica same djelatne tvari.

Istaknute su implikacije poremećaja opskrbe tržišta oralnim farmaceutskim oblicima lijekova i najčešće pogreške uslijed propisivanja neodgovarajućih terapijskih alternativa.

## 4. REZULTATI

U analizu je uključeno 2225 zaštićenih jedinstvenih lijekova koji se nalaze na Osnovnoj i Dopunskoj listi lijekova HZZO-a koji ispunjavaju odabrane uvjete za uključivanje.

Svakom od tih lijekova pridruženi su svi lijekovi istog sastava i u istoj dozi bez obzira radi li se o lijeku istog/drugog proizvođača s istom/različitim veličinom pakiranja i/ili istim/različitim oblikom lijeka s oralnom primjenom kao što je prikazano na primjeru u Tablici 1.

**Tablica 1.** Primjer jedinstvenih lijekova Gluformin 30×1000 mg filmom obložene tablete i Siofor SR 60×1000 mg tablete s produljenim oslobađanjem s pridruženim jedinstvenim lijekovima istog sastava djelatnih tvari

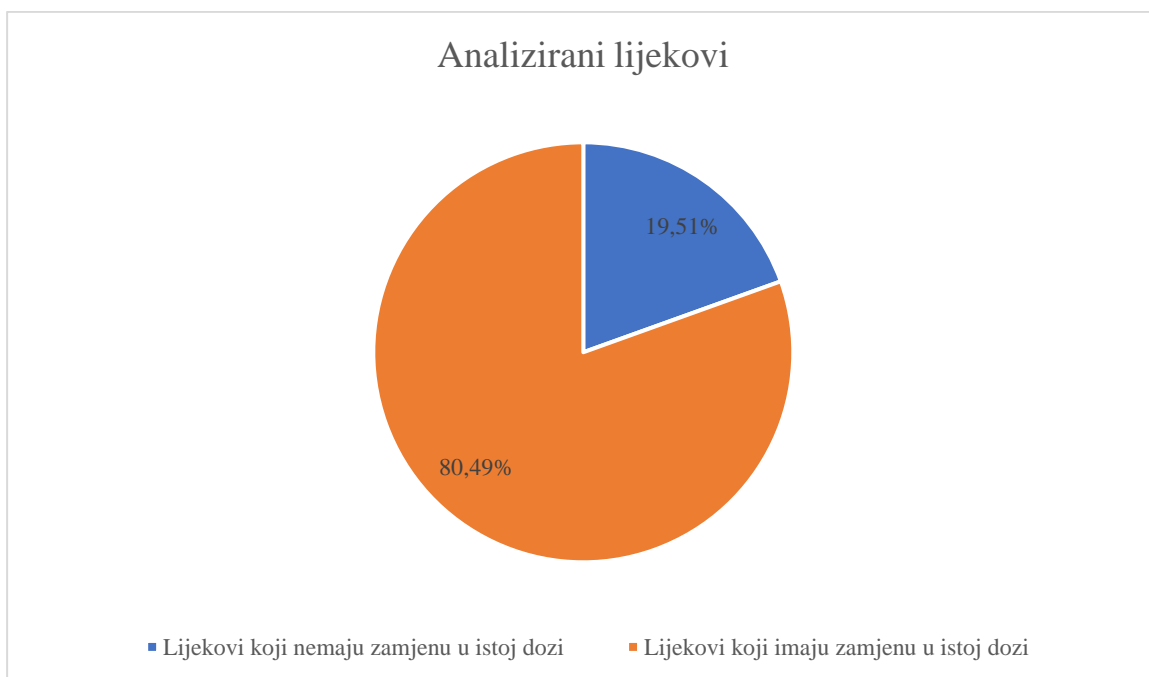
ATK šifra	Nezaštićeno ime lijeka	Proizvođač	Zaštićeno ime lijeka	Oblik, jačina i pakiranje lijeka
<b>A10BA02 104</b>	<b>metformin</b>	<b>Pliva Hrvatska d.o.o.</b>	<b>Gluformin</b>	<b>tbl. film obl. 30×1000 mg</b>
A10BA02 102	metformin	Pliva Hrvatska d.o.o.	Gluformin	tbl. film obl. 80×1000 mg
A10BA02 113	metformin	Belupo	Belformin	tbl. film obl. 30×1000 mg
A10BA02 115	metformin	Belupo	Belformin	tbl. film obl. 120×1000 mg
A10BA02 125	metformin	Sandoz-Lek	Meglucon	tbl. film obl. 120×1000 mg
A10BA02 163	metformin	Merck	Glucophage	tbl. film obl. 30×1000 mg
A10BA02 165	metformin	Merck	Glucophage	tbl. film obl. 120×1000 mg
A10BA02 169	metformin	Merck	Glucophage XR	tbl. s prod. oslob. 30×1000 mg
A10BA02 175	metformin	Weifa	Aglurab	tbl. film obl. 60×1000 mg
A10BA02 183	metformin	Berlin-Chemie AG	Siofor 1000	tbl. film obl. 120×1000 mg
A10BA02 186	metformin	Berlin-Chemie AG	Siofor SR	tbl. s prod. oslob. 60×1000 mg
<b>A10BA02 186</b>	<b>metformin</b>	<b>Berlin-Chemie AG</b>	<b>Siofor SR</b>	<b>tbl. s prod. oslob. 60×1000 mg</b>
A10BA02 102	metformin	Pliva Hrvatska d.o.o.	Gluformin	tbl. film obl. 80×1000 mg
A10BA02 104	metformin	Pliva Hrvatska d.o.o.	Gluformin	tbl. film obl. 30×1000 mg
A10BA02 113	metformin	Belupo	Belformin	tbl. film obl. 30×1000 mg
A10BA02 115	metformin	Belupo	Belformin	tbl. film obl. 120×1000 mg
A10BA02 125	metformin	Sandoz-Lek	Meglucon	tbl. film obl. 120×1000 mg



A10BA02 163	metformin	Merck	Glucophage	tbl. film obl. 30×1000 mg
A10BA02 165	metformin	Merck	Glucophage	tbl. film obl. 120×1000 mg
A10BA02 169	metformin	Merck	Glucophage XR	tbl. s prod. oslob. 30×1000 mg
A10BA02 175	metformin	Weifa	Aglurab	tbl. film obl. 60×1000 mg
A10BA02 183	metformin	Berlin-Chemie AG	Siofor 1000	tbl. film obl. 120×1000 mg

Tbl. film obl. – tablete, filmom obložene; tbl. s prod. oslob. – tablete s produljenim oslobađanjem; □ - Analizirani lijek s Osnovne liste lijekova; ■ - Analizirani lijek s Dopunske liste lijekova; ■ - Lijek istog sastava djelatne tvari s Osnovne liste lijekova; ■ - Lijek istog sastava djelatne tvari s Dopunske liste lijekova.

Analizom je ustanovljeno da od 2225 lijekova njih 434 nema zamjenu u istoj dozi što čini 19,51 % (Slika 8.).



**Slika 8.** Podjela analiziranih lijekova prema tome imaju li zamjenu u istoj dozi

Dobiveni rezultati sortirani po ATK skupinama prikazani su u Tablici 2. Iz dobivenih podataka uočljivo je da je najveći broj lijekova uključenih u ovu analizu iz skupine C (lijekovi koji djeluju na kardiovaskularni sustav; 33%) i skupine N (lijekovi koji djeluju na živčani sustav, 27%), dok su neke skupine u analizi zastupljene zanemarivim udjelima, manjim od 1%: skupina D

(lijekovi koji djeluju na kožu – dermatici), skupina P (lijekovi za liječenje infekcija uzrokovanih parazitima) i skupina V (različito). Udjeli lijekova koji nemaju zamjenu u istoj dozi obrnuto su proporcionalni udjelima analiziranih lijekova određene ATK skupine u ukupnom broju analiziranih lijekova – što je više analiziranih lijekova u određenoj ATK skupini, manji je udio onih koji nemaju zamjenu.

**Tablica 2.** Rezultati analize lijekova prema tome imaju li zamjenu istog sastava djelatnih tvari i u istoj dozi, prikazani po ATK skupinama

Rezultati analize

<b>ATK skupina</b>	<b>Broj lijekova uključenih u analizu</b>	<b>Udio analiziranih lijekova određene ATK skupine u ukupnom broju lijekova u analizi / %</b>	<b>Broj lijekova koji nemaju zamjenu u istoj dozi</b>	<b>Udio lijekova koji nemaju zamjenu u istoj dozi / %</b>
<b>A</b>	240	10,74	77	32,22
<b>B</b>	36	1,62	17	47,22
<b>C</b>	737	33,12	105	14,25
<b>D</b>	5	0,27	3	60,00
<b>G</b>	121	5,44	35	28,93
<b>H</b>	32	1,44	18	56,25
<b>J</b>	155	6,97	27	17,42
<b>L</b>	108	4,85	26	24,07
<b>M</b>	113	5,10	15	13,27
<b>N</b>	591	26,56	89	15,06
<b>P</b>	4	0,18	2	50,00
<b>R</b>	65	2,92	15	23,08
<b>S</b>	1	0,04	1	100,00

V	17	0,76	4	23,53
<b>ukupno</b>	<b>2225</b>	<b>100</b>	<b>434</b>	<b>19,51</b>

Tih 2225 odobrenih lijekova uključuju 1815 lijekova koji sadrže jednu djelatnu tvar, a takvih djelatnih tvari je ukupno 302, i 410 lijekova s dvije ili više djelatnih tvari, a takvih je fiksnih kombinacija djelatnih tvari na skupnoj Osnovnoj i Dopunskoj listi lijekova 77. Razdioba po ATK skupinama prikazana je u Tablici 3. Podaci pokazuju da su skupine koje su u analizi zastupljene najvećim brojem lijekova (skupine C i N) ujedno i one s najvećim brojem djelatnih tvari. Što se tiče fiksnih kombinacija, skupina C je najzastupljenija dok skupina N nije toliko raznovrsna u fiksnim kombinacijama obzirom na brojnost zastupljenih lijekova. Skupina A (lijekovi koji djeluju na probavni sustav i metabolizam) ima relativno veliku raznolikost i djelatnih tvari i fiksnih kombinacija djelatnih tvari, kao i skupina G (lijekovi koji djeluju na urogenitalni sustav i spolni hormoni).

**Tablica 3.** Rezultati analize lijekova s obzirom na broj djelatnih tvari u analiziranim lijekovima i razdioba analiziranih lijekova na one s jednom ili više djelatnih tvari, prikazana po ATK skupinama

ATK skupina	Broj djelatnih tvari u ATK skupini	Broj lijekova s jednom djelatnom tvari u ATK skupini	Broj kombinacija djelatnih tvari u ATK skupini	Broj lijekova s kombinacijom djelatnih tvari u ATK skupini
<b>A</b>	46	213	14	27
<b>B</b>	12	35	1	1
<b>C</b>	52	469	37	268
<b>D</b>	3	5	0	0
<b>G</b>	20	75	14	46
<b>H</b>	9	32	0	0
<b>J</b>	25	138	2	17

<b>L</b>	24	108	0	0
<b>M</b>	18	110	2	3
<b>N</b>	74	544	6	47
<b>P</b>	2	4	0	0
<b>R</b>	13	65	0	0
<b>S</b>	1	1	0	0
<b>V</b>	3	16	1	1
<b>ukupno</b>	302	1815	77	410

Od 434 lijeka za koje na liste lijekova HZZO-a nisu uvršteni drugi lijekovi istog sastava djelatnih tvari i u istoj dozi, njih 88 nema zamjenu ni u nekoj drugoj dozi, što iznosi 20,28%. Za te lijekove se zapravo na listama lijekova nalazi samo jedan jedinstveni lijek određene djelatne tvari ili kombinacije određenih djelatnih tvari (Slika 9.).



**Slika 9.** Podjela lijekova koji nemaju zamjenu istog sastava djelatnih tvari i u istoj dozi prema tome imaju li zamjenu istog sastava djelatnih tvari u drugim dozama

Distribucijom po ATK skupinama dobiveni su podaci navedeni u Tablici 4. Uočljivo je da skupine s malim brojem lijekova zastupljenih u analizi imaju velike udjele lijekova koji nemaju zamjenu, dok skupina s najvećim brojem zastupljenih lijekova (skupina C) nema velik broj lijekova koji nemaju nikakvu peroralnu zamjenu.

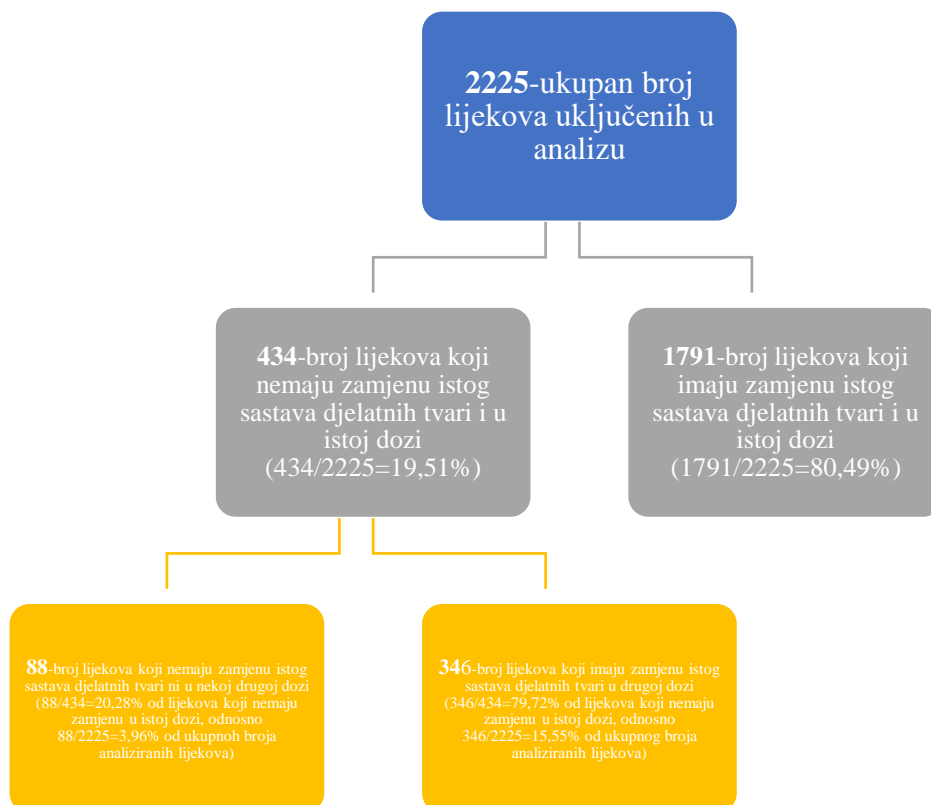
Uzevši u obzir ukupan broj lijekova uključenih u analizu proizlazi da 88 od njih 2225 nema nikakvu peroralnu zamjenu ni u istoj ni u nekoj drugoj dozi, a to u postotcima iznosi 3,96%.

Razdiobom po ATK skupinama može se zaključiti da se u skupinama koje su u analizi zastupljene vrlo malim brojem lijekova u većem udjelu radi o jedinstvenim lijekovima bez generičke zamjene, dok su skupine s velikim brojem lijekova u analizi pokrivena čitavom paletom različitih generičkih lijekova.

**Tablica 4.** Razdioba lijekova koji nemaju peroralnu zamjenu u adekvatnoj dozi te onih koji nemaju zamjenu ni u drugoj dozi po ATK skupinama s pripadajućim udjelima

<b>ATK skupina</b>	<b>Broj lijekova uključenih u analizu</b>	<b>Broj lijekova koji nemaju zamjenu u adekvatnoj dozi</b>	<b>Broj lijekova koji nemaju nikakvu peroralnu zamjenu</b>	<b>Udio lijekova koji nemaju nikakvu peroralnu zamjenu u lijekovima koji nemaju zamjenu u adekvatnoj dozi / %</b>	<b>Udio lijekova koji nemaju peroralnu zamjenu u lijekovima uključenim u analizu/ %</b>
<b>A</b>	240	77	21	27,27	8,75
<b>B</b>	36	17	2	11,76	5,56
<b>C</b>	737	105	6	5,71	0,81
<b>D</b>	5	3	1	33,33	20,00
<b>G</b>	121	35	13	37,14	10,74
<b>H</b>	32	18	3	16,67	9,38
<b>J</b>	155	27	4	14,81	2,58
<b>L</b>	108	26	10	38,46	9,26
<b>M</b>	113	15	3	20,00	2,65
<b>N</b>	591	89	17	19,10	2,88
<b>P</b>	4	2	1	50,00	25,00
<b>R</b>	65	15	4	26,67	6,15
<b>S</b>	1	1	1	100,00	100,00
<b>V</b>	17	4	2	50,00	11,76
<b>ukupno</b>	2225	434	88	20,28	3,96

Shematski su zbirni rezultati ovog dijela analize prikazani Slikom 10.



