

# Regulatorni aspekti pripravaka s vitaminom D

---

Mihalic, Vladimir

Postgraduate specialist thesis / Završni specijalistički

2024

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:484282>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-04-02**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Vladimir Mihalic

## REGULATORNI ASPEKTI PRIPRAVAKA S VITAMINOM D

Specijalistički rad

Zagreb, 2024.

## **Poslijediplomski specijalistički studij: Klinička farmacija**

Mentor rada: prof. dr. sc. Ivan Pepić

Specijalistički rad obranjen je dana 26. rujna 2024. godine na Farmaceutsko – biokemijskom fakultetu, putem online platforme MS Teams, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Prof. dr. sc. Dubravka Vitali Čepo, Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet
2. Prof. dr. sc. Ivan Pepić, Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet
3. Dr. sc. Maja Lusina Kregar, znanstvena suradnica, HALMED

Rad ima 71 list.

## **PREDGOVOR**

Ovaj specijalistički rad izrađen je u okviru Poslijediplomskog specijalističkog studija Klinička farmacija na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Ivana Pepića.

*Zahvaljujem mentoru, prof. dr. sc. Ivanu Pepiću na vodstvu, strpljivosti, savjetima i razumijevanju prilikom izrade ovog specijalističkog rada.*

*Hvala od srca mojoj Ivani, na svemu.*

*Hvala Juditi, Oliveru, Viktoru i Adrianu što su se cijelo vrijeme trudili biti oko mene tijekom pisanja rada i uporno me podsjećali na važnost znatiželje i postavljanja pitanja.*

## SAŽETAK

### REGULATORNI ASPEKTI PRIPRAVAKA S VITAMINOM D

#### Cilj istraživanja

Cilj ovog specijalističkog rada je dati sveobuhvatan pregled regulatornih aspekata pripravaka s vitaminom D s naglaskom na regulatorne specifičnosti pojedine skupine proizvoda (dodaci prehrani i lijekovi), njihove sličnosti i razlike koje pridonose kakvoći i sigurnosti primjene pripravaka s vitaminom D.

#### Materijal i metode

Istraživanje u okviru ovog rada je teorijskog karaktera i uključuje pregled dostupne znanstvene i stručne literature o predloženoj temi te odgovarajućih zakonodavnih akata i smjernica dostupnih na stranicama nadležnih regulatornih tijela. Dostupni podaci su kritički razmotreni i sistematično prikazani u obliku preglednog rada.

#### Rezultati

Prema podacima iz registra dodatka prehrani i baze lijekova, u Republici Hrvatskoj na tržištu se nalazi više od 300 pripravaka s vitaminom D, pretežito u kategoriji dodataka prehrani. Osnovne karakteristike pripravaka s vitaminom D poput količine vitamina D po doznoj jedinici, farmaceutski oblici i namjena čine dodatke prehrani i lijekove s vitaminom D međusobno usporedivim proizvodima. Dodaci prehrani s vitaminom D i lijekovi s vitaminom D prolaze različite regulatorne procedure za stavljanje na tržište te moraju zadovoljiti različite regulatorne zahtjeve kako bi se osigurala kakvoća i sigurnost primjene. Oba regulatorna okvira imaju međusobne sličnosti s obzirom na svoj osnovni cilj da se na tržištu nalaze djelotvorni, kvalitetni i sigurni proizvodi, međutim uočene su i prikazane brojne specifične razlike.

#### Zaključci

Regulatorni zahtjevi iz aspekata kakvoće i sigurnosti primjene koje je potrebno ispuniti da bi dodatak prehrani s vitaminom D stigao na tržište nisu tako sveobuhvatni kao što je to slučaj za lijekove s vitaminom D. Krajnja odgovornost za osiguranje kakvoće i zdravstvene ispravnosti dodataka prehrani s vitaminom D na tržištu Republike Hrvatske, a time i odgovornost za sigurnost potrošača, leži na poslovnom subjektu koji predmetni dodatak prehrani stavlja na tržište. S druge strane, sustav regulacije lijekova u Europskoj uniji i Republici Hrvatskoj osigurava visoke standarde sigurnosti, kvalitete i djelotvornosti lijekova s vitaminom D dostupnih na tržištu Republike Hrvatske.

## SUMMARY

### REGULATORY ASPECTS OF VITAMIN D PREPARATIONS

#### Objectives

The aim of this work is to provide a comprehensive overview of the regulatory aspects of vitamin D preparations, with an emphasis on the regulatory specificities of each group of products (food supplements and medicines), their similarities and differences that contribute to the quality and safe use of vitamin D preparations.

#### Material and methods

The research within this work is of a theoretical nature and includes a review of the available scientific and professional literature on the proposed topic and corresponding legal acts and the guidelines available on the websites of the competent regulatory authorities. The available data were critically reviewed and systematically presented in the form of an overview paper.

#### Results

According to data from the register of food supplements and medicinal products database, there are more than 300 preparations with vitamin D on the market in the Republic of Croatia, predominantly in the category of food supplements. The basic characteristics of preparations, such as the amount of vitamin D per dosage unit, pharmaceutical forms and usage, make food supplements and medicines with vitamin D mutually comparable products. Vitamin D food supplements and vitamin D medicines are subject to different regulatory procedures before being placed on the market and must comply with different regulatory requirements to ensure quality and safety. Both regulatory frameworks have similarities concerning their basic goal of ensuring effective, quality and safe products on the market, however, numerous specific differences have been observed and presented.

#### Conclusions

The regulatory requirements in terms of quality and safety that a product must meet to reach the market are not so comprehensive for a vitamin D food supplement as they are for vitamin D medicines. The ultimate responsibility for ensuring the quality and health suitability of food supplements with vitamin D on the market of the Republic of Croatia, and thus the responsibility for consumer safety, lies with the business operator that places particular food supplement on the market. On the other hand, the regulatory system for medicines in the European Union and the Republic of Croatia ensures high standards of safety, quality and effectiveness of vitamin D medicines available on the market of the Republic of Croatia.

# SADRŽAJ

<b>1. Uvod i pregled područja istraživanja .....</b>	<b>1</b>
1.1. Uloga vitamina D u organizmu.....	1
1.2. Klinička primjena i suplementacija vitaminom D .....	4
1.3. Zakonodavni okvir pripravaka s vitaminom D .....	7
1.3.1. Zakonodavni okvir za dodatke prehrani s vitaminom D .....	7
1.3.2. Zakonodavni okvir za lijekove s vitaminom D.....	8
<b>2. Cilj istraživanja .....</b>	<b>9</b>
<b>3. Materijal i metode – sustavni pregled saznanja o temi.....</b>	<b>10</b>
3.1. Regulatorna perspektiva kakvoće i sigurnosti primjene dodataka prehrani s vitaminom D .....	11
3.1.1. Regulatorni zahtjevi za proizvodnju i osiguranje kakvoće dodataka prehrani s vitaminom D .....	11
3.1.2. Regulatorni zahtjevi za stavljanje na tržište i označivanje dodatka prehrani s vitaminom D .....	18
3.1.2.1. Označivanje i zdravstvene tvrdnje .....	18
3.1.2.2. Stavljanje na tržište i nadzor tržišta .....	22
3.2. Regulatorna perspektiva kakvoće i sigurnosti primjene lijekova s vitaminom D .....	28
3.2.1. Regulatorni zahtjevi za proizvodnju i osiguranje kakvoće lijekova s vitaminom D.....	28
3.2.2. Regulatorni zahtjevi za stavljanje na tržište i praćenje sigurnosti primjene lijekova s vitaminom D .....	35
3.2.2.1. Odobrenje za stavljanje u promet.....	35
3.2.2.2. Zahtjevi farmakovigilancijske regulative .....	45
<b>4. Rasprava .....</b>	<b>50</b>
<b>5. Zaključci .....</b>	<b>53</b>
<b>6. Literatura .....</b>	<b>54</b>
<b>7. Životopis .....</b>	<b>65</b>

# 1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

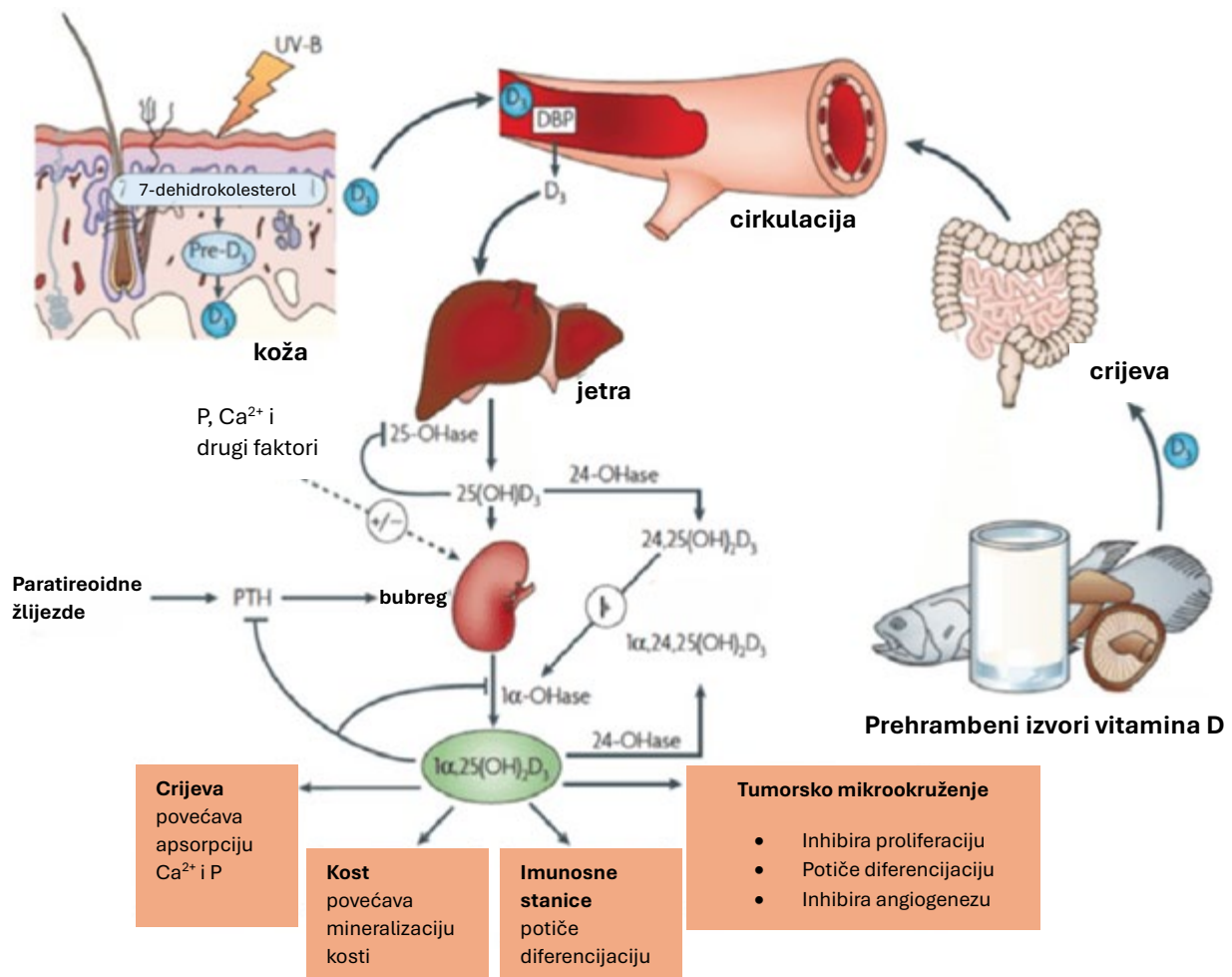
## 1.1. ULOGA VITAMINA D U ORGANIZMU

Vitamini su posebna skupina organskih spojeva kompleksne strukture koji su nužni u malim količinama za normalno odvijanje metaboličkih procesa u organizmu. Ujedno, vitamini su tvari koje se ne mogu u dovoljnim količinama sintetizirati u našem organizmu te ih je stoga potrebno unositi prehranom. Vitamin D pripada skupini vitamina topljivih u mastima koji se nakon apsorpcije pohranjuju u masnom tkivu i jetri (1). Dva osnovna oblika vitamina D su vitamin D3 (kolekalciferol) i vitamin D2 (ergokalciferol). Iz aspekta prehrane, masne ribe su dobar izvor vitamina D3, a biljke vitamina D2. Vitamin D unesen prehranom apsorbira se putem hilomikrona u limfu, potom ulazi u krvotok gdje se veže na protein plazme sličan albuminu nazvan DBP (eng. *vitamin D binding protein*) u svoj transportni oblik. Osim unosa prehranom, specifičnost vitamina D je činjenica da u organizmu nastaje i endogenom sintezom u koži (80-90% potrebne količine). Pod utjecajem UV-B zraka, fotokemijskom reakcijom iz prekursora 7-dehidrokolesterola nastaje prekolekalciferol (previtamin D3). Zatim se u koži odvija termalna izomerizacija previtamina D3 u vitamin D3 (kolekalciferol). Međutim, vitamin D3 (endogeni i egzogeni) i vitamin D2 ne predstavljaju aktivni oblik vitamina D, već se nizom biokemijskih reakcija prevode u aktivni metabolit. Prva takva biokemijska reakcija je hidroksilacija na atomu C-25, a zbiva se u jetri posredstvom citokroma P450 te tako nastaje 25-hidroksivitamin D (kalcidiol, kalcifediol) odnosno 25(OH)D. Druga je također hidroksilacija i zbiva se u bubregu na atomu C-1 djelovanjem mitohondrijskog enzima 1 $\alpha$ -hidroksilaze. Tako nastaje 1,25-dihidroksivitamin D (kalcitriol) odnosno 1,25(OH)<sub>2</sub> koji je zapravo funkcionalan, aktivan oblik vitamina D s biološkom aktivnošću 500 do 1000 puta većom od 25(OH)D. Upravo zbog njegove biološke potentnosti, produkcija 1,25(OH)<sub>2</sub>D je visoko kontrolirana putem regulacije aktivnosti 1 $\alpha$ -hidroksilaze. Tako produkciju 1,25(OH)<sub>2</sub>D potiče paratiroidni hormon (PTH) doštitne žlijezde, a smanjuju ioni kalcija (Ca<sup>2+</sup>). Također, i sam 1,25(OH)<sub>2</sub>D trojnim djelovanjem utječe na svoju produkciju i to preko inhibiranja sinteze PTH, inhibiranja aktivnosti 1 $\alpha$ -hidroksilaze te poticanja aktivnosti enzima 24-hidroksilaze. Enzim 24-hidroksilaza inaktivira



1,25(OH)<sub>2</sub>D u bubregu na način da ga pretvara u 24,25-dihidroksivitamin D (24,25(OH)<sub>2</sub>D), metabolit topljiv u vodi koji se izlučuje urinom. Osim ovdje opisane renalne produkcije 1,25(OH)<sub>2</sub>D koja je visoko regulirana pozitivnim i negativnim povratnim spregama s primarnim ciljem održavanja stalne koncentracija kalcija u krvi, postoji i autonomna ekstrarenalna produkcija aktivnog oblika vitamina D u drugim tkivima i stanicama (2,3).

Biološki učinci vitamina D su brojni, a na molekularnoj razini ostvaruju se genskim i negenskim putem. Negenski učinak nastaje vezanjem vitamina D za membranski receptor što pokreće kaskadu događaja koja uključuje formiranje unutarstaničnih sekundarnih glasnika i fosforilaciju unutarstaničnih proteina uzrokujući time aktivaciju enzima ili ionskih kanala što u konačnici modulira aktivnost stanice. Genski učinak ostvaruje se posredstvom receptora vitamina D (VDR) na jezgri stanice koji je gotovo ubikvitarno prisutan u svim tkivima ljudskog organizma i pokazuje značajan polimorfizam. Kompleks vitamina D i VDR-a potiče heterodimerizaciju s retinoidnim X-receptorom (RXR). Takav kompleks 1,25(OH)<sub>2</sub>D-VDR-RXR translocira se u jezgru stanice gdje se veže za gen osjetljiv na vitamin D te modulira gensku ekspresiju odnosno aktivira ili suprimira transkripciju gena (4,5). Cjelokupan metabolizam vitamina D prikazan je na slici 1.



Slika 1. Metabolizam vitamina D u organizmu (preuzeto i prilagođeno prema literaturnom navodu 6).

Osnovni fiziološki učinak vitamina D vezan je uz metabolizam minerala i održavanje zdravlja koštano-mišićnog sustava. Vitamin D pospešuje intestinalnu apsorpciju kalcija i fosfata, stimulira diferencijaciju osteoklasta, potiče resorpciju kalcija iz kosti i potiče mineralizaciju koštanog matriksa. Međutim, uočeni su i brojni nekalcemijski učinci vitamina D kod infekcija, malignih bolesti, autoimunskih i kardiovaskularnih bolesti koji se objašnjavaju imunomodulatornim svojstvima te utjecajem na proliferaciju i diferencijaciju stanica (2,3,4,5).

## 1.2. KLINIČKA PRIMJENA I SUPLEMENTACIJA VITAMINOM D

Brojne studije pokazuju da je nedostatak vitamina D prisutan u cijelom svijetu, u raznim populacijama ispitanika te se stoga smatra globalnim javnozdravstvenim problemom (7). Glavni rizični čimbenici povezani s nedostatkom vitamina D su starija životna dob, ženski spol, tamnija koža, manje izlaganje kože suncu, loše prehrambene navike uz odsutnost obogaćivanja hrane vitaminom D, pretilost te trudnoća i dojenje (2). Razlozi nedostatka vitamina D prikazani su u tablici 1.

Tablica 1. Razlozi nedostatka vitamina D (prilagođeno prema literaturnom navodu 2).