**Slika 10.** Shematski prikaz rezultata analize po zamjenjivosti lijekom istog sastava djelatnih tvari u istoj ili drugoj dozi

Nadalje je dobiveno da od ukupnog broja lijekova uključenih u analizu njih 166 nema adekvatnu zamjenu u istoj dozi i istom farmaceutskom obliku lijeka, što čini 7,46%.

Od tih 166, odnosno 7,46% lijekova dodatno su izdvojeni lijekovi koji nemaju adekvatnu zamjenu u obliku istog načina oslobađanja, neovisno radi li se o obliku trenutnog ili modificiranog oslobađanja. Detektirano je 19 takvih lijekova što čini 11,45% od lijekova koji nemaju zamjenu u identičnom farmaceutskom obliku, a 0,85% od ukupnog broja lijekova uključenih u analizu.

Slika 11. shematski prikazuje odnose ovog aspekta analize.



**Slika 11.** Shematski prikaz rezultata analize po zamjenjivosti lijekom istog farmaceutskog oblika kao i lijekom istog načina oslobađanja

Pridodaju li se tom postotku (0,85%) i oni lijekovi koji nemaju nikakvu generičku zamjenu, a već je spomenuto da je takvih 3,96% od ukupno analiziranih lijekova, dođe se do ukupnog postotka od 4,81% lijekova koji zapravo nemaju nikakvu farmakoterapijski prihvatljivu zamjenu.

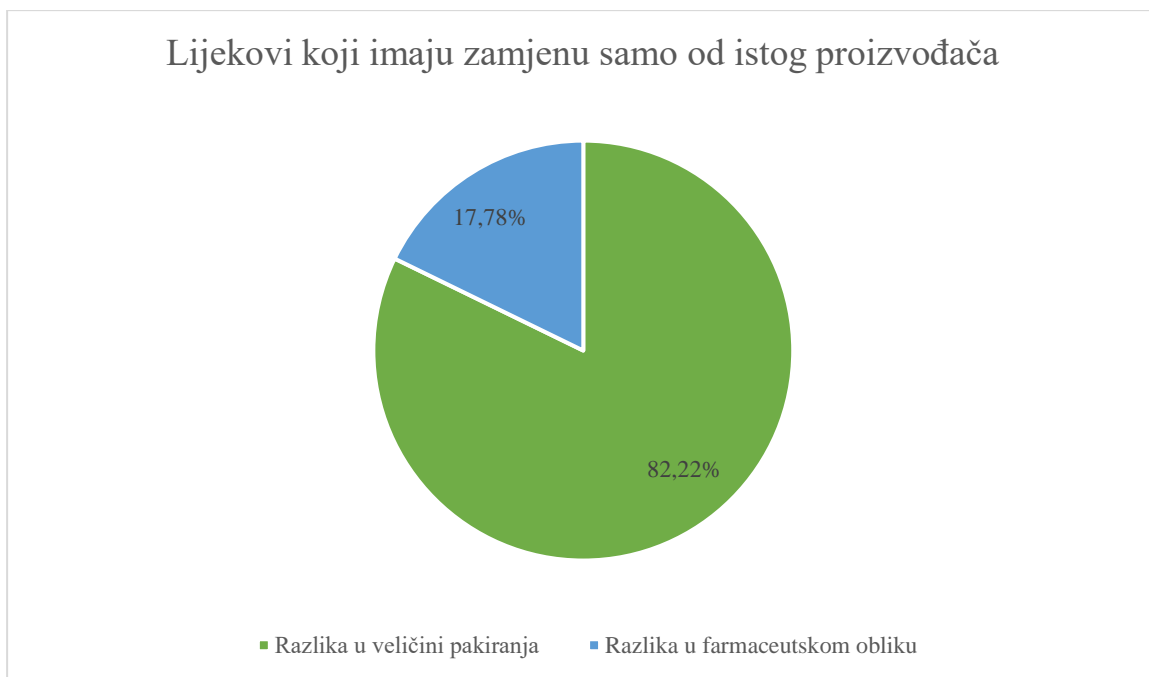
Također su izdvojeni i oni lijekovi koji nemaju zamjenu od nekog drugog proizvođača u istom farmaceutskom obliku. Detektirano je 90 takvih lijekova što iznosi 4,04 % ukupno analiziranih lijekova (Slika 12.). Ti lijekovi mogu imati zamjenu od istog proizvođača, a razlika između dva lijeka istog proizvođača odnosi se na razliku u veličini pakiranja u 82,22% slučajeva, odnosno za 74 lijeka, dok se u 17,78% slučajeva odnosno za 16 lijekova razlika odnosi na različiti farmaceutski oblik (Slika 13.). Od tih 16 lijekova za 12 lijekova (75% od lijekova koji imaju zamjenu samo od istog proizvođača, ali u različitom obliku, odnosno 13,33% od lijekova koje nemaju apsolutnu zamjenu od drugog proizvođača) pripada lijekovima različitog oblika, ali istog načina oslobađanja, dok je za svega četiri lijeka (25 % od lijekova koji imaju zamjenu samo od istog proizvođača, ali u različitom obliku, odnosno 4,44% od lijekova koji nemaju



apsolutnu zamjenu od drugog proizvođača) detektirana razlika u tome radi li se o lijeku trenutnog ili produljenog oslobađanja djelatne tvari.



**Slika 12.** Rezultati analize lijekova prema tome imaju li zamjenu od drugog proizvođača i u istom farmaceutskom obliku



**Slika 13.** Podjela lijekova koji imaju zamjenu samo od istog proizvođača prema tome odnosi li se razlika na veličinu pakiranja ili farmaceutski oblik lijeka

Od 410 lijekova sa fiksnim kombinacijama djelatnih tvari, a takvih kombinacija je 77, pronađeno je 74 kombinirana lijeka koji se u slučaju prekida opskrbe tržišta ne mogu zamijeniti kombinacijom više monokomponentnih lijekova istog sastava i u istim dozama, što iznosi 18,05% (Slika 14.).



**Slika 14.** Podjela fiksnih kombinacija prema tome imaju li adekvatnu zamjenu u pojedinačnim lijekovima

Podaci za fiksne kombinacije po ATK skupinama prikazani su u Tablici 5.

**Tablica 5.** Rezultati analize fiksnih kombinacija djelatnih tvari u analiziranim lijekovima prikazani po ATK skupinama

ATK skupina	Broj kombinacija djelatnih tvari	Broj fiksnih kombinacija	Broj fiksnih kombinacija koje se ne mogu zamijeniti kombinacijom više odvojenih lijekova s istim sastavom i u istim dozama	Udio fiksnih kombinacija koje nemaju zamjenu u broju analiziranih fiksnih kombinacija / %
<b>A</b>	14	27	12	<b>44,44</b>
<b>B</b>	1	1	0	<b>0</b>
<b>C</b>	37	268	34	<b>12,69</b>
<b>D</b>	0	0	0	<b>0</b>
<b>G</b>	14	46	15	<b>32,61</b>

<b>H</b>	0	0	0	<b>0</b>
<b>J</b>	2	17	4	<b>23,53</b>
<b>L</b>	0	0	0	<b>0</b>
<b>M</b>	2	3	3	<b>100,00</b>
<b>N</b>	6	47	5	<b>10,64</b>
<b>P</b>	0	0	0	<b>0</b>
<b>R</b>	0	0	0	<b>0</b>
<b>S</b>	0	0	0	<b>0</b>
<b>V</b>	1	1	1	<b>100</b>
<b>ukupno</b>	<b>77</b>	<b>410</b>	<b>74</b>	<b>18,05</b>

Sa zbirne Osnovne i Dopunske liste lijekova izdvojene su one djelatne tvari koje nemaju terapijsku alternativu u istoj kemijsko-terapijskoj ATK podskupini. Izdvojeno je ukupno 96 takvih djelatnih tvari ili kombinacija djelatnih čiji su nezaštićeni nazivi navedeni u Tablici 6.

Sa svrhom detektiranja lijekova koji bi u slučaju nestašice morali biti zamijenjeni nekim drugim, odbačene su djelatne tvari koje na listama lijekova imaju paralelu u istoj dozi za svaku odobrenu dozu (označene kvačicom u Tablici 6.). Zvezdicom su označene one djelatne tvari koje sadrže lijekovi koji imaju zamjenu drugim jedinstvenim lijekom, ali samo od istog proizvođača. U zadnjoj koloni naznačene su djelatne tvari koje sadrže oni lijekovi koji na tržištu postoje samo u jedinstvenom obliku što se tiče i doze i proizvođača, a nemaju alternativu u istoj kemijsko-terapijskoj podskupini.

U daljnju analizu ušlo je 125 konkretnih lijekova koji zadovoljavaju postavljene kriterije (lijekovi koji sami po sebi nemaju zamjenu od drugog proizvođača u svakoj odobrenoj dozi, a sadrže djelatne tvari koje nemaju zamjenu u drugoj ATK podskupini, postoje odobreni drugi lijekovi za oralnu primjenu istog sastava, ali se ti lijekovi razlikuju od željenog lijeka u dozi

i/ili u farmaceutskom obliku i/ili ga proizvodi isključivo isti proizvođač te oni lijekovi koji su odobreni samo u jedinstvenoj dozi i od jedinstvenog proizvođača koji nemaju paralelu, a ni alternativu u drugoj ATK podskupini).

**Tablica 6.** Izdvojeni nezaštićeni nazivi lijekova koji nemaju zamjenu u istoj terapijsko-kemijskoj ATK podskupini

	<b>ATK šifra</b>	<b>Nezaštićeno ime lijeka</b>	<b>Postoji paralela u istoj dozi za svaku odobrenu dozu</b>	<b>Postoji samo jedinstveni lijek za kojeg nema zamjene</b>
1.	A02BX	bizmut oksid		✓
2.	A03AA	mebeverin		
3.	A03AB	otilonijev bromid		✓
4.	A03AX	pinaverij bromid		✓
5.	A03FA	metoklopramid		
6.	A04AA	ondansetron		✓
7.	A05AA	ursodeoksikolna kiselina	✓	
8.	A06AX	prukaloprid		
9.	A07DA	loperamid		✓
10.	A07EA	budesonid		
11.	A07XA	racekadotril		
12.	A08AB	orlistat		✓
13.	A09AA	enzimi gušterače		
14.	A10BA	metformin	✓	
15.	A10BF	akarboza		
16.	A10BG	pioglitazon		
17.	A10BX	repaglinid	✓	
18.	A12AA	kalcij-karbonat		✓
19.	B01AA	varfarin		✓
20.	B01AE	dabigatran eteksilat		
21.	B03AA	željezo II -fumarat		✓
22.	B03BB	folatna kiselina	✓	
23.	C01AA	metildigoksin		✓
24.	C01BC	propafenon		
25.	C02AC	moksonidin	✓	
26.	C03BA	indapamid	✓	
27.	C07AG	karvedilol	✓	
28.	C07BB	bisoprolol + hidroklorotiazid		
29.	C07BB	nebivolol + hidroklorotiazid		
30.	C07FB	bisoprolol + amlodipin		
31.	C08DB	diltiazem		
32.	C08GA	indapamid + amlodipin		
33.	C09DB	amlodipin + valsartan	✓	
34.	C10AB	fenofibrat		
35.	D01BA	terbinafin	✓	

36.	D05BB	acitretin		
37.	D10BA	izotretinoin		✓
38.	G02CB	bromokriptin		✓
39.	G03AB	estradiol + dienogest		✓
40.	G03CA	estradiol		
41.	G03HB	ciproteronacetat + etinilestradiol	✓	
42.	G03XB	ulipristal acetat		✓
43.	G03XC	raloksifen		✓
44.	H01BA	dezmopresin		
45.	H03AA	levotiroksin		
46.	H03BA	propiltiouracil		✓
47.	H03BB	tiamazol		✓
48.	H05BX	parikalcitol		
49.	J01AA	doksiciklin	✓	
50.	J01CA	amoksisilin		
51.	J01CE	fenoksimetilpenicilin		
52.	J01CF	flukloksacilin		✓
53.	J01CR	amoksisilin + klavulanska kiselina	✓	
54.	J01DB	cefaleksin	✓	
55.	J01DC	cefuroksim		
56.	J01EE	sulfametoksazol + trimetoprim		
57.	J01FF	klindamicin		
58.	J01XE	nitrofurantoin		✓
59.	J01XX	fosfomicin		
60.	J04AB	rifampicin	✓ *	
61.	J04AK	pirazinamid		✓
62.	J05AH	oseltamivir		
63.	L01AA	ciklofosfamid		✓
64.	L01BC	kapecitabin		
65.	L01XX	estramustin		✓
66.	L02AB	megestrol-acetat		
67.	L02BA	tamoksifen		✓
68.	N02BB	metamizol		✓
69.	N02BE	paracetamol		✓
70.	N03AE	klonazepam		
71.	N03AG	natrij-valproat		
72.	N04AA	biperiden	✓	
73.	N04BB	amantadin		✓
74.	N04BD	razagilin	✓	
75.	N04BX	entakapon	✓	
76.	N05AB	flufenazin		
77.	N05AD	haloperidol		
78.	N05AN	litij-karbonat		✓
79.	N05CD	nitrazepam	✓ *	
80.	N05CF	zolpidem	✓	
81.	N06AG	moklobemid		✓
82.	N06BA	modafinil		✓
83.	N06DA	donepezil	✓	

84.	N06DX	memantin	✓	
85.	N07BC	metadon		
86.	N07CA	betahistin		
87.	N07XX	tetrabenazin		✓
88.	P01AB	metronidazol		
89.	P01BA	hidroksiklorokin		✓
90.	R03DA	teofilin		
91.	R03DC	montelukast	✓	
92.	R03DX	roflumilast		✓
93.	R05DB	butamirat		
94.	R06AB	dimetinden		✓
95.	S01EC	acetazolamid		✓
96.	V03AC	deferasiroks		

\* djelatne tvari koje sadrže lijekovi koji imaju zamjenu drugim jedinstvenim lijekom, ali samo od istog proizvođača

Isprofilirala su se konkretna 34 lijeka koja su odobrena samo u jedinstvenoj dozi i od jedinstvenog proizvođača koji nemaju paralelu, a ni alternativu u istoj kemijsko-terapijskoj podskupini. Oni su navedeni u Tablici 7.