RAZLOZI NEDOSTATKA VITAMINA D
<b>1. Nedovoljan unos hranom i nedovoljno izlaganje kože suncu</b>
<b>2. Poremećaji crijevne apsorpcije (malapsorpcija masti, poremećaj enterohepatičke cirkulacije, gastrektomija, premosnica/resekcija tankog crijeva, celijakija, kronični pankreatitis, upalne bolesti crijeva)</b>
<b>3. Povećana sekvestracija u masnom tkivu (pretilost)</b>
<b>4. Povećan gubitak i razgradnja (nefrotski sindrom, kronična peritonealna dijaliza, lijekovi (antiepileptici, barbiturati, rifampicin, glukokortikoidi))</b>
<b>5. Poremećaj stvaranja (smanjena hidroksilacija u jetri/bubregu uslijed teškog oštećenja jetre/bubrežnog parenhima, primarni hipoparatiroidizam, nasljedna oštećenja gena za <math>1\alpha</math>-hidroksilazu – rahitis tipa I ovisan o vitaminu D)</b>
<b>6. Poremećaj djelovanja (mutacija gena za <math>1,25(\text{OH})_2\text{D}</math> receptor – rahitis tipa II neovisan o vitaminu D)</b>

Pokazatelj statusa vitamina D u organizmu je koncentracija  $25(\text{OH})\text{D}$  u krvi jer njegovo vrijeme polueliminacije iz krvotoka iznosi 2 tjedna i njegova koncentracija dobro korelira s pojavnošću sekundarnog hiperparatiroidizma, rahitisa i osteomalacije. Smatra se da koncentracija  $25(\text{OH})\text{D}$  niža

od 75 nmol/L (30 ng/L) upućuje na manjak ili insuficijenciju vitamina D (hipovitaminozu D) dok koncentracije niže od 50 nmol/L (20 ng/mL) upućuju na nedostatak ili deficit vitamina D. Općenito, postoji stručni konsenzus da su koncentracije 25(OH)D od 75 do 150 nmol/L poželjne u populaciji, a one niže od 50 nmol/L nedostatne za zdravlje muskuloskeletnog sustava. Nedostatak vitamina D može se uspješno liječiti njegovim pripravcima kod većine pacijenata s manjkom tog vitamina. Orijehtacijski se može izračunati da se za svakih 100 IJ unesenog vitamina D3 koncentracija 25(OH)D u krvi povisi za 1,75 – 2,5 nmol/L. Preventivna primjena vitamina D u zdravih odraslih osoba provodi se u dozama od 600 IJ za odrasle osobe (18 – 70 godina) i 800 IJ za osobe starije dobi (> 70 godina). Preventivna primjena vitamina D za pacijente u riziku od nedostatka vitamina D provodi se u dozi od 1500 IJ do 2000 IJ uz gornju granicu dopuštenog unosa od 4000 IJ. Terapijska primjena kod dokazanog nedostatka vitamina D podrazumijeva primjenu doze od 6000 IJ vitamina D tijekom 8 tjedana i potom prelazak na dozu održavanja od 1500 IJ do 2000 IJ. Svim pacijentima koji započinju terapiju glukokortikoidima (u trajanju od 3 mjeseca i dulje), kao i svim ženama u postmenopauzi s osteoporozom preporučuje se suplementacija vitaminom D i kalcijem. Pacijentima na kroničnoj terapiji glukokortikoidima savjetuje se dnevni unos kalcija u dozi 1200 – 1500 mg, a vitamina D u dozi 800 – 1000 IJ. Za žene u postmenopauzi s osteoporozom preporučuje se primjena 800 – 2000 IJ vitamina D uz 1000 – 1200 mg kalcija (iz hrane i dodataka prehrani). Klinička stanja kod kojih može biti korisna nadomjesna primjena vitamina D zbog izvanskeletnih učinaka jesu: autoimunosne bolesti, onkološke bolesti, multipla skleroza, dijabetes, hipertenzija, upalne bolesti crijeva te kod osoba starije dobi radi smanjenja rizika od prijeloma (8). Također, suplementacija vitaminom D može biti korisna i kod COVID-19 bolesti (9). Uz sve navedeno, uvriježena pedijatrijska nacionalna profilaktička mjera u Republici Hrvatskoj je primjena 400 IJ (10 µg) dnevno za svu dojenčad tijekom prve godine života (10).

Prema podacima Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED), rast potrošnje vitamina D (kolekalciferola) u Hrvatskoj, iskazane po definiranoj dnevnoj dozi na tisuću stanovnika na dan (DDD/1000 stanovnika/dan), u razdoblju od 2017. godine do danas je kontinuiran. Štoviše, u 2021. i 2022. godini kolekalciferol se nalazi na prvom mjestu potrošnje iskazane po DDD/1000/dan. Navedeno

se povezuje s primjenom u pedijatrijskoj/odrasloj populaciji u prevenciji rahitisa/osteopenije, suplementacijom kod trudnica i dojlja te primjenom u starijih osoba za prevenciju osteoporoze kao i primjenom kod bolesti COVID-19 (11). S obzirom na kontinuiran rast potrošnje vitamina D, poznavanje regulatornih aspekata pripravaka s vitaminom D predstavlja koristan temelj za procjenu kakvoće i sigurnosti primjene pripravaka dostupnih na tržištu Republike Hrvatske.

### 1.3. ZAKONODAVNI OKVIR PRIPRAVAKA S VITAMINOM D

Iz regulatorne perspektive, pripravci koji sadržavaju vitamin D kao komponentu odgovornu za svoj učinak nalaze se na tržištu u kategoriji dodataka prehrani ili lijekova (12,13).

#### 1.3.1. ZAKONODAVNI OKVIR ZA DODATKE PREHRANI S VITAMINOM D

Dodaci prehrani su pripravci proizvedeni iz koncentriranih izvora hranjivih tvari ili drugih tvari s hranjivim ili fiziološkim učinkom koji imaju svrhu dodatno obogatiti uobičajenu prehranu u cilju održavanja zdravlja. Iz prethodne definicije hranjivim tvarima smatraju se vitamini i minerali, a drugim tvarima s hranjivim/fiziološkim učinkom pripadaju primjerice aminokiseline, esencijalne masne kiseline, vlakna, organi i ekstrakti biljnih vrsta, mikroorganizmi, jestive gljive, alge te pčelinji proizvodi. Farmaceutski oblici dodatka prehrani najčešće su jednostavni oralni dozirni oblici poput tableta, kapsula i pastila, a često i ostali oblici namijenjeni za primjenu u odmjerenim količinama ili za neki drugi poseban način primjene (prašci, granule, tekućine itd.) (14). S obzirom da dodaci prehrani čine specifičnu kategoriju prehrambenih proizvoda, svi opći propisi o hrani primjenjuju se i na dodatke prehrani (npr. sigurnost i zdravstvena ispravnost, prehrambeni aditivi, kontaminanti, nova hrana, opće označivanje, prehrambene i zdravstvene tvrdnje). Europski regulatorni okvir za dodatke prehrani postavljen je prije svega Direktivom 2002/46/EZ o usklađivanju zakona država članica u odnosu na dodatke prehrani čiji je cilj uspostava usklađenih regulatornih zahtjeva na području dodataka prehrani da bi se zaštitili potrošači od mogućih zdravstvenih rizika te reduciralo pružanje obmanjujućih informacija o dodacima prehrani (15). Predmetna direktiva se u pravni poredak Republike Hrvatske prenijela putem Pravilnika o dodacima prehrani (14). Regulatorno tijelo na razini Europske unije (EU) u domeni dodatka prehrani je Europska agencija za sigurnost hrane (EFSA), dok je u Republici Hrvatskoj nadležnost u području dodataka prehrani podijeljena između Ministarstva zdravstva (MIZ), Državnog inspektorata (DIRH) i Hrvatske agencije za poljoprivredu i hranu (HAPIH) (12,16).

### 1.3.2. ZAKONODAVNI OKVIR ZA LIJEKOVE S VITAMINOM D

Lijekom se smatra svaka tvar ili kombinacija tvari sa svojstvima liječenja ili sprječavanja bolesti kod ljudi koja svoj učinak postiže farmakološkim, imunološkim ili metaboličkim djelovanjem (13). Osnovni cilj europske regulative lijekova je osiguranje visoke razine zaštite javnog zdravlja, a zasniva se na načelu da stavljanje lijeka u promet ovisi o izdavanju odobrenja za stavljanje u promet od strane nadležnih tijela. Temeljni pravni akti europskog zakonodavstva za lijekove su Direktiva 2001/83/EZ o zakoniku Zajednice o lijekovima za humanu primjenu i Uredba (EZ) br. 726/2004 kojom se utvrđuju postupci odobravanja lijekova te uspostavlja Europska agencija za lijekove (EMA). Prema tome, navedeni propisi predstavljaju okvir za odobravanje, proizvodnju, distribuciju, oglašavanje i nadzor lijekova u EU. Taj se pravni okvir s vremenom mijenjao i dopunjavao propisima koji detaljnije reguliraju pojedina specifična područja farmaceutskog prava poput lijekova za rijetke bolesti, lijekova za djecu, lijekova za naprednu terapiju te praćenja sigurnosti primjene lijekova nakon dobivanja odobrenja (farmakovigilancija). Dodatno, pravila u provođenju kliničkih ispitivanja lijekova s ciljem utvrđivanja njihove djelotvornosti i sigurnosti u kontroliranim uvjetima, a u svrhu dobivanja odobrenja za stavljanje u promet, postavljena su Uredbom (EU) br. 536/2014 (17,18). Osnovni propis kojim se u zakonodavni poredak Republike Hrvatske prenose europske direktive i uređuje provedba europskih uredbi iz područja lijekova te uspostavlja nacionalna Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) je Zakon o lijekovima (19).

## 2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Poznavanje regulative pripravaka s vitaminom D predstavlja koristan temelj za procjenu kakvoće i sigurnosti primjene pripravaka s vitaminom D dostupnih na tržištu Republike Hrvatske. Cilj ovog specijalističkog rada je dati sveobuhvatan pregled regulatornih aspekata pripravaka s vitaminom D s naglaskom na regulatorne specifičnosti pojedine skupine proizvoda (dodaci prehrani i lijekovi), njihove sličnosti i razlike.



### 3. MATERIJAL I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI

Metode koje su se koristile za izradu ovog rada su pretraživanje i proučavanje znanstvenih članaka, druge stručne literature, pravnih dokumenata (uredbe, direktive, odluke, zakoni, pravilnici), regulatornih smjernica, preporuka i mišljenja vezanih uz tematiku dodatka prehrani i lijekova s vitaminom D te regulatornih zahtjeva u kontekstu osiguravanja njihove kakvoće i sigurnosti primjene.

Znanstvena literatura je pretraživana prema temi istraživanja, predmetu istraživanja, autorima i časopisu. Pretraživanje je provedeno u širokom obimu članaka, od članaka opće tematike do specijaliziranih članaka, pri čemu su odabrani članci relevantni za problematiku specijalističkog rada, te izdvojeni najvažniji rezultati, rasprave i zaključci. Pri pretraživanju literature i prikupljanju relevantnih podataka za izradu specijalističkog rada koristile su se on-line baze podataka (PubMed, ScienceDirect).

Pravni dokumenti (uredbe, direktive, odluke, zakoni, pravilnici), regulatorne smjernice i preporuke preuzeti su s mrežnih stranica Europske komisije, EMA-e, EFSA-e, MIZ-a, HALMED-a, drugih relevantnih institucija i nadležnih tijela u Europskoj uniji/Republici Hrvatskoj kao i službenih glasila Europske Unije (Službeni list Europske unije) i Republike Hrvatske (Narodne novine).

Pretraživanje dodataka prehrani i lijekova s vitaminom D provedeno je putem javnog portala središnjega informacijskog sustava sanitarne inspekcije (SISSI) dostupnog na mrežnim stranicama Državnog inspektorata te baza lijekova dostupnih na mrežnim stranicama Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED), Europske komisije i EMA-e.

### 3.1. REGULATORNA PERSPEKTIVA KAKVOĆE I SIGURNOSTI PRIMJENE DODATAKA PREHRANI S VITAMINOM D

U ovom poglavlju će se prikazati i obraditi regulatorni zahtjevi propisani u europskim i hrvatskim zakonodavnim propisima i regulatornim smjernicama iz područja dodataka prehrani, a koji imaju za cilj osigurati kakvoću i sigurnost primjene dodataka prehrani s vitaminom D. Također, prikazat će se i značajke dodataka prehrani s vitaminom D prisutnih na hrvatskom tržištu iz regulatorne perspektive.

#### 3.1.1. REGULATORNI ZAHTJEVI ZA PROIZVODNJU I OSIGURANJE KAKVOĆE DODATAKA PREHRANI S VITAMINOM D

Zakonska je obveza, prema Uredbi (EZ) br. 852/2004 o higijeni hrane i nacionalnom zakonodavstvu o hrani, da svi proizvođači dodataka prehrani moraju imati uspostavljen sustav analize opasnosti i utvrđivanja kritičnih kontrolnih točaka (HACCP). Postupci temeljeni na načelima HACCP-a predstavljaju sustavan pristup identifikaciji i procjeni kemijskih, fizičkih i bioloških opasnosti i rizika važnih za sigurnost hrane u fazi proizvodnje, skladištenja i distribucije. HACCP sustav definira i načine kako kontrolirati, spriječiti, ukloniti ili smanjiti sigurnosni rizik na prihvatljivu razinu. Načela HACCP-a međunarodno su priznata kao koristan sustav samokontrola za proizvođače dodataka prehrani za upravljanje opasnostima koje se mogu pojaviti u finalnom proizvodu (16,20). HACCP je usklađen s postojećim normama za sustave upravljanja ISO 9001 (Sustav upravljanja kvalitetom) i ISO 22000 (Sigurnost hrane), međutim certifikacija sustava od strane ovlaštenih neovisnih certifikacijskih tvrtki ili nadležnih tijela nije regulatorni zahtjev (21). Obveza osiguranja sljedivosti za sve sastojke ugrađene u hranu te za sve prehrambene proizvode što se odnosi i na dodatke prehrani propisuje se Uredbom (EZ) br. 178/2002 (12). Proizvođači dodataka prehrani sa sjedištem u Republici Hrvatskoj, bez obzira na porijeklo proizvoda (biljni, životinjski, mješoviti), podliježu nadzoru sanitarne inspekcije te moraju biti registrirani i upisani u upisnik registriranih subjekata i objekata koji je sastavni dio središnjega informacijskog sustava sanitarne inspekcije (SISSI). Proizvođači dodataka prehrani dužni su osigurati da objekti u kojima se odvija proizvodnja udovoljavaju odredbama propisa o hrani (22).

Sastojci koji se smiju nalaziti u sastavu dodataka prehrani regulirani su nizom propisa. Tako su vitaminske i mineralne tvari koje se smiju koristiti u proizvodnji dodataka prehrani navedene u prilogima Direktive 2002/46/EZ sa svim izmjenama i dopunama. Druge tvari i sirovine koje se mogu koristiti u dodacima prehrani definirane su posebnim propisima kojima se uređuje dodavanje drugih tvari hrani kako na razini EU tako i na nacionalnoj razini. Stoga se primjerice Uredbom (EZ) br. 1925/2006 sa svim izmjenama i dopunama definiraju tvari čija je uporaba u dodacima prehrani zabranjena, ograničena ili pod nadzorom EU (15). Prisutnost drugih sastojaka u dodacima prehrani regulira se i komplementarnim nacionalnim Pravilnikom o tvarima koje se mogu dodavati hrani i koristiti u proizvodnji hrane te tvarima čije je korištenje u hrani zabranjeno ili ograničeno (23). Predmetnim pravilnikom propisuju se i najveće dopuštene količine vitamina koje se mogu dodavati dodacima prehrani za odrasle te se postavljaju regulatorni zahtjevi u pogledu sadržaja vitamina za dodatke prehrani namijenjene dojenčadi (djeca do 12 mjeseci starosti), maloj djeci (djeca u dobi od jedne do tri godine) i djeci od 3 do 12 godina starosti. Tako je propisano da dodaci prehrani namijenjeni dojenčadi i maloj djeci ne smiju sadržavati u dnevnoj dozi količine vitamina veće od referentnih vrijednosti definiranih posebnim propisima kojima se uređuje hrana za dojenčad i malu djecu (23). Predmetne referentne vrijednosti mogu se pronaći u Pravilniku o prerađenoj hrani na bazi žitarica i dječjoj hrani za dojenčad i malu djecu (24). Također, regulirani su i dodaci prehrani namijenjeni djeci od 3 do 12 godina starosti na način da ne smiju sadržavati u preporučenoj dnevnoj dozi količine vitamina veće od preporučenog dnevnog unosa propisanog u Prilogu XIII. Uredbe (EU) br. 1169/2011 (23). Nadalje, glede zahtjeva za čistoću sastojaka u dodacima prehrani, ni Direktiva 2002/46/EZ niti nacionalni pravilnik o dodacima prehrani trenutačno ne navode kriterije čistoće ni za jednu od dopuštenih vitaminskih tvari. Međutim, u predmetnim propisima jasno se navodi hijerarhija kojom se primjenjuju kriteriji čistoće za sastojke u dodacima prehrani: za tvari za koje postoje kriteriji čistoće definirani posebnim propisom iz područja hrane, isti se primjenjuju i za dodatke prehrani, dok se za tvari za koje još nisu propisani kriteriji čistoće upotrebljavaju opće prihvatljivi kriteriji čistoće preporučeni od strane međunarodnih tijela (14,25).

Kao i svi ostali prehrambeni proizvodi, dodaci prehrani mogu sadržavati aditive. Aditivi su tvari poznatog kemijskog sastava koje se dodaju u svrhu poboljšanja tehnoloških karakteristika proizvodnog postupka ili održavanja senzorskih svojstava gotovog proizvoda (npr. sladila, boje, konzervansi, antioksidansi, punila, nosači itd.). U dodacima prehrani mogu se nalaziti samo prehrambeni aditivi koji su posebno odobreni za uporabu u toj kategoriji hrane u skladu s Uredbom (EZ) br. 1333/2008 (15). S druge strane, tvari koje nisu namjerno dodane, već se u dodatku prehrani nalaze kao rezultat proizvodnje (uključujući radnje provedene u ratarstvu, stočarstvu i veterinarskoj medicini), izrade, prerade, pripreme, obrade, tretiranja, pakiranja, prijevoza/skladištenja ili kao rezultat onečišćenja iz okoliša smatraju se kontaminantima (npr. mikotoksini, biljni toksini, policiklički aromatski ugljikovodici, dioksini, teški metali, nitrati, perklorat itd.). Stoga se i dopuštene količine određenih kontaminanata u dodacima prehrani reguliraju putem Uredbe Komisije (EU) 2023/915 o najvećim dopuštenim količinama određenih kontaminanata u hrani (26). Dodatno, za dodatke prehrani namijenjene dojenčadi i maloj djeci potrebno je razmotriti i odredbe o maksimalnim dopuštenim razinama ostataka pesticida definiranih u nacionalnom zakonodavstvu (24). Uz kemijsku sigurnost dodatka prehrani, potrebno je osigurati i biološku sigurnost što se prvenstveno odnosi na parametre mikrobiološke čistoće koji predstavljaju jednu od ključnih komponenti zdravstvene ispravnosti proizvoda (16,27).

Evaluaciju kvalitete polaznih supstanci za proizvodnju, međuproizvoda te gotovog proizvoda prije puštanja u promet, prema odgovarajućim procedurama i specifikacijama, proizvođači bi trebali razmotriti i implementirati prilikom uspostave učinkovitog HACCP sustava. Nadalje, ključni cilj koji kvalitetan i siguran dodatak prehrani mora postići je osiguravanje kemijske i biološke stabilnosti unutar deklariranog roka valjanosti. Tako bi proizvođači trebali kreirati specifikaciju ispitivanja stabilnosti gotovog proizvoda te provesti odgovarajuće analize, barem kako bi potvrdili da sadržaj sastojaka na kraju roka valjanosti odgovara u zadovoljavajućoj mjeri deklariranom iznosu te da nema očitih ili neprihvatljivih organoleptičkih promjena koje bi ukazivale na upitnu zdravstvenu ispravnost proizvoda. Sveobuhvatan pristup podrazumijevao bi da se već tijekom razvoja proizvoda identificiraju kritični parametri kvalitete koji bi se mogli mijenjati tijekom vremena ili pak parametri koji mogu služiti kao

prediktori stabilnosti proizvoda te da ih se potom uključi u ispitivanja stabilnosti. Iako su studije stabilnosti najpouzdanija metoda za određivanje roka valjanosti dodataka prehrani, postoje i druge metode koje se mogu koristiti, primjerice korištenje (literaturnih) podataka o stabilnosti sastojaka ili predviđanje roka valjanosti na temelju podataka stabilnosti sličnih proizvoda (28). Aktualni europski i hrvatski zakonski propisi i regulatorne smjernice o sigurnosti hrane i dodacima prehrani izričito ne zahtijevaju provođenje analitičke kontrole kvalitete i studija stabilnosti, međutim neupitno propisuju da proizvodi moraju biti sigurni tijekom cijelog roka valjanosti (12,14).

Osnovni regulatorni zahtjevi za proizvodnju i kontrolu kvalitete dodataka prehrani s vitaminom D sumirani su u tablici 2.

Tablica 2. Osnovni regulatorni zahtjevi za proizvodnju i kontrolu kvalitete dodataka prehrani s vitaminom D.

<b>OSNOVNI REGULATORNI ZAHTJEVI ZA PROIZVODNJU I KONTROLU KVALITETE DODATAKA PREHRANI S VITAMINOM D</b>		
<b>ZAHTJEV</b>	<b>POVEZANI PROPIS</b>	<b>NAPOMENA</b>
<b>Dopušteni kemijski oblici vitamina D su:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kolekalciferol</li> <li>• Ergokalciferol</li> </ul>	DIREKTIVA 2002/46/EZ EUROPSKOG PARLAMENTA I VIJEĆA od 10. lipnja 2002. o usklađivanju zakona država članica u odnosu na dodatke prehrani sa svim izmjenama i dopunama	Sastojci s vitaminom D i novi kemijski oblici vitamina D koji su odobreni kao nova hrana prikazani su u tablici 3.
<b>Proizvodnja i identifikacijska oznaka proizvođača:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proizvodnja mora biti u objektu odobrenom od strane nadležnog tijela</li> <li>• Identifikacijska oznaka odobrenog objekta mora biti otisnuta na proizvodu</li> </ul>	UREDBA (EZ) br. 853/2004 EUROPSKOG PARLAMENTA I VIJEĆA od 29. travnja 2004. o utvrđivanju određenih higijenskih pravila za hranu životinjskog podrijetla sa svim izmjenama i dopunama	1. Zahtjevi se primjenjuju za proizvodnju vitamina D <sub>3</sub> iz životinjskog izvora (lanolina) (32). 2. Zahtjevi se primjenjuju ako dodatak prehrani s vitaminom D sadrži sastojke isključivo životinjskog porijekla. Na dodatak prehrani koji se smatra mješovitim proizvodom (sadrži sastojke i biljnog i životinjskog porijekla) navedeni zahtjevi se ne primjenjuju (32). 3. Zahtjevi se primjenjuju na proizvođače unutar EU. Za uvoz iz trećih zemalja postoje definirani posebni zahtjevi (32).

**OSNOVNI REGULATORNI ZAHTJEVI ZA PROIZVODNJU I KONTROLU KVALITETE DODATAKA  
PREHRANI S VITAMINOM D**

ZAHTJEV	POVEZANI PROPIS	NAPOMENA
<p><b>Kontaminanti koji se kontroliraju u proizvodu*:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Teški metali:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- olovo (3 mg/kg)**,</li> <li>- kadmij (1 mg/kg)**</li> <li>- živa (0,1 mg/kg)**</li> </ul> </li> <li>• <b>Policiklički aromatski ugljikovodici (samo ako proizvod sadrži biljna ulja):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ukupni (10 µg/kg)**</li> <li>- benzo(a)piren (2 µg/kg)**</li> </ul> </li> <li>• <b>Pirolizidinski alkaloidi (samo ako proizvod sadrži botaničke pripravke, uključujući ekstrakte):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ukupni (400 µg/kg)**</li> </ul> </li> </ul>	<p>UREDBA KOMISIJE (EU) 2023/915 od 25. travnja 2023. o najvećim dopuštenim količinama određenih kontaminanata u hrani i o stavljanju izvan snage Uredbe (EZ) br. 1881/2006 sa svim izmjenama i dopunama</p>	<p>*Općeniti zahtjevi za dodatke prehrani, pa tako i za dodatke prehrani s vitaminom D **Najveća dopuštena količina prema UREDBI KOMISIJE (EU) 2023/915</p>
<p><b>Relavantni mikrobiološki parametri na početku i na kraju roka valjanosti proizvoda***</b> (patogeni mikroorganizmi npr. <i>Listeria monocytogenes</i> i <i>Salmonella sp.</i>, ali i mikroorganizmi kao indikatori higijene proizvodnog procesa npr. <i>Escherichia coli</i>)</p>	<p>UREDBA KOMISIJE (EZ) br. 2073/2005 od 15. studenoga 2005. o mikrobiološkim kriterijima za hranu sa svim izmjenama i dopunama <u>ne definira</u> specifične mikrobiološke kriterije za dodatke prehrani</p>	<p>*** prema EFSA znanstvenom mišljenju o smjernicama o zahtjevima za razvoj mikrobioloških kriterija (37).</p>
<p><b>Upotreba samo dozvoljenih aditiva u sljedećim kategorijama hrane*:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hrana za dojenčad i malu djecu</li> <li>• Dodaci prehrani kako su definirani u Direktivi 2002/46/EZ</li> </ul> <p><b>Upotreba aditiva koji zadovoljavaju zahtjeve utvrđenih specifikacija za prehrambene aditive*</b></p>	<p>1. UREDBA (EZ) br. 1333/2008 EUROPSKOG PARLAMENTA I VIJEĆA od 16. prosinca 2008. o prehrambenim aditivima; 2. UREDBA KOMISIJE (EU) br. 231/2012 od 9. ožujka 2012. o utvrđivanju specifikacija za prehrambene aditive navedene u prilogima II. i III. Uredbi (EZ) br. 1333/2008 Europskog parlamenta i Vijeća</p>	<p>*Općeniti zahtjevi za dodatke prehrani, pa tako i za dodatke prehrani s vitaminom D</p>

Sektor dodataka prehrani neprestano se razvija, a nove tehnologije u obradi sastojaka i proizvodnji gotovog proizvoda neprestano se uvode kako bi se optimizirao proizvodni postupak ili pak mehanizam otpuštanja sastojaka iz gotovog oblika (npr. za poboljšanje biorasploživosti). Iz tog aspekta važno je

imati na umu da bi novi sastojci hrane te hrana proizvedena novim tehnologijama ili procesima potencijalno mogla biti obuhvaćena regulativom o novoj hrani (Uredba (EZ) br. 2015/2283). Prema Uredbi (EZ) br. 2015/2283 novom hranom se smatra svaka hrana/sastojak za koji u EU-u prije 1997. godine nije postojala povijest sigurne upotrebe. Navedeno znači da se svaki novi kemijski oblik sastojka hrane kao i hrana/sastojak proizveden novom tehnologijom ili postupkom mora procijeniti u skladu s Uredbom (EZ) br. 2015/2283 o novoj hrani kako bi se mogao koristiti u dodacima prehrani (25). Sastojci s vitaminom D i novi kemijski oblici vitamina D odobreni za korištenje u dodacima prehrani kao nova hrana prikazani su u tablici 3.

Tablica 3. Sastojci s vitaminom D i novi kemijski oblici vitamina D odobreni za korištenje u dodacima prehrani kao nova hrana (prilagođeno prema literaturnim navodima 29,30,31).

SASTOJCI S VITAMINOM D I NOVI KEMIJSKI OBLICI VITAMINA D ODOBRENI ZA KORIŠTENJE U DODACIMA PREHRANI KAO NOVA HRANA					
NAZIV I OPIS SASTOJKA	PROPISANI KRITERIJI ČISTOĆE				
<p><b>Pekarski kvasac tretiran UV zračenjem (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>)</b>            Pekarski kvasac (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>) podvrgava se ultraljubičastom zračenju kako bi se potaknulo pretvaranje ergosterola u vitamin D<sub>2</sub> (ergokalciferol). Sadržaj vitamina D<sub>2</sub> u koncentratu kvasca varira od 800 000 do 3 500 000 IU vitamina D/100 g (200–875 µg/g).</p>	<p><b>Mikrobiološki kriteriji za koncentrat kvasca:</b>            Koliformi: ≤ 10<sup>3</sup>/g  <i>Escherichia coli</i>: ≤ 10/g  <i>Salmonella</i>: odsutnost u 25 g</p>				
<p><b>Kalcidiol monohidrat</b>            Nova hrana je kalcidiol monohidrat (25-hidroksikolekalciferol monohidrat), glavni cirkulirajući metabolit vitamina D<sub>3</sub> u tijelu i izvor 1,25-dihidroksivitamina D, biološki aktivnog oblika vitamina D.            Konverzijski faktor: 1 µg kalcidiola = 2,5 µg vitamina D<sub>3</sub> za doze do 10 µg dnevno.</p>	<p><b>Sadržaj: 97,0 – 100 %</b>  <b>Ukupne srodne tvari:</b> ≤ 1,5 %, od čega: Δ22-25(OH)D<sub>3</sub>: ≤ 0,5 %; Lumisterol: ≤ 0,5 %; pre-25(OH)D<sub>3</sub>: ≤ 0,5 %; Tahisterol: ≤ 0,5 %; trans- Vitamin D<sub>3</sub>: ≤ 0,5 %  <b>Ostale nečistoće:</b> ≤ 0,10 %  <b>Sadržaj vode:</b> 3,8 – 5,0 %  <b>Aceton:</b> ≤ 1000 mg/kg  <b>Izopropanol:</b> ≤ 10 mg/kg  <b>Teški metali:</b> Arsen: ≤ 1 mg/kg</p>				
<p><b>Prah od gljiva koji sadržava vitamin D<sub>2</sub></b>            Nova hrana je prah od gljiva koji se proizvodi od gljiva <i>Agaricus bisporus</i> uz kontrolirano izlaganje UV svjetlu. Sadržaj vitamina D<sub>2</sub>*: 1000 – 1300 µg/g; 580–595 µg/g; 125–375 µg/g            *ovisi o svakom pojedinom odobrenom sastojku</p>	<table border="1"> <tr> <td> <p><b>Teški metali:</b>                Olovo: ≤ 0,5 mg/kg                Kadmij: ≤ 0,5 mg/kg                Živa: ≤ 0,1 mg/kg                Arsen: ≤ 0,3 mg/kg</p> </td> <td> <p><b>Mikotoksini:</b>                ukupni &lt; 4 µg/kg</p> </td> </tr> <tr> <td colspan="2"> <p><b>Mikrobiološki kriteriji:</b>                Ukupan broj mikroorganizama: ≤5000 CFU**/g                Ukupan broj kolonija kvasaca i plijesni: &lt;100 CFU/g  <i>E. coli</i>: ≤ 10 CFU/g</p> </td> </tr> </table>	<p><b>Teški metali:</b>                Olovo: ≤ 0,5 mg/kg                Kadmij: ≤ 0,5 mg/kg                Živa: ≤ 0,1 mg/kg                Arsen: ≤ 0,3 mg/kg</p>	<p><b>Mikotoksini:</b>                ukupni &lt; 4 µg/kg</p>	<p><b>Mikrobiološki kriteriji:</b>                Ukupan broj mikroorganizama: ≤5000 CFU**/g                Ukupan broj kolonija kvasaca i plijesni: &lt;100 CFU/g  <i>E. coli</i>: ≤ 10 CFU/g</p>	
<p><b>Teški metali:</b>                Olovo: ≤ 0,5 mg/kg                Kadmij: ≤ 0,5 mg/kg                Živa: ≤ 0,1 mg/kg                Arsen: ≤ 0,3 mg/kg</p>	<p><b>Mikotoksini:</b>                ukupni &lt; 4 µg/kg</p>				
<p><b>Mikrobiološki kriteriji:</b>                Ukupan broj mikroorganizama: ≤5000 CFU**/g                Ukupan broj kolonija kvasaca i plijesni: &lt;100 CFU/g  <i>E. coli</i>: ≤ 10 CFU/g</p>					

**SASTOJCI S VITAMINOM D I NOVI KEMIJSKI OBLICI VITAMINA D ODOBRENI ZA KORIŠTENJE U  
DODACIMA PREHRANI KAO NOVA HRANA**

NAZIV I OPIS SASTOJKA	PROPISANI KRITERIJI ČISTOĆE
	<p><i>Salmonella spp.</i>: nije prisutna u 25 g  <i>Staphylococcus aureus</i>: ≤10 CFU/g                      Koliformi: ≤ 10 CFU/g  <i>Listeria spp.</i>: nije prisutna u 25 g Enterobakterije:                      ≤ 10 CFU/g                      **CFU: jedinice koje formiraju kolonije</p>

Iz aspekta proizvodnje i kontrole dodataka prehrani s vitaminom D svakako treba imati na umu preporuke EFSA-e o referentnim prehranbenim vrijednostima (eng. *dietary reference values*, DRV) za vitamin D kao znanstveno utemeljenih vrijednosti za zdravu populaciju koje bi se trebale koristiti pri postavljanju preporuka za pojedine populacijske grupe ili za pojedince, posebice o gornjoj granici podnošljivog unosa (eng. *tolerable upper intake level*, UL). Gornja granica podnošljivog unosa predstavlja najveći kontinuirani dnevni unos vitamina D koji ne predstavlja rizik od štetnih učinaka na zdravlje ljudi, a prikazana je na slici 2 u ovisnosti o dobnim/populacijskim skupinama i spolu (33).

Vitamin D			
	Dob	Spol	UL
Dojenčad	0-6 mjeseci	Oba spola	25 µg/dan
Dojenčad	7-11 mjeseci	Oba spola	35 µg/dan
Djeca	1-3 godine	Oba spola	50 µg/dan
Djeca	4-6 godina	Oba spola	50 µg/dan
Djeca	7-10 godina	Oba spola	50 µg/dan
Djeca	11-14 godina	Oba spola	100 µg/dan
Djeca	15-17 godina	Oba spola	100 µg/dan
Odrasli	≥ 18 godina	Oba spola	100 µg/dan
Trudnice	≥ 18 godina	Ženski spol	100 µg/dan
Dojilje	≥ 18 godina	Ženski spol	100 µg/dan

UL:  
UL se odnosi na vitamin D u obliku ergokalciferola (vitamin D2) i kolekalciferola (vitamin D3).

Slika 2. Gornje granice podnošljivog unosa (UL) za vitamin D (prilagođeno prema literaturnom navodu 33).



### 3.1.2. REGULATORNI ZAHTJEVI ZA STAVLJANJE NA TRŽIŠTE I OZNAČIVANJE DODATAKA PREHRANI S VITAMINOM D

#### 3.1.2.1. OZNAČIVANJE I ZDRAVSTVENE TVRDNJE

Jedan od osnovnih ciljeva regulative o dodacima prehrani je osigurati pružanje objektivnih i ne obmanjujućih informacija o proizvodu. Odredbe Uredbe (EU) br. 1169/2011 Europskog parlamenta i Vijeća od 25. listopada 2011. o informiranju potrošača o hrani sa svim izmjenama i dopunama odnose se i na označivanje dodataka prehrani. Tako se primjerice iz navedene Uredbe deriviraju:

- obvezni podaci na deklaraciji dodataka prehrani: naziv, popis sastojaka padajućim redoslijedom s obzirom na masu, istaknuto navođenje alergena i tvari koje izazivaju intolerancije, neto količina proizvoda, rok valjanosti, posebni uvjeti čuvanja/upotrebe
- zahtjevi za prezentiranje i čitljivost obveznih podataka na deklaraciji dodataka prehrani.

Osim navedenog, s obzirom na sastojke i njihove količine u konačnom proizvodu potrebno je ocijeniti postoji li obveza navođenja pojedinih dodatnih navoda na pakiranju, primjerice prisutnost sladila ili navođenja upozorenja o mogućem laksativnom učinku ako proizvod sadržaj više od 10% poliola (35). Nadalje, EU zakonodavstvom se prati upotreba odobrenih genetski modificiranih organizama/sastojaka u hrani te se njihovo prisustvo u dodatku prehrani mora jasno navesti na označivanju (36).