**Tablica 7.** Jedinstveni lijekovi koji nemaju ni generičku zamjenu ni alternativu u drugoj ATK podskupini

	ATK šifra	Nezaštićeno ime lijeka	Zaštićeno ime lijeka	Oblik, jačina i pakiranje lijeka	Proizvođač
1.	A02BX05 131	bizmut oksid	<b>Ulcamed</b>	tbl. film obl. 56×120 mg	Krka d.d.
2.	A03AB06 161	otilonijev bromid	<b>Spasmomen</b>	tbl. film obl. 30×40 mg	Berlin-Chemie AG, AMMLS
3.	A03AX04 161	pinaverij bromid	<b>Dicetel</b>	tbl. film obl. 30×100 mg	Mylan Laboratories SAS
4.	A04AA01 122	ondansetron	<b>Ondantor</b>	tbl. film obl. 10x8 mg	Sandoz-Salutas
5.	A07DA03 131	loperamid	<b>Seldiar</b>	caps. 20×2 mg	Krka d.d.
6.	A08AB01 171	orlistat	<b>Xenical</b>	caps. 42×120 mg	CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
7.	A12AA04 131	kalcij-karbonat	<b>Kalcijev karbonat</b>	tbl. 50×1 g	Krka d.d.
8.	B01AA03 162	varfarin	<b>Martefarin</b>	tbl. 100×3 mg	Orion
9.	B03AA02 141	željezo II - fumarat	<b>Heferol</b>	caps. 30×350 mg	Alkaloid
10.	C01AA08 101	metildigoksin	<b>Lanitop</b>	tbl. 50×0,1 mg	Pliva Hrvatska d.o.o.
11.	D10BA01 161	izotretinoin	<b>Roaccutane</b>	caps. 30×10 mg	Roche
12.	G02CB01 121	bromokriptin	<b>Bromergon</b>	tbl. 30×2,5 mg	Sandoz-Lek

13.	G03AB08 161	estradiol + dienogest	<b>Qlaira</b>	tbl. film obl. 1×28	Bayer AG
14.	G03XB02 161	ulipristal acetat	<b>Esmya</b>	tbl. 28×5 mg	Cenexi, Gedeon Richter Plc.
15.	G03XC01 161	raloksifen	<b>Evista</b>	tbl. 28×60 mg	Lilly S.A.
16.	H03BA02 142	propiltiouracil	<b>Propiltiouracil Alkaloid</b>	tbl. 60×50 mg	Alkaloid
17.	H03BB02 111	tiamazol	<b>Athyrazol</b>	tbl. 30×10 mg	JGL d.d.
18.	J01CF05 171	flukloksacilin	<b>Flukloksacilin Altamedics</b>	caps. tvrda 20×500 mg	Athlone Laboratories Limited, Co. Roscommon
19.	J01XE01 111	nitrofurantoin	<b>Ninur</b>	caps. 30×50 mg	Belupo
20.	J04AK01 131	pirazinamid	<b>Pyrazinamid</b>	tbl. 100×500 mg	Krka d.d.
21.	L01AA01 161	ciklofosfamid	<b>Endoxan</b>	tbl. obl. 50×50 mg	Baxter Oncology GmbH
22.	L01XX11 101	estramustin	<b>Estracyt</b>	caps. 40×140 mg	Pliva Hrvatska d.o.o.
23.	L02BA01 161	tamoksifen	<b>Nolvadex</b>	tbl. 30×10 mg	AstraZeneca
24.	N02BB02 103	metamizol	<b>Analgin</b>	tbl. 10×500 mg	Pliva Hrvatska d.o.o.
25.	N02BE01 312	paracetamol	<b>Paracetamol JGL</b>	sirup 1×150 ml (120 mg/5 ml)	JGL d.d.
26.	N04BB04 161	amantadin	<b>PK-Merz</b>	tbl. film obl. 30×100 mg	Merz
27.	N05AN01 115	litij-karbonat	<b>Litijev karbonat Jadran</b>	tbl. 100×300 mg	JGL d.d.
28.	N06AG02 161	moklobemid	<b>Aurorix</b>	tbl. 30×150 mg	Meda Pharma GmbH, Cenexi SAS
29.	N06BA07 161	modafinil	<b>Vigifinil</b>	tbl. 30×100 mg	Chanelle Medical
30.	N07XX06 161	tetrabenazin	<b>Tetmodis</b>	tbl. 112×25 mg	Trommsdorff GmbH & Co KG Arzneimittel
31.	P01BA02 161	hidroksklorokin	<b>Hyplaquin</b>	tbl. film obl. 30×200 mg	PharmaS d.o.o.
32.	R03DX07 161	roflumilast	<b>Daxas</b>	tbl. film obl. 30×500 mcg	Takeda
33.	R06AB03 271	dimetinden	<b>Fenistil 0,1%</b>	kapi za oral. primj. 1×20 ml (1mg/ml)	Novartis Consumer Health
34.	S01EC01 162	acetazolamid	<b>Diamox</b>	tbl. 30×250 mg	Customs Pharmaceuticals Limited, Millmount Healthcare Ltd.

Ostali su lijekovi koji sami po sebi nemaju zamjenu od kojih je najmanje jedna od drugog proizvođača u svakoj odobrenoj dozi, a sadrže djelatne tvari koje nemaju zamjenu u drugoj



ATK podskupini, imaju odobrene druge lijekove za oralnu primjenu istog sastava, ali se ti lijekovi razlikuju od željenog lijeka ili u dozi i/ili u farmaceutskom obliku i/ili ga proizvodi isključivo isti proizvođač, što u slučaju nestašice povećava vjerojatnost nedostupnosti alternative. Takvih lijekova je detektirano 91.

Broj lijekova koji nemaju generičku zamjenu u istoj dozi, a ujedno nemaju ni terapijsku alternativu u drugoj ATK podskupini, kao i broj jedinstvenih lijekova što se tiče doze i proizvođača razvrstanih po ATK skupinama prikazani su u Tablici 8.

**Tablica 8.** Broj potencijalno problematičnih lijekova u slučaju prekida opskrbe tržišta razvrstani po ATK skupinama

<b>ATK skupina</b>	<b>Broj lijekova koji nemaju generičku zamjenu u istoj dozi, a ujedno nemaju ni terapijsku alternativu u drugoj ATK podskupini</b>	<b>Broj jedinstvenih lijekova što se tiče doze i proizvođača razvrstanih po ATK skupinama</b>
<b>A</b>	23	7
<b>B</b>	4	2
<b>C</b>	15	1
<b>D</b>	3	1
<b>G</b>	7	4
<b>H</b>	13	2
<b>J</b>	18	3
<b>L</b>	5	4
<b>M</b>	0	0
<b>N</b>	21	6
<b>P</b>	2	1
<b>R</b>	9	2
<b>S</b>	1	1

V	4	0
<b>ukupno</b>	125	34

Pregledom znanstvene literature i uvidom u službenu dokumentaciju lijekova koji su prethodnom analizom po nekom od postavljenih i provedenih načela detektirani kao lijekovi koji bi mogli rezultirati terapijskim nedoumicama ili problemima u slučaju nestašice, izdvojene su neke implikacije nestašica navedene u Tablici 9.

**Tablica 9.** Primjeri implikacija nestašica oralnih farmaceutskih oblika lijekova

Implikacije nestašica oralnih farmaceutskih oblika lijekova	Primjeri	
Implikacije nestašice određenog lijeka povezane s povlačenjem s tržišta zbog sumnje u neispravnost lijeka na lijekove iste anatomske-terapijske podskupine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nestašica ranitidina rezultirala je povećanom potražnjom za famotidinom (48,49,50,51)</li> <li>• nestašica valsartana rezultirala je povećanom potražnjom i trajnom zamjenom ostalim sartanima (52,53,54,55,56,57,58)</li> </ul>	
Ublažavanje posljedica nestašica lijekova državnom intervencijom i donošenjem protokola o postupanju farmaceuta u slučaju nestašice određenog lijeka	<ul style="list-style-type: none"> <li>• protokol australske TGA o postupanju farmaceuta bez prethodne konzultacije s liječnikom zbog ozbiljne nestašice metformin MR tableta (59)</li> </ul>	
Zamjena nedostupnog lijeka odobrenim generičkim lijekom koji nije uvršten na Liste lijekova	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ondanzetron (60,61,62)</li> <li>• loperamid (63,64,65)</li> </ul>	
Manipulacija dostupnim lijekovima koja je po službenoj dokumentaciji:	➤ dozvoljena	<ul style="list-style-type: none"> <li>• metildigoksin (66)</li> <li>• nitrofurantoin (67,68,69,70)</li> <li>• esomeprazol (71,72)</li> <li>• probavni enzimi pankreatina (73)</li> </ul>
	➤ zabranjena	<ul style="list-style-type: none"> <li>• urapidil (74)</li> </ul>
	➤ dozvoljena ovisno o farmaceutskom obliku	<ul style="list-style-type: none"> <li>• spironolakton (Aldactone 50 mg, obložene tablete i Aldactone 100 mg, tvrde želatinske kapsule) (75,76)</li> </ul>
Zamjena IR oblika MR oblikom	<ul style="list-style-type: none"> <li>• takrolimus (77,78,79,80,81,82,83,84)</li> <li>• morfinsulfat (85,86,87)</li> <li>• tapendatol (88,89,90,91)</li> </ul>	
Zamjena nedostupnog lijeka farmaceutskom alternativom	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mesalazin (Salofalk tablete i granule) (92,93,94)</li> <li>• diklofenak (95,96)</li> </ul>	

## 5. RASPRAVA

Lijekovi (kemijske ili biološke molekule) sprječavaju, modificiraju ili liječe određenu bolest. Cilj razvoja inovativnih oblika lijekova je poboljšati profil rizika i koristi i promijeniti put primjene. Oralni način primjene superiorniji je od ostalih zbog svoje praktičnosti i sigurnosti. Crijevni epitel optimalna je platforma za apsorpciju lijekova. Prednosti oralnog načina primjene lijeka kao što su bezbolnost pri primjeni, suradljivost pacijenta i niža cijena skrbi za pacijenta, čine oralne oblike idealnim pogotovo za liječenje kroničnih bolesti (97).

Biološki lijekovi nisu predmet ovog istraživanja zato što standardni generički pristup koji je primjenjiv za kemijske lijekove (demonstracija bioekvivalencije s referentnim lijekom odgovarajućim studijama bioraspoloživosti) u načelu nije dovoljan da se pokaže sličnost biološki/biotehnoški dobivenih lijekova zbog njihove složenosti te oni podliježu posebnim ispitivanjima usporedivosti kojima se utvrđuje da su dva takva lijeka biosimilari (98).

Pregledom objavljenih radova iz područja interesa nisu pronađeni podaci o nestašicama koji obuhvaćaju kompletan portfolio svih peroralnih lijekova koji se izdaju u javnim ljekarnama na račun zdravstvenog sustava neke države. Dok je većina radova koji obrađuju uvijek aktualnu problematiku nestašica lijekova okrenuta financijskim, logističkim i etičkim izazovima, ovaj rad razmatra farmaceutske izazove s kojima se suočava ljekarnik u javnoj ljekarni kada jednostavno nije u mogućnosti nabaviti i izdati propisani lijek.

Istraživanje koje je provela Ljekarnička grupacija pri EU (engl. *Pharmaceutical Group of European Union*, PGEU) u 22 države članice među kojima je i RH, a s ciljem prikupljanja informacija o utjecaju nestašica lijekova diljem Europe iz perspektive javnih ljekarnika, pokazalo je da se sve države članice suočavaju s problemom nestašica i da su sve skupine lijekova pogođene nestašicama u javnim ljekarnama. Kratkotrajne nestašice kardiovaskularnih lijekova prijavilo je 85% zemalja, a nestašice lijekova za živčani sustav njih 78%. Sve zemlje

navode negativne posljedice nestašica lijekova na bolesnike, zabrinutost i smanjeno povjerenje bolesnika, prekid liječenja, plaćanje nadoplate zbog zamjene sa skupljom alternativom i suboptimalno liječenje. Postoje velike razlike u pogledu zakonskih rješenja koja javni ljekarnici mogu ponuditi u slučaju nestašice. U većini europskih zemalja dozvoljena je generička supstitucija kao najčešći način ublažavanja nestašice, zatim nabava lijeka iz alternativnih ovlaštenih izvora što uključuje i druge ljekarne te uvoz lijeka iz drugih zemalja članica. Ostali načini ublažavanja su priprema lijeka u ljekarni, zamjena lijeka istim lijekom u drugoj dozi i na kraju terapijska supstitucija. Neke zemlje, npr. Austrija, zabranjuju generičku supstituciju. U Španjolskoj je razvijena platforma koja javnim ljekarnicima omogućuje kontakt s kolegama iz regije u svrhu nabave lijeka zbog hitnosti i/ili nedostupnosti čime se izbjegavaju prekidi liječenja s posljedičnim zdravstvenim rizicima i financijskim troškovima. Regije imaju implementiran sustav za uvoz i praćenje lijekova uvezenih iz europskih zemalja koji se izdaju u slučaju nestašice na nacionalnom tržištu. Tijekom pandemije COVID-a 19 u otežanim okolnostima opskrbe lijekovima, farmaceuti su dobili više mogućnosti za odstupanje od striktnog izdavanja propisanog lijeka u smislu izdavanja različite veličine pakiranja, različitog broja pakiranja ili različite jačine u slučaju da je propisani lijek nedostupan. Uz dopis liječniku koji je propisao lijek, neke zemlje su dozvoljavale izdavanje farmakološki i terapijski usporedivog lijeka kako bi se smanjio odlazak liječniku i u ljekarnu (99).

Rezultati studije bazirane na podacima o nestašicama prikupljenim od izraelskog ministarstva zdravstva od 2013. – 2015. godine distribucijom lijekova pogođenih nestašicom po ATK skupinama demonstriraju opseg problema nestašica i utjecaj na različite aspekte medicinske skrbi. Pokazano je da su nestašicama najviše pogođeni kardiovaskularni lijekovi (15%), antiinfektivni lijekovi za sustavnu primjenu (16%) i lijekovi koji djeluju na živčani sustav (21%). Studija obuhvaća sve oblike lijekova i pokazuje da 31% lijekova za koje je prijavljena nestašica nema odgovarajuću alternativu (100).

Kriteriji uključivanja u ovu analizu (lijekovi s Osnovne i Dopunske liste HZZO-a koji se izdaju u javnim ljekarnama, s peroralnim načinom primjene, izuzev onih lijekova koji su na liste uvršteni isključivo pod nezaštićenim nazivom te bioloških lijekova) izdvajaju 2225 lijekova. Razvrstavanjem tih lijekova po 14 ATK skupina uočljivo je da preko 70% analiziranih lijekova pripada trima skupinama: skupini N (lijekovi koji djeluju na živčani sustav), C (lijekovi koji djeluju na kardiovaskularni sustav) i A (lijekovi koji djeluju na probavni sustav i metabolizam), dok su ostale skupine zastupljene znatno manjim brojem lijekova. To pokazuje intenciju farmaceutske industrije da zadovolji složene terapijske potrebe koje zahtijeva liječenje određenih anatomskih sustava.

Tako veliki uzorak lijekova analiziran je s raznih aspekata koje impliciraju nestašice određenog lijeka na tržištu. Prvi od njih je baziran isključivo na dozi lijeka. Podatak o tome postoji li za neki lijek drugi peroralni lijek u istoj dozi bez obzira radi li se o istom ili različitom obliku doziranja kao i je li taj eventualni drugi lijek od istog ili različitog proizvođača zapravo ne isključuje potencijalni problem uzrokovan nestašicom lijeka. Takva analiza ne uzima u obzir oblik lijeka koji je presudan za oslobađanje djelatne tvari što dalje ima reperkusije na bioraspoloživost lijeka, a samim time ne podrazumijeva bioekvivalenciju koja je presudna pri zamjeni jednog lijeka drugim. Rezultati ovakve preliminarne analize pokazuju da skupina s više oralnih lijekova očekivano ima i više onih koji nemaju zamjenu u istoj dozi. Međutim kada se pogledaju relativni omjeri lijekova bez zamjene u istoj dozi u odnosu na lijekove u određenoj skupini, može se zaključiti da skupine lijekova koje su zastupljene manjim brojem lijekova u analizi imaju veći deficit lijekova bez zamjene te su potencijalno teže pogođene eventualnom nestašicom nekog lijeka određene doze.

Od brojnijih skupina izdvaja se skupina A koja ima i relativno velik broj lijekova bez zamjene u istoj dozi. Najveći broj takvih lijekova spada u oralne antidijabetike što ukazuje na oplemenjivanje te skupine novim lijekovima koje zasad proizvode isključivo originatori.

Daljnja analiza podrazumijeva analizu lijekova koji nemaju zamjenu u istoj dozi i razlučivanje na one koji imaju odnosno nemaju zamjenu u nekoj drugoj dozi. Svrha takvog razmatranja je izdvojiti lijekove koji su jedinstveni na listama lijekova i za koje ne postoji ni teoretska zamjena u slučaju nestašice. Međutim, lijekovi koji imaju zamjenu u nekoj drugoj dozi mogu u slučaju nestašice samo u nekim slučajevima biti zamijenjeni lijekom druge jačine. Ukoliko je lijek veće jačine nedostupan, može biti opravdana primjena lijeka manje jačine u ekvivalentnoj dozi ukoliko je takva primjena potkrijepljena kliničkim farmakokinetičkim dokazima u fazi razvoja formulacije. Međutim, ukoliko je u nestašici lijek manje jačine, manipulacija jačim lijekom u smislu lomljenja ili drobljenja čvrstog oblika ili otvaranje kapsula u svrhu pripremanja ekvivalentne doze često je ograničene primjenjivosti i također mora biti potkrijepljena dokazima i opisana u službenoj dokumentaciji o lijeku. Ovaj segment analize također je pokazao da u skupini C ima vrlo malo lijekova koji nemaju generičku zamjenu i da stoga eventualna nestašica ne bi trebala predstavljati terapijski problem.

Sljedeća faza istraživanja izdvaja lijekove koji mogu imati zamjenu u istoj dozi djelatne tvari, ali ta djelatna tvar nije inkorporirana u istom farmaceutskom obliku lijeka. Nestašica nekog lijeka na tržištu često rezultira propisivanjem i/ili izdavanjem drugog lijeka koji se ne može smatrati generičkom zamjenom što može implicirati medikacijske pogreške. Ograničenje u ovom radu je što su sve razdiobe bazirane isključivo na podacima iz Lista lijekova gdje oblik lijeka nije uvijek jednoznačno opisan u koloni u kojoj je naveden oblik, jačina i pakiranje lijeka što može dovesti do zablude o nepodudaranju oblika i izdvajanje lijeka u one koji nemaju zamjenu u istom obliku iako je zapravo imaju, ali i obrnuto, neizdvajanje lijeka u one koji nemaju zamjenu u istom obliku iako je nemaju, što i samog propisivača može dovesti do nedoumice i pogrešnog propisivanja terapije. To ukazuje na potrebu jasnog, preciznog, nedvosmislenog i uniformnog navođenja farmaceutskog oblika u Listama lijekova. Jedan od primjera za taj slučaj je simvastatin koji se u svim lijekovima nalazi u obliku filmom obloženih

tableta, dok je na listama jedan lijek (Lipex) opisan kao tablete, a svi ostali kao filmom obložene tablete. Drugi primjer lijekova istog načina oslobađanja s različitim oznakom u Listama naveden je u Tablici 10.

**Tablica 10.** Primjer lijekova istog oblika oslobađanja različito navedenih u Listama lijekova

Zaštićeno ime lijeka	Oblik, jačina i pakiranje lijeka
Voltaren retard	tbl. 20×100 mg
Diklofenak retard	tbl. retard 20×100 mg
Naklofen SR	tbl. s prod. oslob. 20×100 mg

Tbl. – tablete; tbl. retard – tablete retard; tbl. s prod. oslob. – tablete s produljenim oslobađanjem.

Da doza nije jedini parametar o kojemu je potrebno promišljati pri zamjeni lijeka u slučaju nestašice je lijek fenofibrat. Naime, tehnološkim postupcima mikronizacije povećava se bioraspoloživost fenofibrata i stoga je potrebna manja doza fenofibrata u filmom obloženim tabletama koje sadrže mikronizirani fenofibrat od one u kapsulama.

Dok se različiti oblici trenutnog oslobađanja djelatnih tvari mogu smatrati adekvatnom zamjenom, to definitivno ne vrijedi za oblike trenutnog i modificiranog oslobađanja i stoga su takvi lijekovi koji nemaju zamjenu u istoj dozi i s istim načinom oslobađanja posebno izdvojeni. Iako na tržištu nema puno takvih primjera, uglavnom se radi o lijekovima iz skupine N u kojoj zamjena određene doze MR oblika istom dozom IR oblika može imati ozbiljne posljedice.

Analiza lijekova koji se nalaze na listama lijekova HZZO-a po tome imaju li zamjenu samo od istog proizvođača iz aspekta nestašice ima smisla obzirom da isti proizvođač najčešće crpi sirovine za izradu lijekova iz istog izvora i ukoliko ne može proizvoditi određeni lijek vrlo je vjerojatno da ne može ni drugi istog sastava. Neke lijekove pojedini proizvođači proizvode u različitim jačinama i veličinama pakiranja koja odgovaraju na pojedine terapijske potrebe, a takvi lijekovi su proizvedeni istim tehnološkim procesom. Povlačenja lijeka iz prometa često su povezana s nestašicom svih inačica nekog lijeka istog proizvođača što može implicirati



terapijski problem. Istodobno mogu biti zahvaćeni i svi proizvođači generičkog lijeka koji se snabdijevaju iz istog izvora sirovina no, budući da o tome nema podataka, takva analiza nije predmet ovog rada. Isti proizvođač može proizvoditi lijek u istoj dozi u različitom obliku trenutnog oslobađanja (tablete i raspadljive tablete za usta). Ukoliko dođe do nestašice jednog oblika, zamjenski oblik u istoj dozi terapijski je prihvatljiv jedino ako ne postoje individualna ograničenja primjene kod određenog pacijenta (nemogućnost gutanja, nesuradljivost). Međutim, lijekovi istog naziva i u istoj dozi, ali različitog načina oslobađanja nikako ne smiju biti zamijenjeni bez prethodne konverzije doze, a upravo takve omaške često su događaju u praksi.

Treća razina analize odnosila se na broj djelatnih tvari kao i kombinacija djelatnih tvari u lijeku po skupinama. Raznolikošću djelatnih tvari također dominira skupina N, zatim slijedi skupina C i potom skupina A. Međutim, skupina C ima definitivno najviše kombinacija djelatnih kao i fiksno kombiniranih peroralnih lijekova. Najviše je fiksnih kombinacija ACE-inhibitora i antagonista angiotenzina II s diureticima, ali i kombinacija s beta blokatorima.

Sljedeća faza analize dotiče se nestašica fiksnih kombinacija. Lijekovi koji su od samog početka razvijani s kombinacijom djelatnih tvari koje jedna bez druge nemaju terapijsku svrhu (npr. oralni kontraceptivi) u slučaju nestašice ne zamjenjuju se monokomponentnim lijekovima. Lijekovi koji se dizajniraju kao fiksne kombinacije trebaju imati i farmakološko i medicinsko obrazloženje kombiniranja djelatnih tvari za određenu indikaciju, što u obzir uzima i učestalost i raspored doziranja svake djelatne tvari. Pojednostavljanje terapije predstavlja veliku prednost liječenja fiksnim kombinacijama, a očituje se u optimiziranju terapije, smanjenju broja primljenih doza, boljem pridržavanju terapije u slučajevima kada je indicirana uporaba više djelatnih tvari. Kombinirana uporaba više djelatnih tvari treba poboljšati omjer koristi i rizika, povećati učinkovitost i/ili poboljšati sigurnost u usporedbi s uporabom bilo koje od pojedinačnih djelatnih tvari. Fiksne kombinacije koriste se kao supstitucijska terapija u

bolesnika s odgovarajućom kontrolom liječenja s dva ili više monokomponentna lijeka, ali i kao početna terapija kada su indicirane sve komponente lijeka. Da bi sve to bilo moguće kombinirani lijekovi moraju demonstrirati farmakokinetičko ponašanje monokomponentnih lijekova, odnosno mora im biti utvrđena bioekvivalencija (101). Najbrojnija C skupina sadrži i najviše kombinacija djelatnih tvari kao i iznimno puno lijekova s tim kombinacijama. Većina njih zamjenjiva je i drugim fiksnim kombinacijama u istim dozama od drugih proizvođača, ali i s više monokomponentnih lijekova koji sadrže djelatne tvari iz fiksnih kombinacija. Hidroklorotiazid je jedna od komponenti velikog broja fiksnih kombinacija u skupini C. Na hrvatskom tržištu nije odobren lijek koji sadrži samo tu djelatnu tvar pa se nestašice lijekova koji je sadrže ne mogu prebroditi monokomponentnim lijekovima.

Posljednji korak analize sagledava problem nestašice nekog lijeka zbog koje je potrebno nastaviti terapiju alternativnim lijekom iz iste kemijsko-terapijske ATK podskupine. U tu svrhu izdvajaju se one djelatne tvari koje nemaju takvu terapijsku alternativu. Problem nije jednakog opsega za sve lijekove koji sadrže izdvojene djelatne tvari jer su neke zastupljene iznimno velikom paletom različitih lijekova od različitih proizvođača (npr. metformin) dok neke sadrži samo jedan lijek u jednoj dozi i nestašica takvog lijeka uzrokuje promjenu koncepta liječenja (npr. varfarin). Po tom načelu odbačene su one tvari koje imaju generičku paralelu u istoj dozi za svaku odobrenu dozu. Zbog već opisanog problema nestašice svih veličina pakiranja određenog lijeka istog proizvođača, takvi lijekovi za koje ne postoji generička zamjena od drugog proizvođača, a ni alternativa u drugoj ATK podskupini potencijalno također mogu biti problematični u slučaju nestašice. Slijedom navedenog, analiza je rezultirala izdvajanjem lijekova koji sami po sebi nemaju zamjenu od drugog proizvođača u svakoj odobrenoj dozi, a sadrže djelatne tvari koje nemaju zamjenu u drugoj ATK podskupini, postoje odobreni drugi lijekovi za oralnu primjenu istog sastava, ali se ti lijekovi razlikuju od željenog lijeka u dozi i/ili u farmaceutskom obliku i/ili ga proizvodi isključivo isti proizvođač te oni lijekovi koji su

odobreni samo u jedinstvenoj dozi i od jedinstvenog proizvođača koji nemaju paralelu, a ni alternativu u drugoj ATK podskupini. Dakle, lijekovi odobreni u jedinstvenoj dozi i od jedinstvenog proizvođača koji nemaju paralelu, a ni alternativu u drugoj ATK podskupini zapravo su oni koji mogu imati najviše terapijskih posljedica u slučaju nestašice. Skupine A i N sadrže najveći broj takvih lijekova.

U daljnjoj raspravi opisane su neke implikacije poremećaja opskrbe tržišta oralnim oblicima lijekova s konkretnim primjerima iz prakse izdvojenim nakon pregleda relevantne literature koji su navedeni u Tablici 9.

***Implikacije nestašice određenog lijeka povezane s povlačenjem s tržišta zbog sumnje u neispravnost lijeka na lijekove iste anatomsko-terapijske podskupine***

Antagonist H<sub>2</sub> receptora ranitidin donedavno je bio jedan je od najčešće korištenih lijekova za liječenje gastroezofagealne refluksne bolesti (GERB) i peptičkog ulkusa. Poznato je da amini mogu stvarati N-nitrozamine kada su izloženi nitritima pri pH relevantnom za želudac te je dokazano *in vitro* stvaranje N-nitrozodimetilamina (NDMA), snažnog kancerogena, nitriranjem ranitidina, lijeka na bazi amina, što je sugeriralo potrebu za procjenom rizika koji se mogu pripisati NDMA povezanim s kroničnom konzumacijom ranitidina i za identificiranjem alternativnih tretmana koji smanjuju izloženost N-nitrozaminima (48).

Temeljem sumnje u neispravnost u kakvoći djelatne tvari ranitidin koja se odnosi na prisutnost NDMA, EMA je na zahtjev Europske komisije započela ocjenu lijekova koji sadrže djelatnu tvar ranitin (49) te je stoga HALMED krajem 2019. godine obavijestio o očekivanoj nestašici lijekova koja je nastupila zbog povlačenja svih predmetnih lijekova koji sadrže ranitidin s tržišta u RH (50).

Međutim, odobren je i dostupan na tržištu lijek iz iste terapijske podskupine koja se odnosi na

lijekove za liječenje peptičkog ulkusa i GERB-a. Riječ je o lijeku famotidin iz podskupine antagonista H<sub>2</sub> receptora (kao i ranitidin) za kojim je naglo porasla potražnja te o lijekovima iz podskupine inhibitora protonske pumpe (IPP): pantoprazol, esomeprazol, rabeprazol, lanzoprazol i omeprazol (46,47).

Zasad nije dokazano da je ranitidin povezan s povećanim rizikom od karcinoma u odnosu na famotidin (51).

Nositelji odobrenja za stavljanje u promet lijekova s djelatnom tvari valsartan proizvođača Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co. Ltd., u suradnji s HALMED-om su u lipnju 2018. godine pokrenuli postupak privremene obustave distribucije i primjene navedenih lijekova s tržišta RH do završetka istrage (52), a zatim je EMA s nacionalnim tijelima zaduženim za lijekove donijela odluku o povlačenju lijekova koji sadrže djelatnu tvar tog proizvođača s tržišta (53). Uslijedila su povlačenja lijekova i drugih proizvođača valsartana (54).

Slijedom otkrivanja prisutnosti vrlo niskih razina N-nitrozodietilamina (NDEA) u djelatnoj tvari losartan proizvođača Hetero Labs u Indiji, otkrivene od strane njemačkog regulatornog tijela, CHMP je proširio ocjenu neispravnosti u kakvoći lijekova koji sadrže valsartan i na četiri druga lijeka iz skupine sartana: kandesartan, ibesartan, losartan i olmesartan (55).

Navedeni sartani imaju specifičnu strukturu tetrazolskog prstena te njihova sinteza može potencijalno dovesti do stvaranja nitrozaminskih onečišćenja. Drugi lijekove iz ove skupine, kao što su azilsartan, eprosartan i telmisartan, nemaju prsten te nisu bilo uključeni u ovu ocjenu. Onečišćenja nitrozaminom u najvećem broju lijekova iz skupine sartana nisu pronađena ili su prisutna u iznimno malim količinama. Stoga je CHMP pri EMA-i uskladio preporuku o ograničenju prisutnosti nitrozaminskih onečišćenja u lijekovima iz skupine sartana s preporukom za ostale skupine lijekova te je na temelju toga Europska komisija u travnju 2019. godine izdala zakonski obvezujuće odluke za sve države članice Europske unije po kojima su

nositelji odobrenja obvezni osigurati odgovarajuću strategiju provjere kako bi onemogućili ili u najvećoj mogućoj mjeri ograničili prisutnost nitrozaminskih onečišćenja u lijekovima te, gdje je potrebno, unaprijedili proizvodne procese. Temeljna izmjena odnosi se na ograničenje nitrozaminskih onečišćenja u sartanima koje se prethodno odnosilo na djelatne tvari, dok se sada primjenjuje na gotovi lijek (primjerice tablete). Predmetna ograničenja, koja su utemeljena na međunarodno dogovorenim standardima (ICH M7(R1)), osiguravaju da je povećani rizik od nastanka karcinoma zbog mogućeg prisustva nitrozamina u lijekovima iz skupine sartana niži od 1 na 100000 osoba koje koriste ove lijekove u cjeloživotnoj terapiji (56).

Studijom koja je istraživala utjecaj velikog povlačenja i nestašice valsartana, blokatora angiotenzinskih receptora (ARB) u srpnju 2018. u Kanadi procjenjivana je promjena primjene valsartana u usporedbi s drugim ARB-ovima, lijekovima iz skupine ACE inhibitora te drugih antihipertenzivnih lijekova na temelju propisanih recepata u razdoblju od siječnja 2015. do prosinca 2019. godine. Pokazano je da se nakon opoziva količina recepata za lijekove koji sadrže valsartan smanjila za 48%, dok je propisano 29% više ostalih sartana (57).

Nedostupnost valsartana nije rezultirala značajnom kaskadnom promjenom propisivanja određenih skupina antihipertenziva. Uočena je klinička preferencija zamjene valsartana drugim ARB-om u odnosu na ACE inhibitore, vjerojatno zato što se ARB-ovi obično i koriste kod pacijenata koji ne podnose ACE inhibitore. Također je zamijećeno da je oko 50% recepata za valsartan ostalo trajno zamijenjeno drugim lijekom, a zbog povećane potražnje drugih lijekova uslijedile su nestašice i drugih lijekova (57).

Ovaj rad pokazuje potencijalne kliničke posljedice povlačenja lijeka s tržišta. Zbog opoziva, mnogi pacijenti koji koriste valsartan u trajnoj terapiji bili su prisiljeni prijeći na drugi lijek, a promjena farmakoterapije može imati ozbiljne negativne kliničke posljedice, uključujući nuspojave lijeka, medikacijske pogreške, povećane hospitalizacije pa i smrt. Nadalje, u

ovakvim situacijama moguće je da nekim pacijentima nije uveden alternativni antihipertenziv nakon opoziva valsartana. Mogući razlozi mogu uključivati strah pacijenta od negativnih posljedica opozvanog lijeka zbog saznanja da sadrži kancerogenu tvar ili jednostavno nemogućnost pristupa liječniku koji donosi odluku o promjeni terapije (57).

Iskustvo u liječenju određenim lijekom kao i dostupnost odobrenih lijekova na određenom tržištu određuje smjer zamjene nedostupnog lijeka. Tako je u Njemačkoj najpropisivaniji ARB kandesartan dok je losartan na drugom mjestu, a u SAD-u je tradicionalno najpropisivaniji losartan što je i rezultiralo prelaskom na terapiju tim preferiranim lijekovima nakon povlačenja valsartana. Promjena s valsartana na kandesartan ima prednost u jednostavnoj procjeni ekvivalentne doze kandesartana (8-32 mg dnevno) što je otprilike desetina doze valsartana (58).

***Ublažavanje posljedica nestašica lijekova državnom intervencijom i donošenjem protokola o postupanju farmaceuta u slučaju nestašice određenog lijeka***

Australska regulatorna tijela nadležna za lijekove omogućuju javnim ljekarnicima zamjenu određenih lijekova bez prethodnog odobrenja liječnika koji ih je propisao u situacijama kada propisani lijek u trenutku izdavanja nije dostupan. Time se ublažava pritisak na liječnike i omogućuje pacijentima da dobiju terapiju bez odgađanja. Farmaceutu se omogućuje izdavanje različite jačine propisanog lijeka (npr. dvije tablete od 20 mg umjesto tablete od 40 mg koje su u nestašici) ili drugi oblik istog lijeka (npr. kapsule umjesto tableta). Također je omogućena zamjena lijeka s lijekom drugog oblika s obzirom na način oslobađanja (npr. lijek produljenog oslobađanja umjesto lijeka trenutnog oslobađanja i obrnuto). Zamjena lijekom drugačijeg sastava djelatne tvari nije dopuštena (59).

Metformin, zlatni standard u liječenju šećerne bolesti, jedinstvena je molekula u svojoj farmakoterapijskoj skupini bigvanida. Zastupljena je od različitih proizvođača u svim terapijskim dozama i peroralnim oblicima i stoga privremena nestašica lijeka tog sastava ne

predstavlja terapijski problem.

Dokazano je da MR oblik metformina uzrokuje mnogo manje gastrointestinalnih nuspojava od IR oblika što povećava suradljivost pacijenta (102,103).