Uz uvažavanje odredbi propisa o informiranju potrošača o hrani, označivanje dodataka prehrani mora sadržavati dodatne obvezne informacije pa se tako uz naziv proizvoda mora istaknuti navod „*dodatak prehrani*“, prikazati količina hranjivih i drugih tvari s fiziološkim učinkom u preporučenoj dnevnoj dozi, upozoriti da preporučene dnevne doze ne smiju biti prekoračene, navesti kako dodatak prehrani nije zamjena za uravnoteženu i raznovrsnu prehranu te da je proizvod potrebno čuvati izvan dohvata djece (14). Obveza navođenja dodatnih nacionalna ograničenja i upozorenja ovisi o tome sadrži li dodatak prehrani pojedini regulirani sastojak iz Pravilnika o tvarima koje se mogu dodavati hrani i koristiti u proizvodnji hrane te tvarima čije je korištenje u hrani zabranjeno ili ograničeno (23). Osim toga,

prezentacija i oglašavanje ne smiju dodacima prehrani pripisivati svojstva prevencije, liječenja ili izlječenja ljudskih bolesti niti upućivati na takva svojstva (14). Međutim, postoje zdravstvene i prehrambene tvrdnje koje se pod određenim uvjetima mogu koristiti prilikom označivanja, reklamiranja i prezentiranja dodataka prehrani. Sve zdravstvene i prehrambene tvrdnje moraju biti znanstveno potkrijepljene, u skladu s Uredbom (EZ) br. 1924/2006 te odobrene od strane Europske agencije za sigurnost hrane (EFSA) (41). Zdravstvena tvrdnja jest svaka tvrdnja (uključujući i slikovno, grafičko ili simboličko predstavljanje) kojom se izjavljuje, sugerira ili navodi na zaključak da kategorija hrane, određena hrana ili sastojak hrane utječe na zdravlje ljudi. Upućivanja na opće, nespecifične koristi hranjive tvari ili proizvoda za opće zdravlje ili dobrobit u vezi sa zdravljem, kao i korištenje općih nespecifičnih tvrdnji (npr. za zdravlje kostiju) dopušteno je samo ako je popraćeno specifičnom odobrenom zdravstvenom tvrdnjom, ali mora postojati veza između opće i specifične odobrene tvrdnje što znači da odobrena zdravstvena tvrdnja mora biti navedena u neposrednoj blizini opće nespecifične tvrdnje. Nadalje, ukoliko neki proizvod ima trgovački naziv koji se tumači kao zdravstvena tvrdnja, isti se može koristiti pod uvjetom da se uz takav naziv proizvoda navodi i zdravstvena tvrdnja na koju on upućuje. Zdravstvena tvrdnja mora se uvijek navoditi za hranjivu tvar, hranu ili kategoriju hrane za koju je odobrena, a ne za proizvod koji sadrži tu tvar (38). Dodatni nacionalni zahtjev za korištenje zdravstvene tvrdnje za koju još nije dovršena procjena Europske agencije za sigurnost hrane i/ili razmatranje Europske komisije (tzv. „*on-hold*“ tvrdnja) je da se ista može koristiti samo ukoliko je prije stavljanja na tržište Republike Hrvatske pribavljeno rješenje Ministarstva zdravstva o uvrštavanju u program monitoringa dodatka prehrani na kojem se ističe takva zdravstvena tvrdnja (39).

Prikaz specifičnih regulatornih zahtjeva za označivanje dodataka prehrani s vitaminom D sumiran je u tablici 4.

Tablica 4. Specifični regulatorni zahtjevi za označivanje dodataka prehrani s vitaminom D.

SPECIFIČNI REGULATORNI ZAHTJEVI ZA OZNAČIVANJE DODATAKA PREHRANI S VITAMINOM D		
ZAHTJEV	POVEZANI PROPIS	NAPOMENA
<p><b>Deklarirani sadržaj vitamina D na vanjskom označivanju mora uzeti u obzir prosječne vrijednosti temeljene na proizvođačevoj analizi proizvoda</b></p>	<p>Pravilnik o dodacima prehrani</p>	<p>1. Prihvatljive razlike između deklariranog sadržaja vitamina D i onih utvrđenih tijekom službenih kontrola razrađene su i definirane smjernicom Europske Komisije o postavljanju tolerancija za vrijednosti hranjivih tvari deklariranih na naljepnici. Izmjerena vrijednost treba biti unutar dopuštenih odstupanja oko deklarirane vrijednosti tijekom cijelog roka trajanja proizvoda. Osnovno pravilo tolerancije za dodatke prehrani je +50% i -20% izmjerenog sadržaja oko deklarirane vrijednosti (mjerna nesigurnost uključena). U slučaju da se deklarirana vrijednost podudara sa najmanjom/najvećom propisanom količinom za korištenje zdravstvene tvrdnje tada se u smjeru donje/gornje prihvatljive količine tolerira samo odstupanje u iznosu mjerne nesigurnosti (40). 2. Najveće dopuštene dnevne doze vitamina D u dodacima prehrani u Republici Hrvatskoj prikazane su u tablici 5.</p>
<p><b>Odobrene zdravstvene tvrdnje:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vitamin D doprinosi normalnoj apsorpciji/ iskorištenju kalcija i fosfora</li> <li>2. Vitamin D doprinosi normalnoj razini kalcija u krvi</li> <li>3. Vitamin D doprinosi održavanju normalnih kostiju</li> <li>4. Vitamin D doprinosi održavanju normalne funkcije mišića</li> <li>5. Vitamin D doprinosi održavanju normalnih zubi</li> <li>6. Vitamin D doprinosi normalnoj funkciji imunološkog sustava</li> <li>7. Vitamin D ima ulogu u procesu dijeljenja stanica</li> </ol>	<p>UREDBA KOMISIJE (EU) br. 432/2012 od 16. svibnja 2012. o utvrđivanju popisa dopuštenih zdravstvenih tvrdnji koje se navode na hrani, osim onih koje se odnose na smanjenje rizika od bolesti te na razvoj i zdravlje djece sa svim izmjenama i dopunama</p>	<p>Tvrdnje se smiju koristiti samo ako dodatak prehrani u preporučenoj dnevnoj dozi sadrži najmanje 15% preporučenog dnevnog unosa vitamina D koji iznosi 5 µg (200 IJ) (35,41)</p>

**SPECIFIČNI REGULATORNI ZAHTJEVI ZA OZNAČIVANJE DODATAKA PREHRANI S VITAMINOM D**

<b>ZAHTJEV</b>	<b>POVEZANI PROPIS</b>	<b>NAPOMENA</b>
<p><b>Odobrena zdravstvena tvrdnja koja se odnose na smanjenje rizika od bolesti:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li><b>Vitamin D pridonosi smanjenju rizika od pada kao posljedice posturalne nestabilnosti i mišićne slabosti. Padovi su rizični faktor za lomove kostiju muškaraca i žena koji imaju 60 ili više godina.</b></li> </ol>	<p>UREDBA KOMISIJE (EU) br. 1228/2014 od 17. studenoga 2014. o odobrenju i uskraćivanju odobrenja za određene zdravstvene tvrdnje navedene na hrani koje se odnose na smanjenje rizika od bolesti</p>	<p>Ova tvrdnja može se koristiti samo za dodatke prehrani koji u dnevnoj dozi sadržavaju najmanje 15 µg (600 IJ) vitamina D. Potrošač mora biti obaviješten da se povoljno djelovanje postiže dnevnim unosom od najmanje 20 µg vitamina D iz svih izvora. Ova se tvrdnja može koristiti samo za dodatke prehrani s vitaminom D koji su namijenjeni ženama i muškarcima koji imaju 60 ili više godina (42).</p>
<p><b>Odobrene zdravstvene tvrdnje koje se odnose na razvoj i zdravlje djece:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li><b>Vitamin D je potreban za normalan rast i razvoj dječjih kostiju</b></li> <li><b>Vitamin D pridonosi normalnoj funkciji imunološkog sustava djece</b></li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>UREDBA KOMISIJE (EZ) br. 983/2009 od 21. listopada 2009. o odobrenju i uskraćivanju odobrenja za određene zdravstvene tvrdnje navedene na hrani koje se odnose na smanjenje rizika od bolesti te na razvoj i zdravlje djece;</li> <li>UREDBA KOMISIJE (EU) 2016/1389 od 17. kolovoza 2016. o odobrenju zdravstvene tvrdnje koja se navodi na hrani, a odnosi se na razvoj i zdravlje djece</li> </ol>	<p>Tvrdnje se smiju koristiti samo ako dodatak prehrani u preporučenoj dnevnoj dozi sadrži najmanje 15% preporučenog dnevnog unosa vitamina D koji iznosi 5 µg (200 IJ) (35,41)</p>
<p><b>Zabranjene zdravstvene tvrdnje:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li><b>Vitamin D doprinosi normalnoj funkciji štitnjače</b></li> <li><b>Vitamin D doprinosi održavanju normalne funkcije kardiovaskularnog sustava</b></li> </ol>	<p>Nije primjenjivo.</p>	<p>Negativna mišljenja EFSA o uzročno-posljedičnoj vezi između unosa vitamina D i predložene tvrdnje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EFSA Opinion reference 2009;7(9):1227 (43)</li> <li>• EFSA Opinion reference 2010;8(2):1468 (44)</li> </ul>
<p><b>Obvezni navodi na označivanju ako dodatak prehrani sadrži kalcidiol monohidrat:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- „kalcidiol (kalcifediol) monohidrat (vitamin D)“</li> <li>- izjava da predmetni dodatak prehrani ne smiju konzumirati dojenčad i djeca mlađa od tri godine/djeca mlađa od 11 godina, ovisno o dobnoj skupini kojoj je proizvod namijenjen</li> </ul>	<p>PROVEDBENA UREDBA KOMISIJE (EU) 2024/1052 od 10. travnja 2024. o odobravanju stavljanja na tržište kalcidiol monohidrata kao nove hrane i o izmjeni Provedbene uredbe (EU) 2017/2470</p>	<p>Kalcidiol je od strane EFSA-e ocijenjen kao siguran za upotrebu u dodacima prehrani. Najveća dopuštena količina je 10 µg dnevno za djecu stariju od 11 godina i odrasle, odnosno 5 µg dnevno za djecu u dobi od 3 do 10 godina (45).</p>
<p><b>Obvezni navodi na označivanju ako dodatak prehrani sadrži prah od gljiva koji sadržava vitamin D<sub>2</sub>:</b></p>	<p>PROVEDBENA UREDBA KOMISIJE (EU) 2020/1163 od 6. kolovoza 2020. o odobravanju stavljanja na</p>	<p>Prah od gljiva koji sadržava vitamin D<sub>2</sub> je od strane EFSA-e ocijenjen kao siguran za upotrebu u dodacima prehrani.</p>

## SPECIFIČNI REGULATORNI ZAHTJEVI ZA OZNAČIVANJE DODATAKA PREHRANI S VITAMINOM D

ZAHTJEV	POVEZANI PROPIS	NAPOMENA
<ul style="list-style-type: none"> <li>- „Prah od gljiva koji sadržava vitamin D<sub>2</sub>, tretiran UV zračenjem”</li> <li>- Izjava da predmetni dodatak prehrani ne smiju konzumirati dojenčad ni djeca mlađa od tri godine</li> </ul>	tržište praha od gljiva koji sadržava vitamin D <sub>2</sub> kao nove hrane u skladu s Uredbom (EU) 2015/2283 Europskog parlamenta i Vijeća i o izmjeni Provedbene uredbe Komisije (EU) 2017/2470	Najveća dopuštena količina vitamina D <sub>2</sub> iz praha gljivica je 15 µg (600 IJ) na dan (46).

### 3.1.2.2. STAVLJANJE NA TRŽIŠTE I NADZOR TRŽIŠTA

U Republici Hrvatskoj regulativa dodataka prehrani slijedi europske smjernice kako bi se osigurala sigurnost i kvaliteta proizvoda. Uz poštivanje europskih standarda, postoje i dodatne nacionalne specifičnosti:

- za dodatke prehrani koji sadrže dozvoljene tvari u količinama koje prelaze njihove maksimalne dopuštene količine
- za dodatke prehrani koji sadrže tvari koje nisu navedene u posebnim propisima kao dozvoljene za proizvodnju dodataka prehrani
- za dodatke prehrani označene zdravstvenim tvrdnjama za koje još nije dovršena procjena EFSA-e
- za dodatke prehrani namijenjene dojenčadi i maloj djeci

Stavljanje na tržište Republike Hrvatske dodataka prehrani iz navedenih skupina nije unaprijed zabranjeno, već se mora ishoditi dozvola Ministarstva zdravstva u vidu rješenja o uvrštavanju u program monitoringa. Predmetnim rješenjem mogu se odrediti posebni uvjeti stavljanja na tržište i uporabe. Za ishodenje rješenja propisana dokumentacija je sljedeća:

- proizvođačka specifikacija s podacima o kvalitativnom i kvantitativnom sastavu proizvoda

- dokaz o kemijskim oblicima vitamina i minerala za proizvode koji ih sadrže te izjavu o količini (masi) polazne biljne droge i vrsti ekstrakcijskog otapala za proizvode koji sadrže određene biljne vrste dozvoljene u dodacima prehrani posebnim propisom
- idejno rješenje ambalaže ili idejno rješenje originalne ambalaže i predloženi tekst deklaracije na hrvatskom jeziku
- izvod iz Upisnika registriranih objekata Ministarstva (ako se dodatak prehrani proizvodi u Republici Hrvatskoj), odnosno podatke o subjektu u poslovanju s hranom koji je odgovoran za provedbu propisa o hrani
- dokaze o netoksičnosti i sigurnosti primjene kod ljudi (izjava o sadržaju genetski modificiranih organizama/sastojaka, izjava o alergenima te drugi dokazi kojima se potvrđuje sigurnost i prikladnost proizvoda u predloženim uvjetima uporabe, a u slučaju dodatka prehrani namijenjenog dojenčadi i maloj djeci potrebno je dostaviti dokaze kojima se potvrđuje sigurnost i prikladnost proizvoda za tu skupinu potrošača)
- dokaz udovoljava li proizvod ili sastojci proizvoda posebnim propisima koje se odnose na novu hranu, ako je primjenjivo
- ID zdravstvene tvrdnje za koje još nije dovršena procjena EFSA-e, ako je primjenjivo

Za sve ostale dodatke prehrani koji su, prema procjeni subjekta koji proizvod stavlja na tržište, u potpunosti u skladu s pozitivnim propisima u pogledu sastava i načina primjene nije potrebno ishođenje rješenja. Takav dodatak prehrani se stavlja na tržište Republike Hrvatske uz slanje obavijesti Ministarstvu zdravstva o stavljanju na tržište. Uz obavijest o stavljanju na tržište dodatka prehrani mora se priložiti osnovna dokumentacije koja potvrđuje usklađenost s propisima: idejno rješenje hrvatske ambalaže ili tekst označavanja proizvoda na hrvatskom jeziku i idejno rješenje originalne ambalaže, dokaz o kemijskim oblicima vitamina i minerala za proizvode koji ih sadrže te izjavu o količini (masi) polazne biljne droge i vrsti ekstrakcijskog otapala za proizvode koji sadrže određene biljne vrste dozvoljene u dodacima prehrani posebnim propisom (47). Dodaci prehrani prisutni na tržištu Republike Hrvatske i uvršteni u sustav monitoringa podliježu službenim kontrolama koje su pod nadležnošću

Državnog inspektorata. Službene kontrole podrazumijevaju uzrokovanje iz prometa i instrumentalnu analizu dodataka prehrani u ovlaštenim laboratorijima s ciljem utvrđivanja sukladnosti proizvoda sa primjenjivim propisima iz područja sigurnosti i zdravstvene ispravnosti hrane (16,34).

Pregled dodataka prehrani s vitaminom D koji su uvršteni u program monitoringa u Republici Hrvatskoj sadržan je u tablici 5.

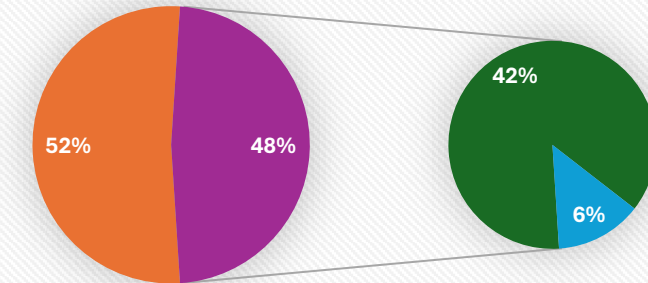
Tablica 5. Pregled dodataka prehrani s vitaminom D uvrštenih u program monitoringa u Republici Hrvatskoj.