U Tablici 11. naveden je primjer protokola kojeg je australska TGA donijela kada je zemlju zahvatila ozbiljna nestašica metformin tableta modificiranog oslobađanja. Protokol obuhvaća precizne upute farmaceutima i mogućnosti izdavanja alternativnih lijekova bez prethodne konzultacije s propisivačem (59).

**Tablica 11.** Australski protokol o postupanju farmaceuta pri nestašici metformin tableta modificiranog oslobađanja (prilagođeno prema (59))

<b>OBAVIJEST O SUPSTITUCIJI ZBOG OZBILJNE NESTAŠICE</b>			
Vrijeme primjene		1.8.2020. – 31.12.2020.	
<b>Lijekovi na koje se obavijest odnosi</b>			
Naziv lijeka koji je u nestašici (uključujući jačinu i oblik)		Metformin tablete modificiranog oslobađanja (produljenog oslobađanja, XR), 500 mg	
Način izdavanja		Samo na recept	
<b>Pojedinosti o lijekovima koji se izdaju supstitucijom zbog nestašice</b>			
Naziv lijeka (uključujući jačinu i oblik) koji se izdaje umjesto lijeka koji je u nestašici		Metformin trenutnog oslobađanja, tablete 500 mg ili Metformin modificiranog oslobađanja, tablete 1000 mg	
Isti oblik, ali različita jačina?		Vidi tablicu zamjene doze u nastavku	
Ista djelatna tvar, ali različita sol		Ne	
Različiti oblik?		Vidi tablicu zamjene doze u nastavku	
<b>TABLICA ZAMJENE DOZE</b>			
Doza originalnog lijeka – metformin modificiranog oslobađanja 500 mg	1500 mg dnevno	1000 mg dnevno	500 mg dnevno
Lijek koji se izdaje kao zamjena	Metformin modificiranog oslobađanja 1000 mg + metformin trenutnog oslobađanja 500 mg u odvojenim dozama	Metformin modificiranog oslobađanja 1000 mg	Metformin trenutnog oslobađanja 500 mg dnevno
Ograničenja obzirom na oblik (npr. intervali doziranja)	Kod zamjene MR oblikom, tablete se trebaju uzimati u vrijeme kada pacijent uobičajenu uzima svoj MR lijek. Kod zamjene kombinacijom MR i IR oblika, vrijeme uzimanja MR oblika mora ostati nepromijenjeno, a IR se uzima u vrijeme odvojeno		

	od MR-a.
Bilo kakva ograničenja zamjene	Pacijenti koji su intolerantni na IR oblik moraju se uputiti liječniku ako zamjena uključuje IR oblik metformina.

Uvjeti zamjene:

- Ukupna količina lijeka izdanog prema ovom protokolu mora biti ekvivalentna broju dana za koje je propisan originalni lijek.
- Pacijent/skrbnik mora imati valjani recept za lijek koji se zamjenjuje.
- Pacijent/skrbnik mora dati pristanak za uzimanje zamjenskog lijeka ili lijekova.
- Farmaceut može, prema svojoj stručnoj prosudbi utvrditi da uzimanje alternativnih lijekova nije prikladno za pacijenta, npr. zbog poznate prethodne preosjetljivosti ili teške nuspojave na pomoćne tvari ili poznate intolerancije na IR oblike metformina.

### ***Zamjena nedostupnog lijeka generičkim lijekom koji nije uvršten na Liste lijekova***

Ondanzetron je jedini lijek iz podskupine antagonista serotonina (5HT<sub>3</sub>) iz skupine antiemetika i pripravaka za suzbijanje mučnine. Lijek je u dugotrajnoj nestašici o čemu je nositelj obavijestio HALMED navodeći poteškoće u proizvodnji uzrokom nestašice (61). Osim lijeka Ondantor koji je jedini lijek tog sastava koji je uvršten na Listu lijekova HZZO-a, u RH dostupan je i Zofran, lijek koji se izdaje na recept s istom djelatnom tvari koji nije uvršten na Listu (60,62).

Loperamid, lijek iz farmakoterapijske skupine antidijaroika i pripravaka s antiinflamatornim i antiinfektivnim djelovanjem, podskupine antipropulziva, koji se na Listi lijekova nalazi pod zaštićenim nazivom Seldiar, također nema zamjenu u istoj farmakoterapijskoj podskupini na Listi lijekova, ali danas se lijekovi istog sastava nalaze na hrvatskom tržištu u bezreceptnom režimu izdavanja, tako da njegova nestašica ne bi trebala predstavljati terapijski problem (63,64,65).

### ***Manipulacija dostupnim lijekovima***

U slučaju nestašica posebno su ugroženi lijekovi koji na tržištu nemaju nikakvu terapijsku zamjenu u istoj dozi. U tom slučaju često se poseže za manipulacijom lijekom u dozi koja je



dostupna na tržištu. Osim pri nestašici, takvi postupci provode se i za „*off-label*“ primjenu lijekova za pedijatrijsku populaciju (104), kao i pri primjeni lijekova u osoba koje imaju problem s gutanjem. Drobljenje tableta ili otvaranje kapsula za pacijenta može imati ozbiljne kliničke posljedice: promjene u apsorpciji lijeka mogu dovesti do predoziranja ili obrnuto, nedovoljnog doziranja i neučinkovitog liječenja. Kod lijekova produljenog oslobađanja, manipulacija lijekom može rezultirati narušavanjem postupnog oslobađanja djelatne tvari pa koncentracije apsorbiranog lijeka mogu doseći toksične granice. Kod želučanootpornih tableta, ovojnica odgovorna za tu otpornost drobljenjem se narušava i djelatna tvar se ne isporučuje na željenom mjestu u probavnom sustavu. Osim toga, oslobođena djelatna tvar može se razgraditi u dodiru sa svjetlom, vlagom ili s hranom u koju je umiješana radi olakšane primjene. Osoba koja drobi tablete ili otvara kapsule izložena je česticama lijeka koje mogu biti kancerogene, teratogene ili fetotoksične. U praksi postoji mnogo lijekova koji se nikada ne smiju drobiti ili otvarati i stoga je poznavanje utjecaja koje takvi postupci mogu imati na sigurnost i učinkovitost primjene od iznimne važnosti. Svaka preporuka o podjeli MR oblika treba biti potkrijepljena znanstvenim dokazima koji uključuju *in vitro* i/ili *in vivo* podatke o tome da takva manipulacija ne utječe na karakteristike modificiranog oslobađanja (44).

Tvrde kapsule su oblik koji je prikladan za pripravu podijeljenih prašaka, a ako se u tu svrhu koriste tablete, u obzir dolaze samo one trenutnog oslobađanja. Za pripravu tekućih peroralnih pripravaka iz čvrstih gotovih lijekova preporučuje se korištenje gotovih komercijalnih formulacija kojima se osigurava stabilnost takvog pripravka kroz određeni vremenski period uz pravilno skladištenje (105,106,107,108).

Primjer lijeka koji je izdvojen u ovoj analizi kao jedinstven u svojoj podskupini, bez ikakve generičke zamjene je metildigoksin koji spada u podskupinu srčanih glikozida, daljnju terapijsku podskupinu glikozida digitalisa. Lanitop, odobreni lijek u RH tog sastava, lijek je uže terapijske širine. Službena dokumentacija o lijeku egzaktno navodi da se tablete smiju

lomiti u svrhu prilagodbe doze. U pedijatrijskoj populaciji lijek se primjenjuje sukladno tjelesnoj težini u djece koja su sposobna gutati tablete, dok se za ostalu djecu lijek treba primijeniti u obliku otopine (66).

Lijek nitrofurantoin je na Listama lijekova odobren samo pod zaštićenim nazivom Ninur i to u obliku tvrdih kapsula u jednoj dozi od 50 mg. Nitrofurantoin se na tržištu pojavljuje u dvije kristalne forme, mikrokristaličnoj i nešto češće, makrokristaličnoj. Kinetička je razlika među njima u tome što se makrokristali sporije otapaju pa se lijek sporije apsorbira, rezultirajući manjom bioraspoloživošću u odnosu na primjenu nitrofurantoina u obliku mikrokristala, a i njihova bioraspoloživost nešto je manja nego kod mikrokristala nitrofurantoina. Razina nitrofurantoina u urinu, međutim, dovoljna je za puni učinak (67). Iz ljekarničke prakse je poznato da se iz Ninur kapsula često izrađuju podijeljeni prašci za pedijatrijsku populaciju. Na drugim tržištima lijek nitrofurantoin postoji i u obliku oralne suspenzije i u slučaju nestašice tog oblika predlaže se da se nestašica prebrodi izradom suspenzije iz praška nitrofurantoina koji se suspendira u tekućem vehikulumu za suspendiranje SyrSpend® SF PH4 (tekućem) koji predstavlja gotovo puferirano pomoćno sredstvo koje već sadrži i zaslađivače i okuse i konzervanse, a i kompatibilno je s djelatnim tvarima, ali i tubama za enteralnu ishranu (68,69,70).

Lijekovi koji sadrže esomeprazol, Nexium i Emanera, sadrže pelete s djelatnom tvari odgođenog oslobađanja koje su uklopljene u različit farmaceutski oblik, želučanootporne tablete i želučanootporne kapsule. Međutim, oba lijeka se mogu razmutiti u vodi ili popiti te primjenjivati pomoću želučane sonde (71,72).

Iz skupine digestiva, probavni enzimi pankreatina (lipaza+proteaza+amilaza) zastupljeni su jednim lijekom na tržištu, koji je dostupan u različitim dozama. Radi se o lijeku Kreon koji je indiciran u odraslih i djece za liječenje egzokrine insuficijencije pankreasa. Prestanak opskrbe tržišta navedenim lijekom predstavlja veliki problem jer ne postoji terapijska alternativa za taj

lijek. To je ujedno primjer lijeka kojemu je u SmPC-u detaljno opisan način primjene otvaranjem kapsula i primjena minimikrosfera kod male djece i osoba s otežanim gutanjem pri kojoj se minimikrosfere ne smiju drobiti zbog narušavanja integriteta želučanootporne ovojnice. Na taj način može se i prilagoditi doza u slučaju nestašice samo jedne jačine lijeka na tržištu (73).

S druge strane, neki lijekovi su često u nestašici u jednoj ili više doza i posljedično farmaceutima dolaze zahtjevi za izradom lijekova određene jačine iz komercijalnih lijekova s kojima nije dozvoljena takva manipulacija. Primjer takvog lijeka je urapidil, zaštićenog naziva Ebrantil, koji se na tržištu nalazi u tri doze: 30, 60 i 90 mg u obliku kapsula s produljenim oslobađanjem. Budući da SmPC lijeka egzaktno navodi da se kapsule trebaju progutati cijele, nije ispravno manipulirati oblikom u cilju postizanja željene doze ili izrade podijeljenih prašaka (74).

Lijek spironolakton nalazi se na Listi lijekova u dvije jačine, od kojih je lijek Aldactone 50 mg u obliku obloženih tableta za koje SmPC navodi da se tablete ne mogu lomiti radi prilagodbe doze, dok je lijek Aldactone 100 mg u obliku tvrdih želatinskih kapsula koje se uzimaju cijele bez žvakanja, ali je navedeno da ljekarnik može, u slučaju nemogućnosti gutanja ili smanjenja doze pripremiti sadržaj kapsula s laktozom ili kukuruznim škrobom i da tako pripremljeni prašak treba uzeti uz obrok. Spironolakton je također primjer lijeka kojemu istovremeno uzimanje hrane povećava apsorpciju (75,76).

### ***Zamjena IR oblika MR oblikom***

Brzina i/ili mjesto oslobađanja djelatne tvari MR oblika su modificirani u usporedbi s IR oblicima u svrhu održavanja terapijskog učinka tijekom duljeg razdoblja, smanjenja toksičnosti, zaštite djelatnih tvari od razgradnje pri niskom pH, ciljane isporuke djelatne tvari u unaprijed

definirani segment probavnog sustava za lokalno liječenje ili ciljano oslobađanje djelatne tvari u određenim vremenskim intervalima (44).

Takrolimus je lijek uske terapijske širine slabo topljiv u vodi i relativno male bioraspodivnosti čija apsorpcija i metabolizam pokazuju veliku inter- i intraindividualnu varijabilnost te ovise o unosu hrane zbog čega ukupna dnevna doza nije točan pokazatelj izloženosti lijeku. Površina ispod krivulje ovisnosti koncentracije lijeka u plazmi o vremenu odražava sistemsku izloženost o kojoj ovisi učinkovitost i sigurnost primjene te se stoga terapija individualno optimira praćenjem najniže koncentracije takrolimusa u krvi u stanju dinamičke ravnoteže koja u zadovoljavajućoj mjeri reflektira sistemsku izloženost lijeku (77).

Na tržištu je dostupan farmaceutski oblik takrolimusa s trenutnim oslobađanjem (Prograf tvrde kapsule) koji se dozira dva puta dnevno i farmaceutski oblik takrolimusa s produljenim oslobađanjem (Advagraf tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem) s režimom doziranja jednom dnevno. Prednost u primjeni lijekova jednom dnevno je unapređenje suradljivosti pacijenata što pozitivno utječe i na terapijski ishod (78,79,80). U zdravih dobrovoljaca pokazano je da su Prograf tvrde kapsule od 0,5 mg, 1 mg i 5 mg bioekvivalentne kada se primjenjuju u ekvivalentnim dozama (81). Međutim, postoji mnogo kliničkih studija koje pokazuju da je MR oblik takrolimusa jednako učinkovit i siguran kao i IR oblik takrolimusa (82,83), ali i onih koje potvrđuju da je izloženost takrolimusu pri primjeni iste doze u MR obliku jednom dnevno manja od one za IR oblik takrolimusa primijenjen dva puta dnevno. Nepažljiva, slučajna ili nenadzirana međusobna zamjena različitih oralnih formulacija takrolimusa s različitim karakteristikama oslobađanja nije sigurna. Stoga je potrebno terapijsko praćenje pod strogim nadzorom liječnika specijaliste iz područja transplantacijske medicine, praćenje koncentracije lijeka i po potrebi prilagodba doze (77,84,81).

Lijekovi istog sastava (morfinsulfat) koji su uvršteni na Liste lijekova i u istoj dozi, ali s različitim profilom oslobađanja su Sevredol i MST Continus. Sevredol su filmom obložene tablete s režimom doziranja svaka 4 sata dok su MST Continus filmom obložene tablete s produljenim oslobađanjem koje se uzimaju svakih 12 sati. Raspoloživost je potpuna iz oba oblika u usporedbi s ekvivalentnom dozom morfinsulfata u obliku oralne otopine. Stoga bolesnici koji su prethodno uzimali oralni oblik morfina s trenutnim oslobađanjem trebaju primiti jednaku ukupnu dnevnu dozu tableta MST Continus, ali podijeljenu u 12-satne intervale. Tablete s produljenim oslobađanjem treba progutati cijele, ne smiju se lomiti, žvakati, otopiti ili zdrobiti jer se jedino na taj način sprječava brzo oslobađanje i apsorpcija potencijalno fatalne doze morfina. Farmaceutski oblik morfinsulfata s trenutnim oslobađanjem ima prednost prilikom uvođenja u terapiju kao i pri nastavku terapije nakon parenteralne primjene zbog titracije doze, no nakon stabilizacije oblik produljenog oslobađanja puno je prihvatljiviji obzirom na smanjenu učestalost doziranja, poboljšanje sna, dok nema razlike u analgetskom učinku i sigurnosnom profilu (85,86,87).

Tapendatol je analizom izdvojen kao lijek koji se na hrvatskom tržištu nalazi u dva oblika različitog oslobađanja, u više doza, ali samo od jednog proizvođača. Lijek Palexia predstavlja filmom obložene tablete indicirane za liječenje akutne boli koje se doziraju svakih 4-6 sati, a lijek Palexia retard tablete s produljenim učinkom uz režim doziranja svakih 12 sati (88,89). Apsolutna bioraspoloživost tapentadola iz IR oblika je približno jednaka apsolutnoj bioraspoloživosti tapentadola iz MR oblika (oko 32% u uvjetima natašte). Randomiziranom unakrsnom studijom provedenom na ispitanicima natašte određena je relativna bioraspoloživost tapentadola iz MR oblika u odnosu na isti lijek u istoj dozi (86 mg tapentadolklorida što odgovara 50 mg tapentadola) iz IR oblika. Utvrđena je slična sistemska izloženost tapentadolu iz uspoređenih oblika (relativna bioraspoloživost 96%), dok su zabilježene očite razlike u  $C_{max}$  i  $t_{max}$ . Zabilježena je manja vrijednost  $C_{max}$  tapentadola za MR oblik u odnosu na IR oblik (22,5

ng/ml naspram 64,2 ng/ml) dok je  $t_{max}$  bio znatno veći (5,0 h naspram 1,5 h). Profil oslobađanja tapentadola iz MR oblika omogućuje doziranje dva puta dnevno za koje se očekuje da će poboljšati suradljivost pacijenata tijekom kronične uporabe (90,91).