PREGLED DODATAKA PREHRANI S VITAMINOM D UVRŠTENIH U PROGRAM MONITORINGA U REPUBLICI HRVATSKOJ	
NAPOMENE	
1)	<p>Podaci su prvenstveno dobiveni pretragama Registra dodataka prehrani i hrane za posebne prehrambene potrebe (dalje u tablici „registar“) dostupnog na javnom portalu središnjega informacijskog sustava sanitarne inspekcije na poveznici <a href="https://sissijavneusluge.dirh.hr/SISSI_JavneForme/uvodna.aspx">https://sissijavneusluge.dirh.hr/SISSI_JavneForme/uvodna.aspx</a>; ključne riječi: „vitamin D“, „D3“, „D2“; pretraživanje po: nazivu proizvoda; datum pretraga: 30.06.2024. Duplikati dobiveni pretragama (isti ID proizvoda) isključeni su iz analize.</p> <p>Registar je moguće pretraživati po nazivu proizvoda i po podnositelju zahtjeva. Podaci koji se vode u registru su: ID, vrsta hrane, naziv hrane, farmaceutski oblik, podnositelj zahtjeva. S obzirom da preporučena dnevna doza vitamina D za dodatak prehrani nije dostupna kao zaseban podatak u registru (za neke proizvode može se iščitati iz naziva proizvoda), prema potrebi su dodatno pretraživane deklaracije dostupne na mrežnim stranicama proizvođača ili prodajnih subjekata (ljeekarne, drogerije, trgovine prehrambenim proizvodima itd.).</p>
2)	<p>U skladu s nacionalnim propisima <b>najveća dopuštena dnevna doza vitamina D po dobnoj skupini iznosi:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>a. <b>Za dojenčad i malu djecu (0-3 godina): 10 µg (400 IJ) (23,24)</b></li><li>b. <b>Za djecu (3-12 godina): 5 µg (200 IJ) (23,35)</b></li><li>c. <b>Za odrasle: 10 µg (400 IJ) (23)</b></li></ul>
3)	<p>Za dodatke prehrani koji sadrže <b>više od najveće dopuštene dnevne doze vitamina D u preporučenom dnevnom unosu kao i za dodatke prehrani namijenjene dojenčadi i maloj djeci (bez obzira na sadržaj vitamina D)</b> potrebno je rješenje Ministarstva zdravstva prije stavljanja na tržište (18)</p>

PREGLED DODATAKA PREHRANI S VITAMINOM D UVRŠTENIH U PROGRAM MONITORINGA U REPUBLICI HRVATSKOJ

**Dodaci prehrani iz registra - osnovni pregled (N=294)**

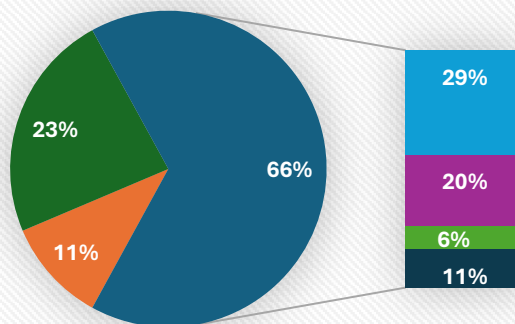
N = ukupan broj proizvoda uzetih u analizu



- Dodaci prehrani s vitaminom D
- Dodaci prehrani - višekomponentne kombinacije s vitaminom D
- Dodaci prehrani za odrasle
- Dodaci prehrani za dojenčad i djecu

**Dodaci prehrani s vitaminom D - podjela prema sadržaju vitamina D u preporučenoj dnevnoj dozi (N= 141)**

N = ukupan broj proizvoda uzetih u analizu



- > 400 IJ
- Nepoznato
- ≤ 400 IJ
- 1000 IJ
- 2000 IJ
- 4000 IJ
- ostalo

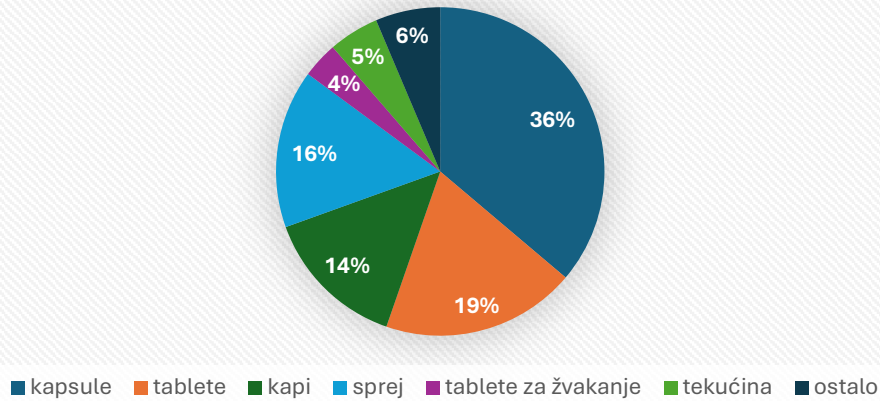


PREGLED DODATAKA PREHRANI S VITAMINOM D UVRŠTENIH U PROGRAM MONITORINGA U REPUBLICI HRVATSKOJ

Dodaci prehrani s vitaminom D - farmaceutski oblici

(N=141)

N = ukupan broj proizvoda uzetih u analizu



U području nadzora nad sigurnom primjenom dodataka prehrani prema europskim regulatornim propisima nije predviđena uspostava sustava nutrivigilancije odnosno procesa za sustavno prikupljanje, analizu i procjenu informacija o štetnim učincima primjene dodataka prehrani (48). Međutim, na inicijativu Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, na nacionalnoj razini je uspostavljena shema za praćenje sigurnosti dodataka prehrani te je time omogućeno korisnicima da prijave neželjene učinke koje su iskusili prilikom korištenja dodataka prehrani. Osnovi cilj ove inicijative je praćenje sigurnosti dodatka prehrani s obzirom na aktivne sastojke te usporedba nacionalnih podataka s podacima prijavljenima u međunarodni sustav uzbunjivanja (RASFF) (49). RASFF sustav prvenstveno je informatički alat kojem je svrha brza razmjena informacija među državama članicama mreže o zdravstvenim rizicima povezanim s hranom i hranom za životinje. Brza razmjena informacija omogućuje svim nadležnim tijelima uključenim u RASFF sustav da u realnom vremenu provjere je li identificirana opasnost, utječe li na njihovo nacionalno tržište te jesu li potrebne hitne mjere. Nadležna tijela pogođenih zemalja odgovorna su za poduzimanje nužnih hitnih mjera, uključujući izravno

obavještanje javnosti, povlačenje proizvoda s tržišta i provedbu kontrola na terenu. Nadalje, predmetni sustav omogućuje svim uključenim državama da poduzmu koordinirane, usklađene i istovremene mjere kako bi osigurali najvišu razinu zaštite potrošača (50). Pretragom RASFF-ovog portala koji sadrži informacije o opozivu hrane i upozorenjima na javno zdravlje u svim zemljama EU, za kategoriju hrane: hrana za posebne prehrambene potrebe, dodaci prehrani i hrana obogaćena nutrijentima (eng. *dietetic foods, food supplements and fortified foods*), identificirano je 12 prijava za vitamin D. Sve prijave odnosile su se na previsoki sadržaj vitamina D u dodacima prehrani, međutim niti jedna prijava nije imala utjecaj na hrvatsko tržište (51).

## 3.2. REGULATORNA PERSPEKTIVA KAKVOĆE I SIGURNOSTI PRIMJENE LIJEKOVA S VITAMINOM D

U ovom poglavlju će se prikazati i obraditi regulatorni zahtjevi propisani u europskim i hrvatskim zakonodavnim propisima i regulatornim smjernicama iz područja lijekova, a koji imaju za cilj osigurati kakvoću i sigurnost primjene lijekova s vitaminom D. Također analizirat će se značajke lijekova s vitaminom D prisutnih na hrvatskom tržištu iz regulatorne perspektive.

### 3.2.1. REGULATORNI ZAHTJEVI ZA PROIZVODNJU I OSIGURANJE KAKVOĆE LIJEKOVA S VITAMINOM D

Provođenje razvojnih studija je osnovni preduvjet da se proizvede lijek primjerene razine kakvoće za svoju uporabu. Nadalje, ispravno provedeni razvoj lijeka osigurava primjenu specifikacije puštanja u promet i specifikacije ispitivanja stabilnosti s relevantnim parametrima kakvoće lijeka koji odražavaju postizanje željenih karakteristika lijeka. Prema tome, lijekovi moraju biti razvijeni u skladu s načelima farmaceutskog razvoja koji obuhvaća oblikovanje i razvoj formulacije, proces proizvodnje, karakterizaciju sirovina, te stabilnost lijeka. U procesu razvoja važno je utvrditi fizikalno-kemijska svojstva djelatne tvari koja su kritična za kvalitetu lijeka uzimajući u obzir farmaceutski oblik, način i put primjene lijeka (npr. topljivost, veličina čestica, kristalna forma i polimorfizam, kemijska i fizikalna stabilnost itd.). Osim identifikacije kritičnih svojstava djelatne tvari, korisno je utvrđivanje kritičnih parametara formulacije i kritičnih parametara proizvodnog postupka (procesnih parametara) koji utječu na kvalitetu lijeka. Nadalje, osim djelatne tvari, lijek može sadržavati i pomoćne tvari. Pomoćne tvari su nužne pri tehnološkom procesu izrade formulacije ili posjeduju svojstva kojima utječu na održavanje kemijske i fizikalne stabilnosti djelatne tvari ili pak na brzinu otpuštanja djelatne tvari iz formulacije lijeka. Kompatibilnost djelatne i pomoćnih tvari mora se ispitati tijekom razvojne faze lijeka, a kakvoća pomoćnih tvari mora biti odgovarajuća za njihovo korištenje pri izradi lijekova. Iz navedenih aspekta korisno je provođenje pretformulacijskih i formulacijskih ispitivanja. Podaci

dobiveni u fazi razvoja lijeka sastavni su dio obavezne dokumentacije za predaju nadležnom tijelu na ocjenu u postupku davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (52).

Iz tehnološkog aspekta oblikovanja vitamina D i analoga u gotov farmaceutski oblik prikladan za primjenu treba imati na umu njihovu slabu topljivost u vodenom mediju, termolabilnost te osjetljivost na sunčevu svjetlost. Stvaranje soli, mikronizacija čestica djelatne tvari te modifikacija pH medija su konvencionalne metode za poboljšanje topljivosti djelatne tvari dok se u nekonvencionalne metode ubrajaju priprava čvrste disperzije, samoemulgirajućeg sustava za isporuku lijeka i nanoemulzifikacija. Zbog sve većeg saznanja o brojnim izvanskeletnim učincima vitamina D, ispitivanja njegovog uklapanja u nove terapijske sustave za isporuku lijeka poput čvrstih disperzija, samoemulgirajućih sustava i nanoemulzija dobivaju na značaju iz aspekta nadvladavanja ograničavajućih fizikalno-kemijskih svojstava same djelatne tvari te mogućnosti njezine ciljane dostave na mjesto djelovanja (53).

Prilikom serijske proizvodnje i kontrole kakvoće lijekova potrebno je uspostaviti efikasan farmaceutski sustav kakvoće. Prema smjernicama o dobroj proizvođačkoj praksi za lijekove, zahtjevi za proizvodnju lijekova obuhvaćaju različite aspekte proizvodnog procesa kako bi se osigurala dosljedna proizvodnja lijekova u skladu sa standardima kakvoće primjerenima za njihovu uporabu. Ključni zahtjevi su:

**1. Organizacijska struktura i osoblje:**

- Proizvođač mora imati adekvatnu organizacijsku strukturu s jasno definiranim odgovornostima.
- Osoblje mora biti stručno osposobljeno i imati stalnu edukaciju o dobrim proizvođačkim praksama.
- Moraju biti osigurane higijenske mjere za osoblje koje sudjeluje u proizvodnji.

**2. Prostorije i oprema:**

- Prostorije za proizvodnju moraju biti dizajnirane, konstruirane i održavane na način koji omogućava proizvodnju lijekova u skladu sa zahtjevima kvalitete.
- Prostorije moraju biti čiste, uredne i bez kontaminacije.

- Oprema koja se koristi u proizvodnji mora biti adekvatno održavana, kalibrirana i validirana.

### **3. Dokumentacija:**

- Sva proizvodnja mora biti dokumentirana putem pisanih postupaka i zapisa.
- Dokumentacija mora biti jasna, točna i ažurirana.
- Postupci proizvodnje, kontrole kvalitete, izdavanja serije i skladištenja moraju biti detaljno opisani u dokumentaciji.

### **4. Proizvodnja:**

- Proizvodni procesi moraju biti definirani, validirani i kontrolirani.
- Svi koraci proizvodnje moraju biti praćeni u skladu s utvrđenim postupcima.
- Moraju biti uspostavljeni postupci za sprečavanje kontaminacije i unakrsne kontaminacije.

### **5. Kontrola kvalitete:**

- Kontrola kvalitete mora biti neovisna o proizvodnji i mora imati odgovarajuće resurse i osoblje.
- Sirovine, poluproizvodi i gotovi proizvodi moraju biti testirani prema definiranim specifikacijama.
- Svi testovi moraju biti dokumentirani, a rezultati ocijenjeni prije izdavanja serije.

### **6. Nabava materijala:**

- Svi materijali korišteni u proizvodnji moraju biti nabavljeni od odobrenih dobavljača.
- Sirovine, ambalažni materijali i pomoćne tvari moraju biti ispitani i odobreni prije upotrebe.

### **7. Postupci za povlačenje i sumnje na neusklađenost:**

- Proizvođač mora imati uspostavljene postupke za brzo povlačenje proizvoda s tržišta u slučaju neusklađenosti ili opasnosti po zdravlje.
- Svi slučajevi sumnje na neusklađenost moraju biti temeljito istraženi i dokumentirani.

## 8. Samoinspekcija i kontrola:

- Proizvođač mora redovito provoditi samoinspekcije kako bi osigurao usklađenost s dobrim proizvođačkim praksama.
- Nalazi samoinspekcija moraju biti dokumentirani i poduzete korektivne mjere gdje je potrebno (54).

Europska farmakopeja predstavlja službeni propis za kontrolu kakvoće lijekova za države potpisnice Konvencije o izradi Europske farmakopeje. Objavljuje ju Europsko ravnateljstvo za kakvoću lijekova i zdravstvenu skrb (eng. *European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare*, EDQM) Vijeća Europe (eng. *Council of Europe*) u Strasbourgu. Europska farmakopeja podijeljena je u sljedeće organizacijske cjeline:

- Opće napomene – osnovne informacije koje se primjenjuju na sve tekstove u farmakopeji te osnovna pravila i izrazi za razumijevanje tekstova farmakopeje
- Opća poglavlja – opći zahtjevi za analitičke metode, tehnike, opremu i validaciju
- Opće monografije (primjenjive su uvijek za relevantni lijek):
  - opće monografije za klase djelatnih tvari (klase su definirane na temelju različitih kriterija npr. isti proces proizvodnje, podrijetlo ili faktori rizika)
  - opće monografije za farmaceutske oblike prema fizikalnim svojstvima ili mjestu primjene
- Pojedinačne monografije – zahtjevi kakvoće za pojedinu djelatnu tvar/smjesu djelatnih tvari ili pripravak, upotpunjuju se zahtjevima iz općih monografija (55)

Važan aspekt osiguranja kakvoće lijeka odnosi se na regulatorne zahtjeve u kontroli onečišćenja u lijekovima. Naime onečišćenja u lijekovima mogu imati neželjene farmakološke učinke, toksična svojstva, uzrokovati nuspojave, utjecati na aktivnost i stabilnost lijekovite tvari, bioraspoloživost i učinkovitost lijeka, kao i utjecati na rezultate analitičkih ispitivanja lijekova. Prema ICH smjernicama, onečišćenja u lijekovima se mogu podijeliti u tri skupine: organska onečišćenja (početne sirovine,

nusprodukti, međuprodukti i razgradni produkti), anorganska onečišćenja (anorganski katalizatori, reagensi i ligandi, anorganske soli, teški metali itd.) i ostatna otapala. Onečišćenja mogu zaostati iz proizvodnog postupka djelatne/pomoćne tvari ili nastati tijekom proizvodnje/uskladištenja lijeka. ICH smjernicama postavljeni su pragovi (eng. *threshold limits*) ispod kojih nije potrebno izvještavanje o prisutnim onečišćenjima (prag izvještavanja), strukturna karakterizacija onečišćenja (prag identifikacije) ili procjena biološke sigurnosti onečišćenja (prag kvalifikacije). Kontrola onečišćenja prema ICH smjernicama obuhvaća:

- navođenje svakog poznatog i nepoznatog organskog onečišćenja u specifikaciji lijeka
- strukturnu karakterizaciju svakog nepoznatog organskog onečišćenja pronađenog u količini iznad postavljenog praga identifikacije
- navođenje ukupnih organskih onečišćenja, kojih neidentificiranih zajedno ne smije biti više od 0,5 %
- navođenje anorganskih onečišćenja i ostatnih otapala

Prema Europskoj farmakopeji, onečišćenja se dijele na specificirana onečišćenja (identificirana ili neidentificirana) i ostala onečišćenja koja se mogu dokazati. Pojednog neidentificiranog onečišćenja smije biti najviše 0,1% ako je doza ljekovite tvari manje od 2 g, a iznimka su jedino ljekovite tvari koje su već dugi niz godina prisutne na tržištu pa neidentificirana onečišćenja u tim proizvodima mogu iznositi više od 0,1%. Ostala onečišćenja koja se mogu dokazati su potencijalna, nisu detektirana niti u jednom ispitivanom uzorku tijekom izrade monografije, ali su ograničena ispitivanjima u Europskoj farmakopeji jer se zna da mogu nastati u proizvodnom postupku ili uskladištenjem (56). Prema farmakopejskoj monografiji za kolekalciferol, specificirano onečišćenje je *trans*-vitamin D<sub>3</sub> s granicom od 0,1%, dok su ostala onečišćenja koja se mogu dokazati provitamin D<sub>3</sub>, tahisterol<sub>3</sub> i izo-tahisterol<sub>3</sub> te se stoga za njih primjenjuju granice za neidentificirana onečišćenja od 0,1%. Granica prihvatljivosti za ukupna onečišćenja iznosi 1% (57).

Osnovni regulatorni zahtjevi za proizvodnju i kontrolu kakvoće kvalitete lijekova s vitaminom D sumirani su u tablici 6.

Tablica 6. Osnovni regulatorni zahtjevi za proizvodnju i kontrolu kakvoće kvalitete lijekova s vitaminom D.