### ***Zamjena nedostupnog lijeka farmaceutskom alternativom***

Primjer lijeka koji ima generičku zamjenu u istoj dozi, ali ne i u istom farmaceutskom obliku je mesalazin (Salofalk tablete i Salofalk granule), lijek iz skupine intestinalnih antiinflamatornih lijekova, derivata aminosalicilne kiseline. Prilikom uvrštavanja na Listu lijekova, lijek Salofalk želučanootporne tablete su navedene kao Salofalk tablete, što je lijek svrstalo u skupinu lijekova trenutnog oslobađanja koji imaju zamjenu u istoj dozi, ali u drugom farmaceutskom obliku s obzirom na vrijeme oslobađanja. No, uvidom u dokumentaciju postaje jasno da i tablete i granule pripadaju lijekovima modificiranog oslobađanja djelatne tvari iz formulacije (želučanootpornim oblicima) (92,93).

Oralno primijenjeni mesalazin uglavnom djeluje lokalno iz intestinalnog lumena na intestinalnu sluznicu i submukozno tkivo. Važno je stoga da se mesalazin nalazi na mjestu upale u crijevima. Sistemska bioraspodivnost, odnosno koncentracija mesalazina u plazmi posljedično nema važnost za terapijsku učinkovitost, nego prije predstavlja faktore za procjenu sigurnosti (92,93). Mesalazin (5-aminosalicilna kiselina, 5-ASA) koristi se u liječenju upalnih bolesti crijeva, tj. ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti. Oralno primijenjen mesalazin brzo se i gotovo potpuno apsorbira iz tankog crijeva. Dakle, samo mali postotak intaktnog lijeka doseže donji dio gastrointestinalnog trakta, ciljno područje u kojem mesalazin djeluje lokalno nakon apsorpcije u sluznicu debelog crijeva i ileusa. Kako bi se osiguralo kontrolirano oslobađanje lijeka i specifična isporuka u ciljnu regiju crijeva, razvijeni su različiti sustave isporuke mesalazina (94,109). I tablete i granule mesalazina obložene su Eudragitom L što ih čini želučanootpornima pa se djelatna tvar oslobađa pri pH 6, dok polimerni matriks osigurava produljeno oslobađanje

mesalazina nakon otapanja Eudragit L ovojnice (92,93).

Ponašanje farmaceutskog oblika lijeka *in vivo* može se evaluirati neinvazivnom farmakoscintigrafskom metodom koja omogućuje praćenje gastrointestinalnog tranzita oralno unesenog oblika lijeka obilježenog radioaktivnim markerom čime se može odrediti točno vrijeme i područje oslobađanja lijeka, a time i određivanje brzine i opsega apsorpcije.

U studiji kojoj je cilj bio farmakoscintigrafskom metodom ispitati oslobađa li se mesalazin iz peleta u istom ciljnom području kao i iz tableta, *in vitro* testovi oslobađanja pokazali su znatno veću brzinu oslobađanja mesalazina iz tableta u uvjetima koji nalikuju onima pri prolazu kroz gastrointestinalni trakt od one iz granula, pri čemu se 99,2% ukupne količine mesalazina oslobađa nakon 60 minuta iz tableta, a samo 30,5% iz peleta. Pokazano je i da nema razlike u profilima oslobađanja ozračenih i neozračenih lijekova (94).

Parametri tranzita izmjereni scintigrafskim snimanjem prikazani su u Tablici 12. (94).

**Tablica 12.** Tranzitni parametri u satima za pelete i tablete s mesalazinom (srednja vrijednost ± standardna devijacija) (prilagođeno prema (94))

Tranzit / h	Peleti	Tablete
Pražnjenje želuca	0,94 ± 0,70	0,56 ± 0,71
Vrijeme tranzita u tankom crijevu	3,07 ± 0,88	3,00 ± 0,84
Napuštanje tankog crijeva	3,71 ± 1,08	3,79 ± 1,17
Ileocekalna regija (ciljana regija)	3,31 ± 1,03* 6,15 ± 2,48↑	3,83 ± 0,89* 5,56 ± 1,57↑
Područje uzlaznog dijela debelog crijeva	4,08 ± 1,39* 13,57 ± 4,45↑	4,74 ± 1,15* 10,88 ± 4,80↑
Ukupno vrijeme tranzita u debelom crijevu	19,92 ± 1,39	17,37 ± 4,80

\*ulaz ;↑izlaz

Farmakoscintigrafija pokazuje da formulacije peleta i tableta osiguravaju oslobađanje mesalazina u istom ciljnom području probavnog sustava te, pri primjeni natašte u zdravih dobrovoljaca, prolaze kroz probavni sustav u usporedivom vremenu. Usporedba *in vitro*

podataka o oslobađanju i koncentracijama mesalazina u plazmi ukazuje na sporije i produljeno oslobađanje mesalazina iz granula (94).

Uvidom u dokumentaciju o lijekovima Salofalk želučanootporne granule i Salofalk želučanootporne tablete izdvojene su razlike tih dvaju oblika prikazane u Tablici 13. (92,93).

**Tablica 13.** Svojstva različitih farmaceutskih oblika mesalazina (92,93)

	<b>Salofalk želučanootporne granule</b>	<b>Salofalk želučanootporne tablete</b>
Vrijeme do ulaska lijeka u ileocekalnu regiju	3 sata	3-4 sata
Vrijeme do ulaska lijeka u uzlazni kolon	4 sata	4-5 sati
Vrijeme tranzita u kolonu	20 sati	17 sati
Odgoda apsorpcije	2-3 sata	3-4 sata
$C_{max}$	4-5 sati	5 sati

Iako su oba lijeka dizajnirana kao želučanootporni oblici, različite performanse mogu rezultirati i različitom indikacijom pa su Salofalk granule indicirane samo za ulcerozni kolitis, a tablete za ulcerozni kolitis, ali i za akutne epizode Crohnove bolesti (92,93). Sličnost oslobađanja lijeka te posljedična dostupnost na mjestu djelovanja glavni su čimbenici koji određuju slične kliničke odgovore peroralno primijenjenih lijekova za lokalno djelovanje u probavnom sustavu koji sadrže istu djelatnu tvar (110).

Brzina nastupa i trajanje učinka lijeka nakon oralne primjene može se prilagoditi razvojem prikladnog farmaceutskog oblika i korištenjem odgovarajućeg kemijskog oblika djelatne tvari. Sastav novog oblika ovisi o fizičko-kemijskim i biofarmaceutskim svojstvima djelatne tvari (topljivosti pri različitom pH, koeficijentu raspodjele, veličini čestica, polimorfizmu), stabilnosti djelatne tvari i karakteristikama apsorpcije iz probavnog sustava (44).



Diklofenak je primjer lijeka koji je zastupljen raznovrsnom paletom lijekova od različitih proizvođača koji u oblikovanju proizvoda koriste različita tehnološka rješenja, ali i svojstva djelatne tvari i njezinih soli što rezultira i različitim performansama lijeka peroralno unesenog u organizam.

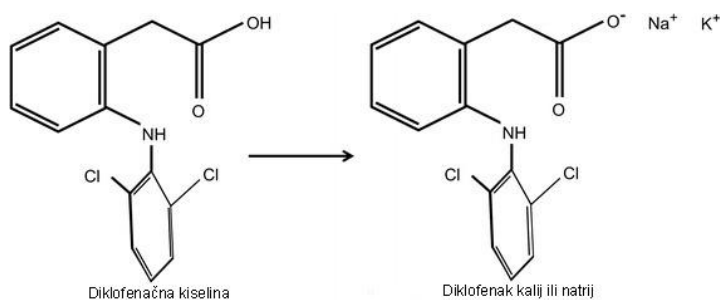
Nakon oralne primjene, sistemska apsorpcija diklofenaka je općenito brza i izravno proporcionalna dozi. Brzina apsorpcije diklofenaka može varirati ovisno o obliku soli, pomoćnim tvarima u formulaciji i vremenu primjene u odnosu na unos hrane (95).

U Tablici 14. prikazani su lijekovi koji sadrže diklofenak odobreni u RH i uvršteni na Liste lijekova iz koje je vidljivo da je djelatna tvar tih lijekova zastupljena u različitim solima i da se oslobađa različitim načinima. Slika 15. prikazuje strukturnu formulu diklofenaka i njegovih soli.

**Tablica 14.** Lijekovi koji sadrže diklofenak odobreni u RH uvršteni na Liste lijekova

<b>Generički naziv</b>	<b>Tvornički naziv</b>	<b>Oblik</b>	<b>Doza</b>
diklofenaknatrij	Voltaren forte	Želučanootporne tablete (odgođenog oslobađanja)	50 mg
diklofenakkalij	Voltaren rapid	Obložene tablete	50 mg
diklofenaknatrij	Voltaren retard	Tablete s produljenim oslobađanjem	100 mg
diklofenaknatrij	Naklofen SR	Tablete s produljenim oslobađanjem	100 mg
diklofenaknatrij	Naklofen duo	Tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem	75 mg (25 mg u želučanootpornim peletima i 50 mg u peletima s produljenim oslobađanjem)
diklofenaknatrij	Naklofen	Želučanootporne tablete	50 mg
diklofenaknatrij	Diklofenak Mibe	Tablete s produljenim oslobađanjem	100 mg
diklofenaknatrij	Diklorapid 75	Želučanootporne kapsule, tvrde	75 mg
diklofenaknatrij	Diclo Duo	Tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem	75 mg

			(25 mg u obliku želučanootpornih peleta i 50 mg u obliku peleta s produljenim oslobađanjem)
diklofenaknatrij	Diclac DUO	Tablete s prilagođenim oslobađanjem, dvoslojne tablete	75 mg (12,5 mg diklofenaknatrija koji se brzo oslobađa i 62,5 mg diklofenaknatrija koji se sporo oslobađa)



**Slika 15.** Kemijska struktura diklofenaka i njegovih soli (prilagođeno prema (95))

Apsorpcija diklofenaka može biti varijabilna, s varijabilnom vršnom koncentracijom u plazmi ( $C_{\max}$ ) i vremenom do postizanja  $C_{\max}$  ( $t_{\max}$ ), kao i prisutnošću kasnih ili sekundarnih vrhova u na grafikonima ovisnosti koncentracije diklofenaka u plazmi u odnosu na vrijeme. Ove nedosljednosti u apsorpciji diklofenaka nastaju zbog individualnih razlika u pH vrijednosti u probavnom sustavu, djelomične precipitacije u kiselim uvjetima želuca, varijabilnog vremena pražnjenja želuca i enterohepatičke cirkulacije (95).

Zbog kratkog vremena polueliminacije ( $t_{1/2} \sim 2$  h), česta je primjena diklofenaka obično neophodna za održavanje terapijske koncentracije, što povećava rizik od nuspojava. Kako bi se

povećala podnošljivost i smanjile nuspojave, razvijeni su oblici doziranja s modificiranim oslobađanjem. Dostupne oralne formulacije diklofenaknatrija uključuju želučanootporne tablete odgođenog oslobađanja za liječenje kronične boli. Polimerna ovojnica ostaje intaktna u kiseloj sredini želuca, ali dopušta oslobađanje diklofenaka pri višem pH u tankom crijevu te tako modificira konačno mjesto isporuke lijeka u probavnom sustavu. Izbjegava se želučana izloženost lijeku, a time i nuspojave. Opisanim profilom oslobađanja apsorpcija diklofenaknatrija obično se odgađa za 0,5-2 sata (95).

Diklofenaknatrij tablete s produljenim oslobađanjem dizajnirane su za kontinuirano oslobađanje diklofenaka tijekom duljeg vremenskog razdoblja, što omogućuje doziranje tablete od 100 mg jednom dnevno u bolesnika s kroničnom boli. Diklofenak s produljenim oslobađanjem isporučuje ukupni sadržaj lijeka polako tijekom 8-10 sati, a oslobađanje lijeka može varirati ovisno o fiziološkim uvjetima.

Unatoč sličnoj bioraspoloživosti u usporedbi s želučanootpornim tabletama, tablete diklofenaknatrija s produljenim oslobađanjem povezane su s nižim  $C_{max}$  i odgođenim  $t_{max}$ . Ista količina diklofenaka oslobađa se i apsorbira iz tablete s produljenim/prilagođenim oslobađanjem kao i iz želučanootporne tablete. No, sistemska raspoloživost diklofenaka iz tableta s produljenim/prilagođenim oslobađanjem u prosjeku je 82% od one postignute jednakom dozom diklofenaka primijenjenog u obliku želučanootpornih tableta (vjerojatno zbog metabolizma prvog prolaska kroz jetru ovisnog o brzini oslobađanja). Kao rezultat sporijeg oslobađanja djelatne tvari, vršne plazmatske koncentracije su niže od onih opaženih za želučanootporne tablete (96).

Pokazano je da postoji znatno bolja suradljivost pacijenata koji primjenjuju diklofenak tablete s produljenim oslobađanjem dva puta dnevno od onih koji su primali želučanootporne tablete tri puta dnevno. Međutim, rizik od razvoja želučanog/duodenalnog ulkusa i krvarenja gornjeg

gastrointestinalnog trakta nije eliminiran primjenom želučanootpornih oblika kao ni onih produljenog oslobađanja (95).

Diklofenakkalij tablete trenutnog oslobađanja djelatne tvari u želucu u svrhu brzog ublažavanja boli pokazuju znatnu razliku u karakteristikama apsorpcije u odnosu na želučanootporne tablete diklofenaknatrija. Vršna koncentracija postignuta nakon primjene tablete diklofenakkalija trenutnog oslobađanja od 50 mg je nešto niža, ali je  $t_{max}$  znatno kraći čime se postiže brža analgezija (95).

Od svog uvođenja u primjenu, izvorni lijek diklofenaknatrij je modificiran farmaceutskom tehnologijom. Promjena farmakokinetičkih svojstava oralnih oblika diklofenaka dovela je do poboljšanja karakterisitka, uključujući prikladnije doziranje, poboljšanu apsorpciju i brzi početak analgezije (95).

Zaključno, pri nestašici određenog lijeka i posljedične zamjene farmaceutskom alternativom, osim o sastavu djelatne tvari i dozi treba voditi računa i o performansama lijeka koje ovise o farmaceutskom obliku, ali i kemijskom sastavu djelatne tvari što je obrazloženo na primjeru diklofenaka.

## 5. ZAKLJUČAK

Nestašice lijekova globalni su problem koji predstavlja izazov jer one mogu imati izravni štetni utjecaj na javno zdravstvo i dobrobit pacijenta zbog odgođenog, uskraćenog ili neadekvatnog liječenja koje za posljedicu može imati medikacijske pogreške, povećani rizik od nuspojava i/ili interakcija lijekova, nepovjerenje u terapiju, smanjenu suradljivost te dodatne financijske troškove.

Farmaceutski prihvatljivu zamjenu nema 4,81% peroralnih lijekova koji se izdaju u javnim ljekarnama u RH, bilo da na tržištu ne postoji lijek istog sastava djelatnih tvari u istoj dozi i/ili da lijek istog sastava nije istog načina oslobađanja. Generičku zamjenu, a ni alternativu u istoj ATK podskupini nemaju 34 lijeka odobrena u jedinstvenoj dozi i od jedinstvenog proizvođača.

Farmaceuti u javnim ljekarnama probleme nestašica lijekova rješavaju generičkom zamjenom, nabavkom lijeka iz alternativnih izvora, interventnim uvozom i pripremom lijeka iz drugog dostupnog lijeka.

Zamjena nedostupnog lijeka drugim lijekom mora biti znanstveno opravdana podacima iz kliničkih studija bioekvivalencije. Svaka manipulacija lijekom u svrhu prilagodbe doze zbog nedostupnosti lijeka željene jačine kao i primjena lijeka manje jačine u ekvivalentnoj dozi treba biti potkrijepljena kliničkim farmakokinetičkim dokazima u fazi razvoja formulacije te opisana u službenoj dokumentaciji o lijeku.

Farmaceutski oblik lijeka treba biti jasno, nedvosmisleno i uniformno naveden u Listama lijekova čime se sprječavaju pogreške kod propisivanja lijeka, ali i zamjene zbog nedostupnosti.

## 6. LITERATURA

1. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Prekid opskrbe tržišta lijekom i nestašice.

*Available at: <https://www.halmed.hr/Promet-proizvodnja-i-inspekcija/Promet/Prekid-opskrbe-trzista-lijekom-i-nestasice/>. Accessed May 24, 2021.*

2. Narodne novine (NN). Zakon o izmjenama i dopunama Zakona o lijekovima.

*Available at: <https://www.zakon.hr/cms.htm?id=35309>. Accessed May 24, 2021.*

3. European Medicines Agency (EMA). Communication by the European Medicines Agency on supply shortages of medicinal products.

*Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/communication-european-medicines-agency-supply-shortages-medicinal-products\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/communication-european-medicines-agency-supply-shortages-medicinal-products_en.pdf). Accessed May 24, 2021.*

4. European Medicines Agency (EMA). Guidance on detection and notification of shortages of medicinal products for Marketing Authorisation Holders (MAHs) in the Union (EEA).

*Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guidance-detection-notification-shortages-medicinal-products-marketing-authorisation-holders-mahs\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guidance-detection-notification-shortages-medicinal-products-marketing-authorisation-holders-mahs_en.pdf). Accessed May 24, 2021.*

5. Fox EF, Sweet BV, Jensen V. Drugs shortages: a complex health care crisis. *J Mayo CP.* 2014;89(3):361-73.

6. Therapeutic Goods Administration (TGA). Serious shortage medicine substitutin notice.

*Available at: <https://www.tga.gov.au/serious-shortage-medicine-substitution-notice>.  
Accessed February 5, 2021.*

7. Said A, Goebel R, Ganso M, Zagermann-Muncke P, Schulz M. Drug shortages may compromise patient safety: Results of a survey of the reference pharmacies of the Drug Commission of German Pharmacists. *J Health Pol.* 2018;122(12):1302-1309.

8. World Health Organization (WHO). Meeting Report: Technical definitions on shortages and stockouts of medicines and vaccines.

*Available at:*

*[https://www.who.int/medicines/areas/access/Meeting\\_report\\_October\\_Shortages.pdf?ua=1](https://www.who.int/medicines/areas/access/Meeting_report_October_Shortages.pdf?ua=1). Accessed February 5, 2021.*

9. European Union (EU). Direktiva 2001/83/EZ Europskog parlamenta i vijeća od 6. studenoga 2001.

*Available at: [https://eur-lex.europa.eu/legal-](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/HR/TXT/?uri=CELEX:32001L0083)*

*content/HR/TXT/?uri=CELEX:32001L0083. Accessed February 5, 2021.*

10. Azghandi R GJJM. Minimization of Drug Shortages in Pharmaceutical Supply Chains: A Simulation-Based Analysis of Drug Recall Patterns and Inventory Policies. Hindaw. 2018.

11. Costelloe EM, Guinane M, Nugenet F, Halley O, Parsons C. An audit of drug shortages in a community pharmacy practice. *Ir J Med Sci.* 2015;184(2):435-40.

12. Postma DJ, De Smet PAGM, Gispén-de Wied CC, Leufkens HGM, Mantel-Teeuwisse AK. Drug shortages from the perspective of authorities and pharmacy practice in the Netherlands: An observational study. *Front Pharmacol.* 2018;31;9:1243.

13. The Pharmaceutical Group of the European Union (PGEU). Join supply chain actors steatement on information and medicinal products shortages.  
  
*Available at: <https://www.pgeu.eu/wp-content/uploads/2019/03/170201E-Supply-chain-Statement-on-Information-on-Med-Short.pdf>. Accessed February 5, 2021.*
14. Dowden A. Will Serious Shortage Protocols Help ease drug shortages? *Presciber.* 2020;31(5):29-31.
15. Bouwman-Roer Y, Fenton-May VF, LeBrun P. *Practical Pharmaceutics An International Guideline for the Preparation, Care und Use of Medicinal Products.* Springer. 2009.
16. World Health Organisation (WHO). Medicines shortages. Global approaches to addressing shortages of essencial medicines in helath systems.  
  
*Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331028/DI302-180-185-eng.pdf>. Accessed February 5, 2021.*
17. International Pharmeceutical Federation (FIP). Report of the international summit on medicines shortage.  
  
*Available at:*  
  
*[https://www.fip.org/files/fip/publications/FIP\\_Summit\\_on\\_Medicines\\_Shortage.pdf](https://www.fip.org/files/fip/publications/FIP_Summit_on_Medicines_Shortage.pdf).*  
  
*Accessed February 5, 2021.*
18. McLaughlin M, Kotis D, Thomson K i sur. Effects on patient care caused by drug shortages: a survey. *J Manag Care Pharm.* 2013;19(9):783-8.
19. Lau B, Khazanie U, Rowe E, Fauman K. How a Drug Shortage Contributed to a Medication Error Leading to Baclofen Toxicity in an Infant. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2016;21(6):527-529.



20. European Medicines Agency (EMA). Criteria for classification of critical medicinal products for human and veterinary use: Shortages due to GMP non-compliance quality defects.

*Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/criteria-classification-critical-medicinal-products\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/criteria-classification-critical-medicinal-products_en.pdf). Accessed February 5, 2021.*

21. European Medicines Agency (EMA) Decision tree on escalation from national to European level: Shortages due to GMP non-compliance quality defects.

*Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/decision-tree-escalation-national-european-level\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/decision-tree-escalation-national-european-level_en.pdf). Accessed February 5, 2021.*

22. European Medicines Agency (EMA). Availability of medicines - Medicine shortages.

*Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/availability-medicines#eu-level-coordination-on-medicines-availability-section>. Accessed February 5, 2021.*

23. European Medicines Agency (EMA). Shortages catalogue.

*Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/availability-medicines/shortages-catalogue#ema-shortages-catalogue-section>. Accessed February 5, 2021.*

24. European Medicines Agency (EMA). Work programme of the HMA/EMA task force on availability of authorised medicines for human and veterinary use.

*Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/work-programme/work-programme-hma/ema-task-force-availability-authorised-medicines-human-veterinary-use\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/work-programme/work-programme-hma/ema-task-force-availability-authorised-medicines-human-veterinary-use_en.pdf). Accessed February 5, 2021.*

25. European Medicines Agency (EMA). Availability of medicines - EU-level coordination on medicines availability.

*Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/availability-medicines#eu-level-coordination-on-medicines-availability-section>. Accessed February 5, 2021.*

26. European Medicines Agency (EMA). Availability of medicines during COVID-19 pandemic

*Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/availability-medicines-during-covid-19-pandemic>. Accessed February 5, 2021.*

27. European Medicines Agency (EMA). Guidelines on the optimal and rational supply of medicines to avoid shortages during the COVID-19 outbreak.

*Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=uriserv:OJ.CI.2020.116.01.0001.01.ENG&toc=OJ:C:2020:116I:TOC>. Accessed February 5, 2021.*

28. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms.

*Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmacokinetic-clinical-evaluation-modified-release-dosage-forms\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmacokinetic-clinical-evaluation-modified-release-dosage-forms_en.pdf). Accessed February 5, 2021.*

29. The European Pharmacopoeia 8th Edition, Council of Europe;2013,1165(01/2008).

30. The European Pharmacopoeia 8th Edition, Council of Europe;2013,0499(01/2008).

31. The European Pharmacopoeia 8th Edition, Council of Europe;2013,0016(01/2008).

32. The European Pharmacopoeia 8th Edition, Council of Europe;2013,0478(01/2008).
33. The European Pharmacopoeia 8th Edition, Council of Europe;2013,0472(01/2008).
34. The European Pharmacopoeia 8th Edition, Council of Europe;2013,1807(01/2008).
35. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the investigation of bioequivalence.  
*Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/investigation-bioequivalence>. Accessed February 5, 2021.*
36. Narodne novine (NN). Zakon o lijekovima.  
*Available at: [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2007\\_07\\_71\\_2181.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2007_07_71_2181.html). Accessed October 6, 2021.*
37. European Medicines Agency (EMA). Generic and hybrid medicines  
*Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/generic-hybrid-medicines>. Accessed October 6, 2021.*
38. Lea-Henry TN, Carlamd JE, Stocker SL, Sevastos J, Roberts DM. Clinical Pharmacokinetics in Kidney Disease. CJASN. 2018;13(7):1085-1095.
39. Rajpoot K, Tekade RK, Sharma MC, Safavi M, Tekade M. Pharmacokinetics modeling in drug delivery. U: Tekade RK. Biopharmaceutics and Pharmacokinetics Considerations.Elsevier;2021,str. 275-334.
40. Siwale RC, Sani SN. Multiple-Dosage Regimens. U: Shargel L, Wu-Pong S, Yu A. Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics. McGraw Hill. 2012.
41. Davit B, Chen ML, Conner DP i sur. Implementation of a Reference-Scaled Average Bioequivalence Approach for Highly Variable Generic Drug Products by the US Food and Drug Administration.AAPS J.2012;14(4):915-24.

42. European Medicines Agency (EMA). ICH M9 guideline on biopharmaceutics classification system-based biowaivers.

*Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-m9-biopharmaceutics-classification-system-based-biowaivers-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-m9-biopharmaceutics-classification-system-based-biowaivers-step-5_en.pdf). Accessed October 6, 2021.*

43. Chavda HV, Patel CN, Anand IS. Biopharmaceutics Classification System. SRP.2010; 1(1)62-69.

44. European Medicines Agency (EMA). Guideline on quality of oral modified release products.

*Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-oral-modified-release-products\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-oral-modified-release-products_en.pdf). Accessed October 6, 2021.*

45. European Medicines Agency (EMA). ICH E9 statistical principles for clinical trials.

*Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-9-statistical-principles-clinical-trials-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-9-statistical-principles-clinical-trials-step-5_en.pdf). Accessed October 6, 2021.*

46. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje (HZZO). Osnovna lista lijekova - u primjeni od 01.03.2021.

*Available at: [https://hzzo.hr/sites/default/files/inline-files/Osnovna%20lista%20lijekova\\_web\\_primjena%201.3.%20%E2%80%93%20po%20dijelovima.xls](https://hzzo.hr/sites/default/files/inline-files/Osnovna%20lista%20lijekova_web_primjena%201.3.%20%E2%80%93%20po%20dijelovima.xls) Accessed March 6, 2021.*

47. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje (HZZO). Dopunska lista lijekova - u primjeni od 01.03.2021.

*Available at: [https://hzzo.hr/sites/default/files/inline-files/Dopunska%20lista%20lijekova\\_web\\_primjena%201.3.%20%E2%80%93%20po%20dijelovima.xlsx](https://hzzo.hr/sites/default/files/inline-files/Dopunska%20lista%20lijekova_web_primjena%201.3.%20%E2%80%93%20po%20dijelovima.xlsx). Accessed March 6, 2021.*

48. Jeffry F, Matta MK, DePalma R i sur. Effect of oral ranitidine on urinary excretion of N-Nitrosodimethylamine (NDMA): A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;326(3):240-249.

49. European Medicines Agency (EMA). EMA to review ranitidine medicines following detection of NDMA.

*Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-review-ranitidine-medicines-following-detection-ndma\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-review-ranitidine-medicines-following-detection-ndma_en.pdf). Accessed March 26, 2022.*

50. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Obavijest o nestašici lijekova s djelatnom tvari ranitidin.

*Available at: <https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Novi-podaci-o-sigurnoj-primjeni-lijekova/2019/Obavijest-o-nestastici-lijekova-s-djelatnom-tvari-ranitidin-/2239>. Accessed March 26, 2022.*

51. Iwagami M, Kumazawa R, Miyamoto Y i sur. Risk of cancer in association with ranitidine and nizatidine vs other H2 blockers: Analysis of the Japan medical data center claims database 2005-2018. *Drug Saf*. 2021;44(3):361-371.

52. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Obavijest o privremenoj obustavi distribucije i primjene serija lijekova s djelatnom tvari valsartan proizvođača Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co. Ltd.

*Available at: <https://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Novosti/2018/Obavijest-o-privremenoj-obustavi-distribucije-i-primjene-serija-lijekova-s-djelatnom-tvari->*

*valsartan-proizvodaca-Zhejiang-Huahai-Pharmaceutical-Co-Ltd/1976. Accessed March 26, 2022.*

53. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Obavijest o povlačenju serija lijekova s djelatnom tvari valsartan proizvođača Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co. Ltd., u RH dostupni drugi lijekovi s valsartanom.

*Available at: <https://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Novosti/2018/Obavijest-o-povlacenju-serija-lijekova-s-djelatnom-tvari-valsartan-proizvodaca-Zhejiang-Huahai-Pharmaceutical-Co-Ltd-u-RH-dostupni-drugi-lijekovi-s-valsartanom/1977/harmaceutical-Co-Ltd/1976/>. Accessed March 26, 2022.*

54. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Obavijest o povlačenju serija lijekova Amlodipin/valsartan Pliva jačine 5 mg/80 mg, 5 mg/160 mg i 10 mg/160 mg farmaceutskog oblika filmom obložene tablete .

*Available at: <https://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Novosti/2018/Obavijest-o-povlacenju-serija-lijekova-Amlodipin-valsartan-Pliva-jacine-5-mg-80-mg-5-mg-160-mg-i-10-mg-160-mg-farmaceutskog-oblika-filmom-oblozene-tablete/2050/>. Accessed March 26, 2022.*

55. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Novosti sa sjednice CHMP-a iz rujna 2018.

*Available at: <https://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Novosti/2018/Novosti-sa-sjednice-CHMP-a-iz-rujna-2018/2015/>. Accessed March 26, 2022.*

56. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). EMA uskladila preporuke za sartane s preporukama za ostale lijekove vezano uz prisustvo nitrozamina.

*Available at: <https://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Novosti/2020/EMA-uskladila-preporuke-za-sartane-s-preporukama-za-ostale-lijekove-vezano-uz-prisustvo-nitrozamina/2458/>. Accessed March 26, 2022.*

57. Fenna J, Chu C, Hassan R, Gomes T, Tadrous M. Extent of a valsartan drug shortage and its effect on antihypertensive drug use in Canadian population: a national cross-sectional study. *CMAJ*. 2021;9(4):E1128-E1133.

58. Rudolph UM, Enners S, Kieble M i sur. Impact of angiotensin receptor blocker product recalls on antihypertensive prescribing in Germany. *J Hum Hypertens*. 2021;35(10):903-911.

59. Therapeutic Goods Administration (TGA). Serious Shortage Substitution Notice SSSN 20-02.

*Available at: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/sss-20-02-metformin.pdf>.*

*Accessed March 26, 2022.*

60. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). SmPC Ondantor 8 mg filmom obložene tablete.

*Available at: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Ondantor-8-mg-filmom-oblozene-tablete/10722/>. Accessed March 26, 2022.*

61. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Obavijest o nestašici lijeka Ondantor 8 mg filmom obložene tablete (ondasetron).

*Available at: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Za-pacijente/Novosti-o-sigurnoj-primjeni-lijekova/2013/Obavijest-o-nestastici-lijeka-Ondantor-8-mg-filmom-oblozene-tablete-ondansetron/808>. Accessed March 26, 2022.*

62. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). SmPC Zofran 8 mg filmom obložene tablete.

*Available at: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Zofran-8-mg-filmom-oblozene-tablete/14922/>. Accessed March 26, 2022.*

63. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). SmPC Seldiar 2 mg kapsule.

*Available at: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Seldiar-2-mg-kapsule/12036/>. Accessed March 26, 2022.*

64. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). SmPC Lordiar 2 mg tvrde kapsule.

*Available at: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Lordiar-2-mg-tvrde-kapsule/10305/>. Accessed March 26, 2022.*

65. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). SmPC Lopedium akut 2 mg tvrde kapsule.

*Available at: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Lopedium-akut-2-mg-tvrde-kapsule/14138/>. Accessed March 26, 2022.*

66. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). SmPC Lanitop 0,1 mg tablete.

*Available at: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Lanitop-01-mg-tablete/6250/>. Accessed March 26, 2022.*

67. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). SmPC Ninur 50 mg tvrde kapsule.

*Available at: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Ninur-50-mg-tvrde-kapsule/14793/>. Accessed March 26, 2022.*



68. Fagron. SyrSpend® SF PH4 liquid.

*Available at: <https://uk.fagron.com/en-gb/product/syrspendr-sf-ph4-liquid>. Accessed March 26, 2022.*

69. Pharmacists advancing healthcare (ASHP). Nitrofurantoin oral suspension].

*Available at: <https://www.ashp.org/drug-shortages/current-shortages/drug-shortage-detail.aspx?id=433&loginreturnUrl=SSOCheckOnly>. Accessed March 26, 2022.*

70. De Oliveira, FA, Polonini HC, Loures da Silva S i sur. Stability of alprazolam, atropine aulfate, glutamine, levofloxacin, metoprolol tartrate, nitrofurantion, ondansetron HCl, oxandrolone, pregabaline, and riboflavin in SyrSpend SF PH4 oral suspensions. *Int Pharm Compd.* 2017;21(3):255-263.

71. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). SmPC Nexium 20 mg želučanootporne tablete.

*Available at: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Nexium-20-mg-zelucanootporne-tablete/11894/>. Accessed March 26, 2022.*

72. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). SmPC Emanera 20 mg želučanootporne kapsule.