OSNOVNI REGULATORNI ZAHTEVI ZA PROIZVODNJU I KONTROLU KAKVOĆE LIJEKOVA S VITAMINOM D		
ZAHTEJV	POVEZANI PROPIS	NAPOMENA
Djelatne tvari i pomoćne tvari moraju odgovarati zahtjevima kakvoće postavljenim u važećoj Europskoj farmakopeji (opća poglavlja, opće i pojedinačne monografije) ili proizvođač mora biti u mogućnosti dokazati, na način koji će prihvatiti i odobriti nadležno tijelo, da tvar odgovara nekoj drugoj farmakopeji priznatoj u Europskoj uniji ili drugim međunarodnim priznatim normama ili zahtjevima koje je postavio proizvođač odnosno da je prikladne kakvoće za korištenje pri izradi lijekova.	Zakon o lijekovima	U izdanju 11.6 Europske farmakopeje postoje sljedeće pojedinačne monografije primjenjive na vitamin D: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kolekalciferol (MG 0072) (58)</li> <li>• Kolekalciferol koncentrat, uljna forma (MG 0575) (59)</li> <li>• Kolekalciferol koncentrat, praškasta forma (MG 0574) (60)</li> <li>• Kalcifediol monohidrat (MG 1295) (61)</li> <li>• Kalcitriol (MG 0883) (62)</li> </ul> Proizvođači djelatnih i pomoćnih tvari mogu posjedovati Ovjernicu Europske farmakopeje za djelatnu/pomoćnu tvar izdanu od strane EDQM-a čime se dokazuje da je kakvoća tvari prikladna za korištenje pri izradi lijekova (63)
Proizvodna dozvola i važeća potvrda o provođenju dobre proizvođačke prakse za lijekove (GMP potvrda)*: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proizvođač lijekova može proizvoditi samo one lijekove za koje ima važeću proizvodnu dozvolu</li> <li>• Proizvođač lijekova mora osigurati da su svi postupci proizvodnje u skladu s podacima koje je dostavio nadležnom tijelu u postupku davanja ili izmjene proizvodne dozvole</li> </ul>	Pravilnik o uvjetima za davanje proizvodne dozvole, zahtjevima dobre proizvođačke prakse te potvrdi o provođenju dobre proizvođačke prakse za lijekove	*Općeniti zahtjevi za lijekove, pa tako i za lijekove s vitaminom D; GMP potvrda se daje za mjesto proizvodnje, za pojedine dijelove proizvodnje, proizvodne postupke koji se na tom mjestu provode i farmaceutske oblike koji se na tom mjestu proizvode na rok od 3 godine (54)
Odgovorne osobe proizvođača*: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odgovorna osoba za proizvodnju</li> <li>• Odgovorna osoba za kontrolu kakvoće</li> <li>• Odgovorna osoba za puštanje serije lijeka u promet</li> </ul>	Pravilnik o uvjetima za davanje proizvodne dozvole, zahtjevima dobre proizvođačke prakse te potvrdi o provođenju dobre proizvođačke prakse za lijekove	*Općeniti zahtjevi za lijekove, pa tako i za lijekove s vitaminom D; Proizvođač je dužan omogućiti odgovornoj osobi za puštanje serije lijeka u promet neovisno obavljanje dužnosti i osigurati za to sva potrebna sredstva (54). Odgovorna osoba za proizvodnju i odgovorna osoba za provjeru kakvoće moraju biti međusobno neovisne (54).



**OSNOVNI REGULATORNI ZAHTJEVI ZA PROIZVODNJU I KONTROLU KAKVOĆE LIJEKOVA S VITAMINOM D**

ZAHTJEV	POVEZANI PROPIS	NAPOMENA
<p><b>Sukladnost lijeka sa specifikacijom odobrenom od strane nadležnog tijela u trenutku puštanja u promet i kroz cijeli rok valjanosti*</b></p>	<p>Zakon o lijekovima</p>	<p>*Općeniti zahtjevi za lijekove, pa tako i za lijekove s vitaminom D; Osnovni parametri specifikacije lijeka su opis, identifikacija, sadržaj, onečišćenja. U specifikaciju se dodaju i drugi parametri povezani s karakteristikama farmaceutskog oblika lijeka, primjerice za tablete i kapsule: oslobađanje djelatne tvari (eng. <i>dissolution</i>), raspadljivost, čvrtoća/rastrošljivost, ujednačenost doznih jedinica, sadržaj vode, mikrobiološki parametri (64). Moguć je koncept u kojem su regulatorno odobreni različiti parametri ili kriteriji prihvatljivosti za iste parametre u specifikaciji za puštanje u promet gotovog proizvoda i specifikaciji za period roka valjanosti („shelf-life“ specifikacija) uz uvjet da su razlike opravdane i odgovarajuće obrazložene u dokumentaciji o lijeku (64). Osim u slučaju opravdanog obrazloženja, najveće dozvoljeno odstupanje sadržaja djelatne tvari u gotovom lijeku smije biti <math>\pm 5\%</math> u trenutku proizvodnje (13).</p>
<p><b>Sigurnosne oznake na pakiranju za lijekove koji se izdaju na recept*:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- jedinstveni identifikator za provjeru autentičnosti i identifikaciju svakog pojedinog pakiranja lijeka</li> <li>- zaštita od otvaranja za utvrđivanje je li pakiranje lijeka otvarano ili izmijenjeno</li> </ul>	<p>Zakon o provedbi Delegirane uredbe Komisije (EU) 2016/161 od 2. listopada 2015. o dopuni Direktive 2001/83/EZ Europskog parlamenta i Vijeća utvrđivanjem detaljnih pravila za sigurnosne oznake na pakiranjima lijekova za humanu primjenu</p>	<p>*Općeniti zahtjevi za lijekove, pa tako i za lijekove s vitaminom D</p>

Uloga nadležnih tijela u segmentu proizvodnje i osiguranja kakvoće lijekova je ključna jer:

- vrše inspekcijski nadzor s ciljem utvrđivanja ispunjava li proizvođač uvjete dobre proizvođačke prakse za lijekove (54)

- vrše periodičku službenu kontrolu kakvoće lijekova iz prometa (jednom u 5 godina za svaki lijek) analitičkim ispitivanjem, provjerom analitičkih certifikata, vanjskog i unutarnjeg označavanja lijeka, teksta upute o lijeku te drugih dokumenata (19,65)
- provode nadzor nad tržištem lijekova putem praćenja prijava neispravnosti u kakvoći lijekova i poduzimaju odgovarajuće mjere ako lijek predstavlja ozbiljnu izravnu opasnost za zdravlje ljudi ( npr. obustavu stavljanja lijeka u promet te provođenje posebne provjere kakvoće lijeka ili povlačenje lijeka iz prometa) (66).

Pretraživanjem obavijesti o povlačenju lijekova objavljenih na mrežnoj stranici Agencije za lijekove i medicinske proizvode nije utvrđena zahvaćenost lijekova s vitaminom D (67).

### 3.2.2. REGULATORNI ZAHTJEVI ZA STAVLJANJE NA TRŽIŠTE I PRAĆENJE SIGURNOSTI PRIMJENE LIJEKOVA S VITAMINOM D

#### 3.2.2.1. ODOBRENJE ZA STAVLJANJE U PROMET

Tri su ključna kriterija koja lijek mora zadovoljiti da bi dobio odobrenje za stavljanje u promet: djelotvornost, sigurnost primjene i kakvoća. Dakle, odobrenje za stavljanje lijeka u promet može se dobiti samo za lijek za koji je temeljem stručno znanstvene ocjene dokumentacije o lijeku od strane nadležnog regulatornog tijela utvrđena odgovarajuća farmaceutska kakvoća te ustanovljeno da je korist njegove primjene veća od rizika (19). Dokumentacija o lijeku strukturno je podijeljena u pet modula. Modul 1 sadrži administrativne podatke i informacije o lijeku, modul 2 sažetke dokumentacije i izvješća stručnjaka, modul 3 dokumentaciju o kakvoći lijeka, modul 4 izvješća o pretkliničkim ispitivanjima, a modul 5 izvješća o kliničkim ispitivanjima lijeka (68). Sastav dokumentacije koju je potrebno dostaviti regulatornom tijelu na ocjenu ovisi prije svega o načinu razvoja predmetnog lijeka odnosno o odabranoj zakonskoj osnovi na temelju koje se traži davanje odobrenja za stavljanje u promet pa tako razlikujemo lijek s cjelovitom dokumentacijom i lijek sa skraćenom dokumentacijom.

Za novu, inovativnu djelatnu tvar potrebno je generirati podatke o farmaceutskim ispitivanjima (fizikalno-kemijska, biološka i/ili mikrobiološka ispitivanja), pretkliničkim ispitivanjima (toksikološkim i farmakološkim ispitivanjima) te podatke iz kliničkog programa razvoja lijeka što podrazumijeva formiranje cjelovite dokumentacije originalnog lijeka. Međutim, iz regulatorne perspektive i drugačije razvijen lijek može zadovoljiti pravne atribute originalnog lijeka, bez obzira što u svrhu njegova razvoja nisu generirani svi novi podaci potrebni za dokazivanje djelotvornosti i sigurnosti primjene (tzv. mješoviti zahtjevi za davanje odobrenja). Osnovna svrha ovakvog regulatornog pristupa je nastojanje zakonodavca da se izbjegnu nepotrebna ponavljanja dugotrajnih pretkliničkih i kliničkih ispitivanja te na taj način skрати postupak razvoja lijeka. Tako primjerice nije obvezno priložiti rezultate nekliničkih i kliničkih ispitivanja ako se na temelju iscrpnih znanstvenih podataka iz literature može dokazati da djelatna tvar ima provjerenu medicinsku uporabu u EU kroz period od najmanje 10 godina, poznatu djelotvornost te prihvatljivu sigurnost primjene. Dakle, u navedenom se slučaju pretklinička i klinička registracijska dokumentacija sastavlja na osnovu literaturnih podataka (13,69). Ova zakonska osnova često se koristi u EU upravo za registraciju lijekova s vitaminom D s obzirom da je kolekalciferol kao djelatna tvar u lijekovima u medicinskoj uporabi unutar EU više od deset godina s dokazanom djelotvornosti i prihvatljivom razinom sigurnosti (70,71,72). Nadalje, sljedeći primjer kada nije potrebno provoditi sva petklinička i klinička ispitivanja je lijek koji sadrži fiksnu kombinaciju poznatih djelatnih tvari koje su bile u sastavu lijekova odobrenih u EU, ali do sada u predmetnoj kombinaciji nisu korištene u terapijske svrhe. Kod fiksne kombinacije poznatih tvari obvezno je priložiti samo rezultate novih pretkliničkih ili kliničkih ispitivanja koja se odnose na tu kombinaciju, ali nije potrebno priložiti znanstvene podatke za svaku pojedinu djelatnu tvar. Još jedna mogućnost za dobivanje odobrenja kao originalni lijek je zakonska osnova iz članka 10c Direktive 2001/83/EZ, tzv. informirani pristanak (*eng. informed consent*). U tome slučaju nositelj odobrenja dozvoljava drugom podnositelju zahtjeva korištenje farmaceutske, nekliničke i kliničke dokumentacije o lijeku na temelju koje mu je dano odobrenje za stavljanje lijeka u promet za drugi lijek istog kvalitativnog i kvantitativnog sastava djelatnih tvari i istog farmaceutskog oblika. S druge strane kada se zahtjev za davanje odobrenja zasniva

na zakonskoj osnovi sa skraćenom dokumentacijom, isto podrazumijeva postojanje referentnog lijeka prema kojem se provodi farmaceutski razvoj novog lijeka. Također informacije o novom lijeku usklađuju se prema rezultatima pretkliničkih i kliničkih ispitivanja referentnog lijeka te se stoga ne zahtjeva dostavljanje tih dijelova dokumentacije na ocjenu u postupku davanja odobrenja za novi lijek. Moguće pravne osnove za stavljanje lijeka u promet na osnovu skraćene dokumentacije predstavljaju zahtjevi za odobravanje generičkog lijeka, biosličnog lijeka te hibridne aplikacije (13,69).

Kao što je upravno opisano, potrebna razina podataka o djelotvornosti i sigurnosti lijeka ovisi o zakonskoj osnovi za podnošenje zahtjeva za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet, dok dokumentacija o kakvoći lijeka uvijek mora biti cjelovita i sadržavati sve ključne dijelove relevantne za lijek za koji se zahtjev podnosi bez obzira na zakonsku osnovu prema kojoj se traži davanje odobrenja za stavljanje u promet. Nadalje, podrijetlo, svojstva i složenost djelatne tvari, farmaceutski oblik, farmakodinamika, farmakokinetika, indikacija i ciljna populacija za pojedini lijek obilježja su koja dodatno utječu na opseg nekliničkih, kliničkih podataka te podataka o kakvoći lijeka potrebnih za procjenu i utvrđivanje omjera koristi i rizika lijeka što je detaljno razrađeno kroz specifične znanstvene smjernice EMA-e (69,73).

Također, u procesu razvoja lijeka, za određena pitanja kada nije moguće u potpunosti slijediti odredbe relevantnih znanstvenih smjernica, farmaceutska tvrtka može od EMA-e ili nacionalnih regulatornih tijela zatražiti stručni/znanstveni savjet s ciljem da provede odgovarajuće studije i testove kako bi se izbjegli ozbiljniji prigovori tijekom procjene zahtjeva za stavljanje lijeka u promet. Takav savjet nije pravno obavezujući niti za tvrtku koja ga je zatražila niti za regulatorno tijelo koje je isti dalo. Navedeno podrazumijeva da tvrtka može imati drugačiji pristup razvoju i ispitivanjima lijeka koji će rezultirati zadovoljavajućim podacima za dobivanje odobrenja odnosno da podaci o lijeku koji će se generirati predloženom strategijom razvoja lijeka od strane regulatornog tijela ne garantiraju odobravanje lijeka od strane tog ili nekog drugog regulatornog tijela (74).

Proceduralno, u EU razlikujemo četiri postupka odobravanja lijeka: centralizirani postupak, decentralizirani postupak, postupak međusobnog priznavanja i nacionalni postupak. Lijekovi odobreni

putem centraliziranog postupka koji provodi EMA mogu se staviti na tržište u svim državama članicama EU te je obavezan za određene vrste lijekova, uključujući one namijenjene za liječenje rijetkih bolesti, biotehnoške lijekove i lijekove za naprednu terapiju (genska terapija, terapija somatskim stanicama ili tkivno inženjerstvo) kao i za lijekove s novim aktivnim tvarima za liječenje HIV-a/AIDS-a, raka, dijabetesa, neurodegenerativnih bolesti, autoimunih bolesti i drugih imunoloških disfunkcija i virusnih bolesti. Uz EMA-u, svaka država članica ima i svoje nacionalne regulatorne agencije za lijekove koje mogu odobriti lijekove za svoje tržište. Tako se decentralizirani postupak (DCP) može koristiti za lijekove koji nisu odobreni niti u jednoj državi članici te za koje centralizirani postupak nije obavezan, a omogućuje istovremeno traženje odobrenje u više država članica. U tom postupku referentna država članica (RMS) prvi put ocjenjuje dokumentaciju o lijeku uz aktivno sudjelovanje svih država koje su u postupku (CMS). Postupak međusobnog priznavanja (MRP) se pokreće u slučaju kada se za već odobreni lijek u jednoj državi članici traži naknadno odobrenje u drugim državama članicama. U tom slučaju, referentna država, u kojoj je lijek odobren nacionalnim postupkom, dostavlja svoje izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku ostalim državama u postupku. Jednako kao i u DCP-u, nakon završetka postupka, odobrenje za stavljanje u promet izdaje svaka država članica u postupku zasebno te ono vrijedi za teritorij predmetne države članice. Naposljetku, postoji mogućnost pokretanja i isključivo nacionalnog postupka kad podnositelj zahtjeva želi lijek staviti u promet samo u jednoj državi članici uz uvjet da isti lijek istog nositelja odobrenja nije odobren niti u jednoj državi članici. Završetkom postupka daje se nacionalno odobrenje koje vrijedi samo na teritoriju te države članice (69).

U postupku odobravanja lijeka, nadležna tijela odobravaju i informacije o lijeku odnosno sažetak opisa svojstava lijeka, uputu o lijeku i označivanje lijeka. Primjenjive regulatorne smjernice i upute za podnositelje zahtjeva za stavljanje lijeka u promet u Republici Hrvatskoj iz područja informacija o lijeku, a koje se primjenjuju i na lijekove s vitaminom D su:

- Uputa o sadržaju i načinu prilaganja prijedloga tekstova informacija o lijeku
- Uputa za naziv lijeka
- Uputa o ispitivanju razumljivosti i jednostavnosti Upute o lijeku

- Uputa za izradu nacрта pakiranja lijeka
- Uputa za uvođenje Brailleovog pisma na pakiranje lijeka (75)

Pet godina nakon davanja prvog odobrenja, omjer koristi i rizika odobrenog lijeka još jednom se procjenjuje u postupku obnove odobrenja. Ovisno o ishodu ove procjene, nadležno tijelo može odobrenje obnoviti na neograničeno vremensko razdoblje ili, zbog opravdanih razloga koji se odnose na sigurnost primjene i farmakovigilanciju, zatražiti da se postupak obnove odobrenja ponovno provede nakon narednih pet godina (76).

Nadalje, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet obavezan je nakon dobivanja odobrenja za lijek pratiti najnovija znanstvena i tehnička dostignuća te unositi sve izmjene koje su potrebne kako bi se osiguralo da se lijek proizvodi i njegova kakvoća provjerava u skladu s općeprihvaćenim znanstvenim metodama. Ujedno, nositelj odobrenja mora kontinuirano pratiti podatke o sigurnosti i djelotvornosti lijeka koji mogu utjecati na odnos koristi i rizika primjene lijeka. Prema tome, tijekom životnog ciklusa lijeka, u skladu s novim saznanjima, moraju se ažurirati uvjeti/obaveze/ograničenja dana tijekom postupka odobrenja ako postoje kao i odobrene informacije o lijeku te dokumentacija o lijeku na temelju koje je dano odobrenje. Navedeno ažuriranje se provodi putem podnošenja zahtjeva za izmjenu odobrenja nadležnom tijelu koje pojedini zahtjev nakon razmatranja i ocjene prihvaća, odobrava ili odbija. Postupci za odobrenje takvih izmjena i dopuna navedeni su u Uredbi komisije (EZ) br. 1234/2008 o razmatranju izmjena uvjeta odobrenja za stavljanje u promet lijekova za humanu primjenu i veterinarsko-medicinskih proizvoda (77). Određene promjene odobrenja za stavljanje lijeka u promet smatraju se promjenama temeljnih uvjeta odobrenja i stoga se ne mogu odobriti nakon postupka izmjene, već se podnose kao proširenja odobrenja. Predmetni slučajevi uključuju promjene djelatne tvari koje ne utječu značajno na svojstva djelotvornosti/neškodljivosti (komponenta odgovorna za terapijski učinak ostaje nepromijenjena), te promjene u jačini, farmaceutskom obliku ili načinu primjene i navedene su u Dodatku I. Uredbe komisije (EZ) br. 1234/2008 (78).

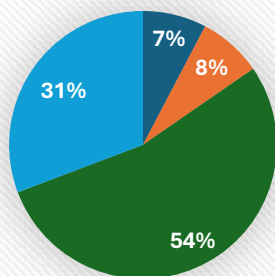
Pregled regulatornih značajki lijekova s vitaminom D koji imaju važeće odobrenje za stavljanje u promet u Republici Hrvatskoj sadržan je u tablici 7.

Tablica 7. Pregled regulatornih značajki lijekova s vitaminom D koji imaju važeće odobrenje za stavljanje u promet u Republici Hrvatskoj

PREGLED REGULATORNIH ZNAČAJKI LIJEKOVA S VITAMINOM D KOJI IMAJU VAŽEĆE ODOBRENJE ZA STAVLJANJE U PROMET U REPUBLICI HRVATSKOJ	
NAPOMENE	
1)	<p>Osnovni podaci dobiveni su pretragom baze lijekova Agencije za lijekove i medicinske proizvode (dalje u tablici „baza lijekova“) dostupne na poveznici <a href="https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/">https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/</a>; ključne riječi: „kolekalciferol“, „kalcifediol“, „kalcitriol“, „kalcidiol“; pretraživanje po: djelatnoj tvari; datum pretrage: 06.07.2024.</p> <p>Prema potrebi, za detaljnije podatke ( podaci o jačinama, indikacijama, zakonskim osnovama i rokovima važenja odobrenja) pretraživani su sažeci opisa svojstava lijekova i izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku za lijekove obuhvaćenih rezultatima gornje pretrage kao i:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- registar lijekova Europske unije dostupan na poveznici <a href="https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/index_en.htm">https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/index_en.htm</a></li><li>- baza lijekova Europske agencije za lijekove dostupna na poveznici <a href="https://www.ema.europa.eu/en/medicines">https://www.ema.europa.eu/en/medicines</a></li><li>- MRI Product Indeks baza dostupna na poveznici <a href="https://mri.cts-mrp.eu/portal/home">https://mri.cts-mrp.eu/portal/home</a></li></ul>
2)	<p>Za lijekove koje nisu centralizirano odobreni te za koje javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku nije dostupno, a niti u uputi o lijeku ne postoji navod da su odobreni u drugim državama EU/EGP-a, uzeto je da su odobreni isključivo nacionalnom procedurom.</p>

### Pregled lijekova s vitaminom D - podjela prema zakonskoj osnovi odobrenja (N=26)

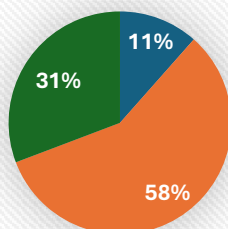
N = ukupan broj proizvoda uzetih u analizu



■ cjelovita dokumentacija      ■ informirani pristanak  
■ provjerena medicinska uporaba      ■ nepoznato

### Pregled lijekova s vitaminom D - podjela prema vrsti regulatorne procedure (N=26)

N = ukupan broj proizvoda uzetih u analizu

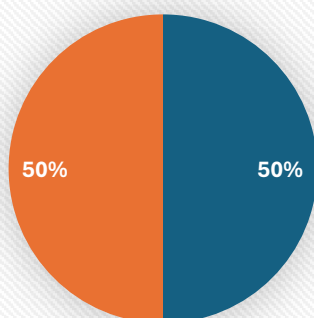


■ CP - centralizirana procedura  
■ DCP/MRP - decentralizirana procedura/postupak međusobnog priznavanja  
■ NP - nacionalna procedura



### Pregled lijekova s vitaminom D - podjela prema roku važenja odobrenja (N=26)

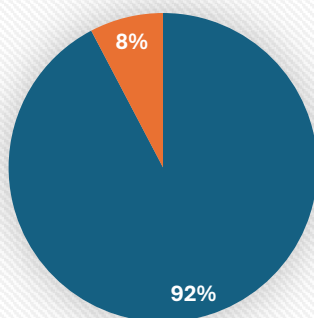
N = ukupan broj proizvoda uzetih u analizu



■ potrebna obnova odobrenja ■ neograničen rok rješenja za stavljanje u promet

### Pregled lijekova s vitaminom D - podjela prema načinu i mjestu izdavanja (N=26)

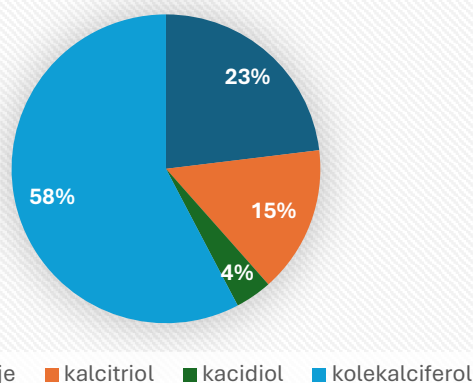
N = ukupan broj proizvoda uzetih u analizu



■ na recept u ljekarni ■ bez recepta u ljekarni

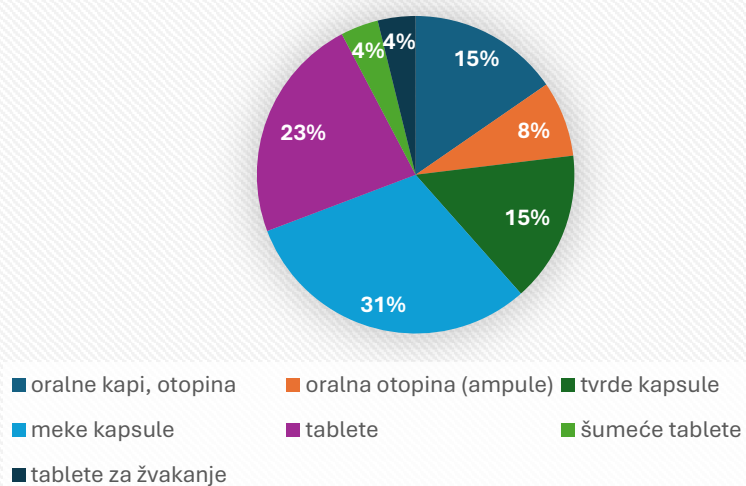
### Pregled lijekova s vitaminom D - podjela prema djelatnoj tvari (N=26)

N = ukupan broj proizvoda uzetih u analizu



### Pregled farmaceutskih oblika lijekova s vitaminom D (N=26)

N = ukupan broj proizvoda uzetih u analizu



**PREGLED REGULATORNIH ZNAČAJKI LIJEKOVA S VITAMINOM D KOJI IMAJU VAŽEĆE ODOBRENJE  
ZA STAVLJANJE U PROMET U REPUBLICI HRVATSKOJ**

<b>Pregled jačina i odobrenih indikacija lijekova s vitaminom D</b> (Adrovanca, Fosavance, Vantavo, Elevit Pronatal, Oleovit D3, Actonel Combi, Plivit D <sub>3</sub> , Dekristol, D-Vital, Ideos, Docile, Vitamin D <sub>3</sub> Krka, Rocaltrol, Detriol, Defevix)	
<b>Jačine djelatne tvari po doznoj jedinici</b>	<b>Sažetak odobrenih indikacija</b>
KOLEKALCIFEROL 200 IU; 250 IU; 400 IU; 500 IU; 1000 IU; 2000 IU; 5600 IU; 6000 IU; 7000 IU; 20 000 IU; 25 000 IU; 30 000 IU; 100 000 IU	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevencija rahitisa u dojenčadi i male djece, osobito pri neadekvatnoj prehrani (hrana s premalo vitamina D, smanjena apsorpcija) i kada je izlaganje suncu onemogućeno (zimski mjeseci), te nadoknada povećanih potreba u trudnica i dojilja.</li> <li>• Prevencija i liječenje manjka vitamina D u osoba s utvrđenim rizikom</li> <li>• Prevencija osteoporoze i potporno liječenje uz specifičnu terapiju osteoporoze u bolesnika s manjkom vitamina D ili u riziku od manjka vitamina D</li> </ul>
KALCITRIOL 0,25 µg; 0,5µg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Utvrđena osteoporoza u postmenopauzi</li> <li>• Sekundarni hiperparatireoidizam koji rezultira bubrežnom osteodistrofijom s kroničnim zatajenjem bubrega</li> <li>• Hipokalcemija kao posljedica hipoparatireoidizma (postoperativni, idiopatski i pseudohipoparatireoidizam)</li> <li>• Rahitis ovisan o vitaminu D</li> <li>• Hipofosfatemijski rahitis rezistentan na vitamin D</li> </ul>
KALCIFEDOL (KALCIDIOL) 266 µg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevencija i liječenje manjka vitamina D u odraslih s utvrđenim rizicima</li> <li>• Kao dodatni lijek za specifično liječenje osteoporoze u bolesnika s manjkom vitamina D ili onih izloženih riziku od manjka vitamina D.</li> </ul>
ALENDRONATNA KISELINA/KOLEKACIFEROL 70 mg/2800 IU; 70 mg/5600 IU	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Liječenje osteoporoze u žena u postmenopauzi s rizikom od nedostatka vitamina D. Smanjuje rizik od prijeloma kralježnice i kuka.</li> </ul>
MULTIVITAMINSKO/MULTIM INERALNI PRIPRAVAK kolekalciferol – 500 IU	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sprječavanje ili korigiranje bolesti nastalih zbog neravnoteže vitamina ili minerala, odnosno njihova nedostatnog unosa u razdoblju trudnoće i dojenja.</li> </ul>
RISEDRONAT/KALCIJ/KOLEKA LCIFEROL 35mg /1000mg/880 IU	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Liječenje postmenopausalne osteoporoze, za smanjenje rizika od fraktura kralježaka i fraktura kuka</li> </ul>
KALCIJ/KOLEKALCIFEROL 500 mg/400 IU	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadoknada kombiniranog manjka vitamina D i kalcija u starijih osoba.</li> <li>• Dodatak specifičnoj terapiji osteoporoze u bolesnika s utvrđenim manjkom ili visokim rizikom od manjka vitamina D i kalcija.</li> </ul>

### 3.2.2.2. ZAHTJEVI FARMAKOVIGILANCIJSKE REGULATIVE

Praćenje sigurnosti lijekova, također poznato kao farmakovigilancija, znanost je i skup aktivnosti povezanih s otkrivanjem, procjenom, razumijevanjem i sprječavanjem nuspojava i drugih problema povezanih s primjenom lijekova. Nuspojavom se smatra svaka štetna i neželjena reakcija na lijek. Europska unija (EU) uspostavila je zahtjevan sustav za planiranje farmakovigilancijskih aktivnosti u fazi razvoja lijeka, za daljnju procjenu sigurnosti primjene lijekova nakon odobrenja i za poduzimanje odgovarajućih mjera kad je to potrebno za zaštitu javnog zdravlja. Regulatorni sustav farmakovigilancije u EU čine: državna regulatorna tijela za lijekove u državama članicama; Europska komisija, kao nadležno tijelo za lijekove odobrene centraliziranim postupkom u EU-u te EMA koja je odgovorna za koordinaciju sustava. U tom sustavu također aktivno sudjeluju i nositelji odobrenja za stavljanje lijekova u promet, veleprodaje lijekova, zdravstveni radnici koji propisuju, izdaju i primjenjuju lijekove u svom svakodnevnom radu te sami pacijenti. Osnovne farmakovigilancijske aktivnosti koje se provode unutar europskog farmakovigilancijskog sustava su:

- prikupljanje podataka o nuspojavama i drugim sigurnosnim informacijama iz svih dostupnih izvora ( npr. spontane prijave nuspojava od strane pacijenata i zdravstvenih radnika, podaci iz epidemioloških studija te kliničkih ispitivanja ili iz stručne/znanstvene medicinske literature itd.);
- analiziranje prikupljenih podataka i utvrđivanje signala za moguće nove ili promjene postojećih rizika;
- ocjenjivanje planova upravljanja rizicima (RMP), izvješća o ispitivanjima sigurnosti primjene lijeka nakon dobivanja odobrenja (PASS), periodičkih izvješća o neškodljivosti lijeka i pregleda omjera koristi i rizika (PSUR), koje podnose nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet s ciljem donošenja odluka o sigurnosnim pitanjima (npr. potreba za ažuriranjem informacija o lijeku kroz izmjenu odobrenja ili provedba drugih sigurnosnih mjera poput slanja pisma

zdravstvenim radnicima (DHPC) ili uvođenja/ažuriranja dodatnih mjera minimizacije rizika (aRMM) itd.);

- provedba inspekcija nad nositeljima odobrenja za stavljanje lijeka u promet s ciljem ocjene sukladnosti farmakovigilancijskog sustava nositelja odobrenja sa zahtjevima dobre farmakovigilancijske prakse (GVP);

Dodatne praktične detalje o sustavu kvalitete farmakovigilancijskog sustava, potrebnoj dokumentaciji i provedbi farmakovigilancijskih aktivnosti donosi Provedbena uredba Komisije (EU) br. 520/2012. Povjerenstvo za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC) pri Europskoj agenciji za lijekove (EMA) odgovorno je za procjenu i praćenje sigurnosti lijekova u EU te se stoga nalazi u središtu funkcioniranja europskog farmakovigilancijskog sustava. PRAC donosi preporuke o farmakovigilancijskim pitanjima za lijekove koje se zatim usvajaju i provode od strane nositelja odobrenja i nadležnih tijela (79,80).

Specifični nacionalni zahtjevi iz područja farmakovigilancije propisani su Pravilnikom o farmakovigilanciji, a prvenstveno se odnose na obvezu nositelja odobrenja da u okviru svog farmakovigilancijskog sustava, uz odgovarajuće kvalificiranu osobu odgovornu za farmakovigilanciju u EU obaveznu prema europskoj regulativi (EUQPPV), mora imati stalno na raspolaganju i odgovarajuće kvalificiranu lokalnu osobu odgovornu za farmakovigilanciju u Republici Hrvatskoj (LQPPV). LQPPV-a odobrava HALMED nakon podnošenja propisane dokumentacije, a farmakovigilancijska inspekcija može provjeriti ispunjava li LQPPV uvjete propisane lokalnim zakonodavstvom. Općenito, LQPPV ima odgovornost za uspostavljanje i provođenje farmakovigilancijskog sustava nositelja odobrenja u Republici Hrvatskoj te je kontakt osoba za HALMED dostupna 24 sata na dan (81).

Nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet imaju pravne obveze kontinuirano prikupljati podatke o nuspojavama svojih lijekova te provoditi farmakovigilancijske aktivnosti. Farmakovigilancijske aktivnosti u farmaceutskoj kompaniji sastoje se od aktivnog prikupljanja prijave o štetnim učincima

lijekova, njihovoj obradi, koja uključuje medicinsku analizu, trajno pohranjivanje i prijavu agencijama za lijekove te sustavne i periodičke analize svih prikupljenih podataka. Farmakovigilancija je vrlo uređen sustav s jasnim zahtjevima pa je tako, primjerice, radi lakše i točnije izmjene podataka i njihove analize, uveden jedinstveni medicinski rječnik za regulatorne poslove – MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) (82).

EudraVigilance je Europska baza podataka o nuspojavama, osnovana radi razmjene podataka između Europske agencije za lijekove (EMA), nacionalnih agencija za lijekove i nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet i ranog otkrivanja potencijalnih sigurnosnih signala. Za njezino održavanje i razvoj odgovorna je EMA (83).

Pregled zahtjeva farmakovigilancijske regulative za lijekove s vitaminom D koji imaju važeće odobrenje za stavljanje u promet u Republici Hrvatskoj nalazi se u tablici 8.

Tablica 8. Pregled zahtjeva farmakovigilancijske regulative za lijekove s vitaminom D koji imaju važeće odobrenje za stavljanje u promet u Republici Hrvatskoj

PREGLED ZAHTJEVA FARMAKOVIGILANCIJSKE REGULATIVE ZA LIJEKOVE S VITAMINOM D KOJI IMAJU VAŽEĆE ODOBRENJE ZA STAVLJANJE U PROMET U REPUBLICI HRVATSKOJ		
ZAHTJEV	POVEZANI PROPIS	NAPOMENA
<b>Podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR)</b>	Zakon o lijekovima	<p>Frekvencija podnošenja i datum podnošenja sljedećeg PSUR-a (84):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kolekalciferol, kolekalciferol/kalcij – 5 godina; 29.01.2025.</li> <li>• kalcifediol – 3 godine; 21.09.2025.</li> <li>• kalcitriol – 5 godina; 01.04.2026.</li> <li>• risedronat/kalcij/kolekalciferol – 5 godina; 29.06.2026.</li> <li>• alendronatna kiselina/kolekaciferol – 5 godina; 15.04.2026.</li> <li>• multivitaminsko/multimineralni pripravak s vitaminom D – 23 godine; 01.04.2035.</li> </ul>
<b>Prijava nuspojava u sustav Eudravigilance</b>	Zakon o lijekovima	<p>Broj prijavljenih nuspojava prema europskoj bazi nuspojava (85):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kalcitriol – EU:1365; HR:7</li> <li>• kalcifediol – EU:570; HR:0</li> <li>• kolekalciferol – EU:7370; HR:96</li> <li>• kolekaciferol/kalcij - EU:6125; HR:21</li> <li>• alendronatna kiselina/kolekaciferol – EU:3548; HR:5</li> </ul>

PREGLED ZAHTJEVA FARMAKOVIGILANCIJSKE REGULATIVE ZA LIJEKOVE S VITAMINOM D KOJI IMAJU VAŽEĆE ODOBRENJE ZA STAVLJANJE U PROMET U REPUBLICI HRVATSKOJ		
ZAHTJEV	POVEZANI PROPIS	NAPOMENA
Izrada plana upravljanja rizikom (RMP-a)	Zakon o lijekovima	Za nacionalno odobrene lijekove kojima je odobrenje za stavljanje u promet dano prije 21. srpnja 2012. nositelji odobrenja nisu obvezni provoditi sustav upravljanja rizikom (86).
Odgovorna osoba za farmakovigilanciju u EU (EUQPPV)	UREDBA (EZ) br. 726/2004 EUROPSKOG PARLAMENTA I VIJEĆA od 31. ožujka 2004. o utvrđivanju postupaka odobravanja primjene i postupaka nadzora nad primjenom lijekova koji se rabe u humanoj i veterinarskoj medicini, te uspostavi Europske agencije za lijekove	
Lokalno odgovorna osoba za farmakovigilanciju u Republici Hrvatskoj (LQPPV)	Pravilnik o farmakovigilanciji	LQPPV može biti doktor medicine specijalist kliničke farmakologije ili doktor medicine, doktor dentalne medicine, magistar farmacije, magistar medicinske biokemije, odnosno doktor veterinarske medicine sa dvije godine radnog iskustva na području farmakovigilancije ili dvije godine radnog iskustva u struci s odgovarajućim dokumentiranim obrazovanjem iz područja farmakovigilancije (81)
Navđenje nuspojava u SmPC-u	Zakon o lijekovima	Sažetak nuspojava iz SmPC-ova lijekova sa djelatnim tvarima kolekalciferol, kalcifediol i kalcitriol (zabilježene nuspojave uglavnom su posljedica povišenih razina kalcija kod prekomjernog unosa vitamina D i analoga, odnosno povezane su s predoziranjem ili dugotrajnim liječenjem): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Poremećaji imunološkog sustava: reakcija preosjetljivosti, kao što je angioedem ili edem larinksa</li> <li>• Poremećaji metabolizma i prehrane: hiperkalcemija i hiperkalciurija</li> <li>• Poremećaji probavnog sustava: zatvor, nadutost, mučnina, bolovi u trbuhu i proljev</li> <li>• Poremećaji kože i potkožnog tkiva: pruritus, osip i urtikarija</li> </ul>

Iz aspekta sigurne primjene lijekova s vitaminom D važno je istaknuti da su sažetak opisa svojstava lijeka (namijenjen zdravstvenim radnicima) i uputa o lijeku (namijenjena pacijentima) pregledani i odobreni od strane nadležnog tijela (HALMED-a). Nadalje, prilikom izrade, tekstovi se organiziraju u cjeline u skladu sa standardiziranim formatom za informacije o lijeku. Stručni pojmovi i izrazi u tekstovima koriste se na ujednačen način, prilagođeno i razumljivo ciljnoj skupini (87).