*Available at: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Emanera-20-mg-zelucanootporne-kapsule/13399/>. Accessed March 26, 2022.*

73. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). SmPC Kreon 25000 želučanootporne kapsule, tvrde.

*Available at: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Kreon-25-000-zelucanootporne-kapsule-tvrde/12716/>. Accessed March 26, 2022.*

74. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). SmPC Ebrantil 60 mg kapsule.
- Available at: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Ebrantil-60-mg-kapsule-s-produljenim-oslobadanjem/12377/>. Accessed March 26, 2022.*
75. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). SmPC Aldactone 50 mg obložene tablete.
- Available at: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Aldactone-50-mg-oblozene-tablete/12839/>. Accessed March 26, 2022.*
76. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). SmPC Aldactone 100 mg tvrde kapsule.
- Available at: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Aldactone-100-mg-tvrde-kapsule/12840/>. Accessed March 26, 2022.*
77. Zhang L, Hu Y, Pan P, Hong C, Fang L. Pharmacokinetics of tacrolimus converted from twice-daily formulation to once-daily formulation in Chinese stable liver transplant recipients. *Acta Pharmacol Sin.* 2011;32(11):1419-23.
78. Shuker N, Cadogan M, van Gelder T i sur. Conversion from twice-daily to once-daily tacrolimus does not reduce inpatient variability in tacrolimus exposure. *Ther Drug Monit.* 2015;37(2):262-9.
79. Heffron TG, Pescocitz MD, Florman S i sur. Once-daily tacrolimus extended-release formulation: 1-year post-conversion in stable pediatric liver transplant recipients. *Am J Transplant.* 2007;7(6):1609-15.

80. Florman S, Alloway R, Kalayoglu M i sur. Once-daily tacrolimus extended release formulation: experience at 2 years postconversion from Prograf-based regimen in stable liver transplant recipients. *Transplantation*. 2007;83(12):1639-42.
81. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). SmPC Prograf 1 mg tvrde kapsule.  
*Available at: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Prograf-1-mg-tvrde-kapsule/12226/>. Accessed March 26, 2022.*
82. Cattral M, Luke S, Knauer MJ i sur. Randomized open-label crossover assessment of Prograf vs Advagraf in immunosuppressant pharmacokinetics and pharmacodynamics in simultaneous pancreas-kidney patients. *Clin Transplant*.2018;32(2).
83. Sukkha S, Chindavijak B, Nosoongneon W i sur.The association between trough blood concentration and systemic exposure of tacrolimus: Comparison between once – daily (Advagraf®) and twice – daily (Prograf®) formulation in de novo kidney transplant recipients. *Drud Metab Pharmacokinet*. 2020.35(1):139-144.
84. European Medicines Agency (EMA). SmPC Advagraf tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem.  
*Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/advagraf-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/advagraf-epar-product-information_hr.pdf). Accessed March 26, 2022.*
85. Goughnour BR, Arkinstall WW, Stewart JH. Analgesic response to single and multiple doses of controlled-release morphine tablets and morphine oral solution in cancer patients. *Cancer*.1989;63:2294-7.
86. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Sevredol 10 mg filmom obložene tablete.

*Available at: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Sevredol-10-mg-filmom-oblozene-tablete/15003/>. Accessed March 26, 2022.*

87. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). MST Continus 10 mg tablete s produljenim oslobađanjem.

*Available at: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/MST-Continus-10-mg-tablete-s-produljenim-oslobadanjem/15014/>. Accessed March 26, 2022.*

88. Agencija za lijekove i medicinske proizvode. SmPC Palexia 50 mg filmom obložene tablete.

*Available at: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Palexia-50-mg-filmom-oblozene-tablete/11726/>. Accessed March 26, 2022.*

89. Agencija za lijekovi medicinske proizvode (HALMED). SmPC Palexia retard 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem.

*Available at: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Palexia-retard-50-mg-tablete-s-produljenim-oslobadanjem/11733/>. Accessed March 26, 2022.*

90. Deeks ED. Tapentadol Prolonged Release: A review in Pain management. *Drugs*.2018.78(17):1805-1816.

91. Gögler K, Brett M, Smit JW, Rengelshausen J, Terlinden R. Comparative pharmacokinetics and bioavailability of tapentadol following oral administration of immediate- and prolonged-release formulations. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2013;51(4):338-48.

92. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). SmPC Salofalk 500 mg želučanootporne tablete.

*Available at: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Salofalk-500-mg-zelucanootporne-tablete/12943/>. Accessed March 26, 2022.*

93. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). SmPC Salofalk 500 mg želučanootporne granule.

*Available at: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Salofalk-500-mg-zelucanootporne-granule/14565/>. Accessed March 26, 2022.*

94. Brunner M, Lackner E, Exler PS i sur. Gastrointestinal transit and release of 5-aminosalicylic acid from 153Sm-labelled mesalazine pellets vs. tablets in male healthy volunteers. *Aliment Pharmacol.* 2003;17(9):1163-9.

95. Altman R, Bosch B, Brune K, Patrignani, Young C. Advances in NSAID development: Evolution of diclofenac products using pharmaceutical technology. *Drugs.* 2015;75(8):859-77.

96. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). SmPC Diclac DUO 75 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem.

*Available at: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Diclac-DUO-75-mg-tablete-s-prilagodenim-oslobadanjem/9196/>. Accessed March 6, 2021.*

97. Kaur G, Arora M, Ravi Kumar MNV. Oral Drug Delivery Technologies-A Decade of Developments. *J Pharmacol Exp Ther.* 2019;370(3):529-543.

98. European Medicines Agency (EMA). Guideline on similar biological medicinal products.

*Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf). Accessed March 6, 2021.*

99. Pharmaceutical Group of European Union (PGEU). PGEU Medicine Shortages Survey 2021 Results.
- Available at: <https://www.pgeu.eu/wp-content/uploads/2022/01/PGEU-Medicine-Shortages-Survey-Results-2021.pdf>. Accessed March 26, 2022.*
100. Schwartzberg E, Ainbinder D, Vishkauzen A, Gamzu R. Drug shortages in Israel: regulatory perspectives, challenges and solutions. *Isr J Health Policy Res.* 2017;6:17.
101. European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products.
- Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-fixed-combination-medicinal-products-revision-2\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-fixed-combination-medicinal-products-revision-2_en.pdf). Accessed March 26, 2022.*
102. Terry-Askins JL, Grant ID, Ozanne SE, Reynolds R, Aiken CE. Efficacy and side effect profile of different formulations of metformin: A systematic review and meta-analysis. *2021;12(7):1901-1914.*
103. Derosa G, D'Angelo A, Romano D, Maffioli P. Effects of metformin extended release compared to immediate release formula on glycemic control and glycemic variability in patients with type 2 diabetes. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:1481-1488.
104. Zhang L, Hu Y, Pan P, Hong C, Fang L. Estimated manipulation of tablets and capsules to meet dose requirements for Chinese children: A cross-sectional study. *Front Pediatr.* 2021;9:747499.
105. Crushing tablets or opening capsules: many uncertainties, some established dangers. *Prescrire Int.* 2014;23(152):209-11,213-4.

106. World Health Organization (WHO). Report for WHO on findings of review of existing guidance/advisory documents on how medicines should be administered to children, including general instructions on compounding preparations and manipulation of adult dosage forms.

*Available at:*

*[https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/Review-findings-PaediatricMedicinesAdmin\\_QAS11-400Rev1\\_22082011.pdf](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/Review-findings-PaediatricMedicinesAdmin_QAS11-400Rev1_22082011.pdf). Accessed March 26, 2022.*

107. Kuriata E, Sawicki W. Evaluation of cases with the usage of commercially available tablet sin the pediatric formula. Acta Pol Pharm.2015;72(3):551-8.

108. Fodil M, Nghiem D, Colas M, Bourry S i sur.Assessment of Clinical Practices for Crushing Medication in Geriatric Units. J Nutr Health Aging. 2017;21(8):904-907.

109. Brunner M, Lackner E, Exler PS i sur. 5-aminosalicylic acid release from a new controlled-release mesalazine formulation during gastrointestinal transit in healthy volunteers. Aliment Pharmacol Ther. 2006;23(1):137-144.

110. European Medicines Agency (EMA). Guideline on equivalence studies for the demonstration of therapeutic equivalence for locally applied, locally acting products in the gastrointestinal tract.

*Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-equivalence-studies-demonstration-therapeutic-equivalence-locally-applied-locally-acting\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-equivalence-studies-demonstration-therapeutic-equivalence-locally-applied-locally-acting_en.pdf). Accessed March 26, 2022.*

## 7. POPIS SKRAĆENICA

5-ASA	5-aminolsalicilna kiselina	<i>5-aminosalicylic acid</i>
ACE	angiotenzin konvertirajući enzim	<i>angiotensin-converting enzyme</i>
$Ae_{(0-t)}$	kumulativno urinarno izlučivanje nepromijenjenog lijeka od primjene do vremena $t$	<i>cumulative urinary excretion of unchanged drug from administration to last observed concentration until time <math>t</math></i>
ANOVA	računalna statistička analiza podataka	<i>Analysis of Variance</i>
API	aktivni farmaceutski sastojak	<i>active pharmaceutical ingredient</i>
ARB	blokatori angiotenzina II	<i>angiotensin II receptor blockers</i>
ASHP	Američko farmaceutsko društvo	<i>American Society of Health-System Pharmacists</i>
ATC	Anatomsko-terapijsko-kemijska klasifikacija	<i>Anatomical-Therapeutic-Chemical Classification</i>
AUC	površina ispod krivulje	<i>area under the curve</i>
$AUC_{(0-\tau)ss}$	AUC za vrijeme intervala doziranja u dinamičkoj ravnoteži	<i>AUC during a dosage interval at steady state</i>
$AUC_{(0-72)}$	površina ispod krivulje koncentracije lijeka u plazmi od primjene do vremena od 72 h	<i>area under the plasma concentration curve from administration to 72h</i>
$AUC_{(0-\infty)}$	površina ispod krivulje koncentracije lijeka u plazmi	<i>area under the plasma concentration curve extrapolated to infinite time</i>



	ekstrapolirana do beskonačnog vremena	
AUC <sub>(0-t)</sub>	površina ispod krivulje koncentracije lijeka u plazmi od primjene do vremena t	<i>area under the plasma concentration curve from administration to last observed concentration at time t</i>
AUC <sub>(0-τ)</sub>	AUC za vrijeme intervala doziranja u dinamičkoj ravnoteži	<i>AUC during a dosage interval at steady state</i>
BCS	biofarmaceutski sustav klasifikacije djelatnih tvari	<i>Biopharmaceutics Classification System</i>
BE	bioekvivalencija	<i>bioequivalence</i>
BfArM	Savezni institutu za lijekove	<i>Bundesinstitut für Arzneimittel</i>
BMI	indeks tjelesne mase	<i>body mass indeks</i>
C <sub>av</sub>	prosječna koncentracija tijekom intervala doziranja	<i>average concentration during a dosage interval</i>
CHMP	Odbor za humane lijekove	<i>Committee for Human Medicinal Products</i>
CI	interval pouzdanosti	<i>confidence interval</i>
C <sub>max</sub>	vršna koncentracija u plazmi	<i>maximum plasma concentration</i>
C <sub>max,ss</sub>	vršna koncentraciju u plazmi u dinamičkoj ravnoteži	<i>maximum plasma concentration at steady state</i>
CMDh	Koordinacijska skupina za postupke uzajamnog priznavanja i decentralizirane postupke za lijekove za ljudsku uporabu	<i>Co-ordination groups for Mutual Recognition and Decentralised procedures – human</i>

$C_{\min,ss}$	minimalna koncentraciju u plazmi u dinamičkoj ravnoteži	<i>minimum plasma concentration at steady state</i>
$C_{\tau}$	koncentracija na kraju intervala doziranja	<i>concentration at the end of the dosing interval</i>
$C_{\tau,ss}$	koncentracija na kraju intervala doziranja u dinamičkoj ravnoteži	<i>concentration at the end of the dosing interval at steady state</i>
EC	Europska komisija	<i>European Commission</i>
EMA	Europska agencija za lijekove	<i>European Medicines Agency</i>
EU	Europska unija	<i>European Union</i>
FDA	Agencija za hranu i lijekove Sjedinjenih Američkih Država	<i>Food &amp; Drug Administration</i>
GERB	gastroezofagealna refluksna bolest	
GMP	Dobra proizvođačka praksa	<i>Good Manufacturing Practice</i>
HALMED	Agencija za lijekove i medicinske proizvode	
HMA	Međuvladino tijelo ravnateljstva agencija za humane i veterinarske lijekove zemalja članica EEA + EMA + EC	<i>Heads of Medicines Agencies</i>
HVDPs	visoko varijabilni lijekovi	<i>high variable drug products</i>
HZZO	Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje	
ICH	Međunarodna konferencija o usklađivanju tehničkih zahtjeva za lijekove	<i>International Conference on Harmonisation</i>

IR	oblici trenutnog oslobađanja	<i>immediate release</i>
ISMP	Institut za sigurno liječenje lijekovima	<i>The Institute for Safe Medication Practices</i>
IV	lijek za intravenusku primjenu	<i>intravenous medicinal product</i>
IVIVC	<i>in vitro in vivo</i> korelacija	<i>in vitro in vivo correlation</i>
MR	oblici modificiranog oslobađanja	<i>modified release</i>
NDEA	N-nitrozodietilamin	
NDMA	N-nitrozodimetilamin	
NTIDs	lijekovi s uskom terapijskom širinom	<i>narrow therapeutic indeks drugs</i>
ODT	orodisperzibilne tablete	
$_{\text{partial}}\text{AUC}$	djelomičan AUC	<i>partial AUC separated by predefined cut off points</i>
PD	farmakodinamika	<i>pharmacodynamic</i>
PGEU	Ljekarnička grupacija pri Europskoj uniji	<i>Pharmaceutical Group of the European Union</i>
Ph.Eur.	Europska farmakopeja	<i>European Pharmacopoeia, Pharmacopoeia Europea</i>
PK	farmakokinetika	<i>pharmacokinetic</i>
PRAC	Odbor za farmakovigilanciju i ocjenu rizika	<i>Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee</i>
PR	produljeno oslobađanje	<i>prolonged release</i>
R	referentni lijek	<i>reference product</i>
RH	Republika Hrvatska	

RFD	referentan oblik za dekonvoluciju	<i>reference formulation for deconvolution</i>
$R_{max}$	maksimalna brzina izlučivanja mokraćom	<i>maximal rate of urinary excretion</i>
SmPC	Sažetak opisa svojstava lijeka	<i>Summary of Product Characteristics</i>
ss	dinamička ravnoteža	<i>steady state</i>
T	ispitivani lijek	<i>test product</i>
t	vrijeme	<i>time</i>
$t_{1/2}$	poluvrijeme eliminacije	<i>plasma concentration half-life</i>
TGA	Australska agencija za lijekove	<i>Therapeutic Goods Administration</i>
$t_{lag}$	vrijeme od primjene do apsorpcije	<i>lag time</i>
$t_{max}$	vrijeme do postizanja vršne koncentracije	<i>time until <math>C_{max}</math> is reached</i>
$t_{max,ss}$	vrijeme do postizanja vršne koncentracije u dinamičkoj ravnoteži	<i>time until <math>C_{max,ss}</math> is reached</i>
WHO	Svjetska zdravstvena organizacija	<i>World Health Organization</i>
$\lambda_z$	konstanta terminalne brzine eliminacije	<i>terminal elimination rate constant</i>
$\tau$	interval doziranja	<i>dosage interval</i>

## 8. ŽIVOTOPIS

### OSOBNI PODACI:

Ime i prezime: Marina Cerovac  
Adresa: Ljudevita Gaja 10 A, 44000 Sisak  
Telefon: +385 91 269 4097  
E-mail: [marina.cerovac@primapharme.hr](mailto:marina.cerovac@primapharme.hr); [marinacerovac1@gmail.com](mailto:marinacerovac1@gmail.com)  
Mjesto i datum rođenja: Sisak, 28.6.1977.

### RADNO ISKUSTVO:

- kolovoz 2019. – danas Ljekarne Prima Pharme, Sisak, voditelj ljekarne
- srpanj 2010. – kolovoz 2019. Ljekarne Prima Pharme, Sisak, farmaceut
- rujan 2009. – lipanj 2015. nastavnik iz predmeta *Uvod u laboratorijski rad* u Srednjoj školi Viktorovac u Sisku
- siječanj 2001. – srpanj 2010. Ljekarne Hermed, Sisak, farmaceut

### ŠKOLOVANJE:

- 2018. Poslijediplomski specijalistički studij Klinička farmacija, Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
- 1995. – 2000. Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, studij farmacije
- 1991. – 1995. Gimnazija Sisak

### STRUČNE AKTIVNOSTI

Članica Hrvatske ljekarničke komore