Nadalje, lijekovi s vitaminom D mogu se izdavati isključivo u ljekarnama čime se osigurava uključenost ljekarnika u proces primjene koji svojim savjetima može utjecati na ishode liječenja i sigurnu primjenu lijeka (88,89).



## 4. RASPRAVA

Prema podacima iz registra dodatka prehrani i baze lijekova, u Republici Hrvatskoj na tržištu se nalazi više od 300 pripravaka s vitaminom D, pretežito u kategoriji dodataka prehrani. Oni prolaze različite regulatorne procedure za stavljanje na tržište te moraju zadovoljiti različite regulatorne zahtjeve kako bi se osigurala kakvoća i sigurnost primjene.

Dodaci prehrani s vitaminom D regulirani su općim propisima o hrani i specifičnim propisima za dodatke prehrani dok su lijekovi s vitaminom D regulirani propisima s područja lijekova. Moguće je ustvrditi da oba regulatorna okvira imaju međusobne sličnosti s obzirom na svoj osnovni cilj da se na tržištu nalaze djelotvorni, kvalitetni i sigurni proizvodi. Uočene su brojne specifične razlike u regulativi dodataka prehrani i lijekova s vitaminom D od kojih su istaknute one koje najviše pridonose aspektima kakvoće i sigurne primjene proizvoda:

- Prije stavljanja u promet lijekova s vitaminom D obavezan je postupak davanja odobrenja od strane nadležnog tijela koji podrazumijeva detaljnu ocjenu propisane dokumentacije. Za dodatke prehrani s vitaminom D stavljanje u promet moguće je bez dozvole nadležnog tijela ako odgovoran subjekt koji stavlja proizvod u promet procjeni da je predmetni proizvod sukladan propisima, u tom slučaju potrebna je samo prijava u program monitoringa.
- Za lijekove s vitaminom D se aspekti provedenog farmaceutskog razvoja i razvojne studije moraju nalaziti u dokumentaciji o lijeku koja se daje na ocjenu regulatornom tijelu. Kod dodataka prehrani s vitaminom D postojanje razvojne dokumentacije nije regulatorni zahtjev.
- Za proizvođače lijekova s vitaminom D je obavezno uspostaviti farmaceutski sustav kakvoće i poštovati odredbe dobre proizvođačke prakse za lijekove što podrazumijeva inspekcijske nadzore nadležnog tijela prije početka proizvodnje i periodičke nadzore za cijelo vrijeme poslovanja. Iako je prema legislativi za proizvođače dodataka prehrani s vitaminom D obavezna uspostava HACCP sustava, isti je prvenstveno sustav samokontrole te neovisna certifikacija od strane nadležnog tijela ili drugog ovlaštenog certifikatora nije regulatorni zahtjev niti preduvjet za poslovanje.

- Za lijekove s vitaminom D zahtjeva se farmakopejska kakvoća svih sastojaka (djelatnih i pomoćnih tvari) kao i uspostava odgovarajuće specifikacije lijeka i kontrola kakvoće svake proizvedene serije prije puštanja u promet. Za dodatke prehrani s vitaminom D jasno su specificirani samo zahtjevi čistoće za neke od sastojaka (primjerice sastojke koji su odobreni kao nova hrana ili tvari koje imaju funkciju aditiva) te se u regulativi ne zahtjeva uspostava specifikacije gotovog proizvoda i analitička kontrola.
- Za lijekove s vitaminom D nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet obavezan je nakon dobivanja odobrenja pratiti najnovija znanstvena i tehnička dostignuća te unositi sve izmjene koje su potrebne kako bi se osiguralo da se lijek proizvodi i njegova kakvoća provjerava u skladu s općeprihvaćenim znanstvenim metodama. Za dodatke prehrani s vitaminom D ne postoje takvi zahtjevi niti se izmjene sastava moraju prijavljivati nadležnom tijelu. Međutim, ako se dodatku prehrani s vitaminom D značajno izmjeni količina hranjivih tvari ili drugih tvari sa fiziološkim učinkom (više od 15% u odnosu na prvotni proizvod) ili su proizvodu dodane nove hranjive tvari ili druge tvari sa fiziološkim učinkom, takav proizvod se smatra novim proizvodom (47).
- Označivanje i uputa o lijeku za lijekove s vitaminom D odobreni su od strane nadležnog tijela (HALMED) te se kontinuirano ažuriraju u skladu s novim saznanjima. Označivanje dodataka prehrani s vitaminom D primarno je odgovornost subjekta koji proizvod stavlja na tržište, deklaracija proizvoda se ne odobrava od strane nadležnog tijela (MIZ).
- Mjesto i način izdavanja lijekova s vitaminom D ograničeni su temeljem važećih zakonodavnih propisa na ljekarne čime se osigurava uključenost ljekarnika u proces primjene proizvoda. Dodaci prehrani s vitaminom D mogu se prodavati u svim maloprodajnim objektima registriranim za djelatnost prodaje hrane (22). Dakle, dodaci prehrani s vitaminom D mogu se prodavati izvan ljekarni i specijaliziranih prodavaonica na malo lijekovima što ne podrazumijeva uključenost odgovarajuće educiranog stručnjaka u proces primjene proizvoda.

- Sigurnost primjene lijekova s vitaminom D kontinuirano se nadzire putem europskog farmakovigilancijskog sustava u koji su uključeni nositelji odobrenja, zdravstveni djelatnici i nadležna tijela. Za dodatke prehrani s vitaminom D uspostavljanje takvog sustava nije predviđeno regulativom.

Osnovne karakteristike pripravaka s vitaminom D poput količine vitamina D po doznoj jedinici, farmaceutski oblik i namjena čine dodatke prehrani i lijekove s vitaminom D međusobno usporedivim proizvodima.

Postoje iznimke, primjerice kad se u lijekovima nalazi djelatna tvar kalcitriol koji (još) nije dozvoljen kao sastojak u dodacima prehrani (90). Neki lijekovi sadrže vrlo visoke doze vitamina D po doznoj jedinici (6000 IU - 100 000 IU) i njihovo je doziranje na tjednoj bazi ili čak jednokratno. Slijedom svega navedenog može se razmatrati jesu li regulatorni zahtjevi za dodatke prehrani s vitaminom D dostatni i primjereni te osiguravaju li da se na tržištu nalaze proizvodi koji zadovoljavaju kriterije kakvoće i sigurnosti primjene za korisnika. Podaci iz RASFF sustava i literature sugeriraju da postoje incidentni slučajevi stavljanja na tržište EU dodataka prehrani s vitaminom D koji nisu odgovarajuće kakvoće i potencijalno su opasni za zdravlje korisnika. Predmetni slučajevi nisu bili povezani s proizvodima prisutnim na tržištu Republike Hrvatske (51,91,92). Dodatno, u literaturi se spominju slučajevi dodataka prehrani s vitaminom D koji ne sadrže dovoljne količine vitamina D za svoju namjenu (93,94). Prema tome, postoje argumenti za razmatranje trenutnog regulatornog okvira za dodatke prehrani (95). Određeni segmenti poput procedura za stavljanje na tržište i sustava praćenja sigurnosti proizvoda na tržištu mogli bi se upotpuniti i harmonizirati na razini Europske unije, nalik na već uspostavljene procedure za lijekove, a sve s ciljem povećanja zaštite javnog zdravlja.

## 5. ZAKLJUČCI

Sustav regulacije lijekova u Europskoj uniji i Republici Hrvatskoj osigurava visoke standarde sigurnosti, kvalitete i djelotvornosti lijekova s vitaminom D dostupnih na tržištu Republike Hrvatske. U predmetnom sustavu ključnu ulogu imaju europska i nacionalna nadležna tijela koja svojim radom i kompetencijama preuzimaju na sebe značajan dio odgovornosti za kakvoću i sigurnost lijekova na tržištu s ciljem zaštite javnog zdravlja.

Krajnja odgovornost za osiguranje kakvoće i zdravstvene ispravnosti dodataka prehrani s vitaminom D na tržištu Republike Hrvatske, a time i odgovornost za sigurnost potrošača, leži na poslovnom subjektu koji predmetni dodatak prehrani stavlja na tržište. Prije stavljanja u promet nisu uspostavljeni regulatorni postupci odobrenja putem kojih bi se zahtijevala sveobuhvatna ocjena dokumentacije kojom se dokazuje djelotvornost, kakvoća i sigurnost svakog pojedinog proizvoda od strane nadležnih tijela, već se sukladnost s primjenjivim propisima o hrani utvrđuje prvenstveno provođenjem službenih kontrola na uzorcima iz prometa.

Prema tome, regulatorni zahtjevi iz aspekata kakvoće i sigurnosti primjene koje je potrebno ispuniti da bi dodatak prehrani s vitaminom D stigao na tržište nisu tako sveobuhvatni kao što je to slučaj za lijekove s vitaminom D.

Ljekarnik posjeduje znanja o kakvoći i primjeni proizvoda koji sadrže fiziološki i/ili farmakološki aktivne tvari te je za ljekarničku djelatnost važno poznavanje regulatornih specifičnosti za lijekove i dodatke prehrani s vitaminom D radi osiguravanja opskrbe stanovništva pripravcima pouzdane kakvoće i sigurnosti primjene.

Olakšani pristup tržištu dodataka prehrani s vitaminom D u odnosu na lijekove s vitaminom D zasigurno je jedan od razloga zašto se na tržištu Republike Hrvatske nalazi višestruko veći broj proizvoda u kategoriji dodataka prehrani nego u kategoriji lijekova.

## 6. LITERATURA

1. Sugandhi VV, Pangeni R, Vora LK i sur. Pharmacokinetics of vitamin dosage forms: A complete overview. *Food Science & Nutrition*. 2024;12(1):48–83.
2. Laktašić-Žerjavić N, Koršić M, Crnčević-Orlić Ž, Anić B. Vitamin D: vitamin prošlosti, hormon budućnosti. *Liječnički vjesnik*. 2011;133(5-6):194-204.
3. Lips P. Vitamin D physiology. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. 2006;92(1):4-8.
4. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev*. 2016;96(1):365–408.
5. Bikle DD. Vitamin D Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Applications. *Chemistry & Biology*. 2014;21(3):319-329.
6. Cuomo A, Giordano N, Goracci A, Fagiolini A. Depression and Vitamin D Deficiency: Causality, Assessment, and Clinical Practice Implications. *Neuropsychiatry*. 2017;7(5):605-14.
7. van Schoor N, Lips P. Global overview of vitamin D status. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017;46(4):845-870.
8. Vranešić Bender D, Giljević Z, Kušec V i sur. Smjernice za prevenciju, prepoznavanje i liječenje nedostatka vitamina D u odraslih. *Liječnički vjesnik*. 2016;138(5-6):121-32.
9. Bleizgys A. Vitamin D Dosing: Basic Principles and a Brief Algorithm (2021 Update). *Nutrients*. 2021;13(12):4415.
10. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, služba za zdravstvenu ekologiju: Vitamin D i preporuke za nadomjesnu primjenu vitamina D od jeseni. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-zdravstvena-ekologija/vitamin-d-i-preporuke-za-nadomjesnu-primjenu-vitamina-d-od-jesen/>. Pristupljeno 11. lipnja 2024.
11. HALMED: Potrošnja lijekova u Hrvatskoj 2018-2022. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Promet-proizvodnja-i-inspekcija/Promet/Potrosnja-lijekova/Izvjesca-o-prometu-lijekova/>. Pristupljeno: 11. lipnja 2024.

12. UREDBA (EZ) br. 178/2002 EUROPSKOG PARLAMENTA I VIJEĆA od 28. siječnja 2002. o utvrđivanju općih načela i uvjeta zakona o hrani, osnivanju Europske agencije za sigurnost hrane te utvrđivanju postupaka u područjima sigurnosti hrane (SLUŽBENI LIST EUROPSKE UNIJE L 31/1, 1.2.2002.)
13. DIREKTIVA 2001/83/EZ EUROPSKOG PARLAMENTA I VIJEĆA od 6. studenoga 2001. o zakoniku Zajednice o lijekovima za humanu primjenu (Službeni list Europske Unije L 311/67, 28.11.2001.)
14. Pravilnik o dodacima prehrani (Narodne novine, br. 126/13, 78/22)
15. European Food Safety Authority: Food supplements. Dostupno na: <https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/food-supplements>. Pristupljeno: 11. lipnja 2024.
16. Zakon o hrani (Narodne novine, br. 18/23)
17. European Commission: Legal framework governing medicinal products for human use in the EU. Dostupno na: [https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/legal-framework-governing-medicinal-products-human-use-eu\\_en](https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/legal-framework-governing-medicinal-products-human-use-eu_en). Pristupljeno: 11. lipnja 2024.
18. European Medicines Agency: Legal framework. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do/legal-framework>. Pristupljeno: 11. lipnja 2024.
19. Zakon o lijekovima (Narodne novine, br. 76/13, 90/14 i 100/18)
20. Pravilnik o pravilima uspostave sustava i postupaka temeljenih na načelima HACCP sustava (Narodne novine, br. 68/15)
21. Ministarstvo gospodarstva: Sigurnost hrane – minivodič za poslovnu zajednicu. Dostupno na: <https://www.mingo.hr/public/documents/5-vodic-sigurnost-hrane-lowresfinalweb.pdf>. Pristupljeno: 11. lipnja 2024.
22. Pravilnik o registraciji i odobravanju objekata te o registraciji subjekata u poslovanju s hranom (Narodne novine, br. 123/19, 3/21)

23. Pravilnik o tvarima koje se mogu dodavati hrani i koristiti u proizvodnji hrane te tvarima čije je korištenje u hrani zabranjeno ili ograničeno (Narodne novine, br. 160/13)
24. Pravilnik o prerađenoj hrani na bazi žitarica i dječjoj hrani za dojenčad i malu djecu (Narodne novine, br. 126/13)
25. Food safety authority of Ireland: Food Supplements – Legislative Requirements. Dostupno na: <https://www.fsai.ie/publications/food-supplements-legislative-requirements>. Pristupljeno: 18. lipnja 2024.
26. Ministarstvo zdravstva: Kontaminanti u hrani. Dostupno na: <https://zdravstvo.gov.hr/o-ministarstvu/djelokrug-1297/javnozdravstvena-zastita/hrana-1359/kontaminanti-u-hrani/3022>. Pristupljeno: 18. lipnja 2024.
27. Zakon o higijeni hrane i mikrobiološkim kriterijima za hranu (Narodne novine, br. 83/22)
28. Food Supplements Europe: Good Manufacturing Practice for Manufacturers of Food Supplements. Dostupno na: <https://foodsupplementseurope.org/publications-guidelines/>. Pristupljeno 18. lipnja 2024.
29. PROVEDBENA UREDBA KOMISIJE (EU) 2022/196 od 11. veljače 2022. o odobravanju proširenja uporabe i izmjeni specifikacije pekarskog kvasca tretiranog UV zračenjem (*Saccharomyces cerevisiae*) kao nove hrane u skladu s Uredbom (EU) 2015/2283 Europskog parlamenta i Vijeća i o izmjeni Provedbene uredbe Komisije (EU) 2017/2470 (Službeni list Europske Unije L 31/46, 14.2.2022.)
30. PROVEDBENA UREDBA KOMISIJE (EU) 2020/1163 od 6. kolovoza 2020. o odobravanju stavljanja na tržište praha od gljiva koji sadržava vitamin D<sub>2</sub> kao nove hrane u skladu s Uredbom (EU) 2015/2283 Europskog parlamenta i Vijeća i o izmjeni Provedbene uredbe Komisije (EU) 2017/2470 (Službeni list Europske Unije L 258/1, 7.8.2020.)
31. PROVEDBENA UREDBA KOMISIJE (EU) 2024/1052 od 10. travnja 2024. o odobravanju stavljanja na tržište kalcidiol monohidrata kao nove hrane i o izmjeni Provedbene uredbe (EU) 2017/2470 (Službeni list Europske Unije L, 11.4.2024.)

32. Food Supplements Europe: Guidelines relating to the manufacturing and imports of food supplements containing products of animal origin, with a particular focus on vitamin D3. Dostupno na: <https://foodsupplementseurope.org/publications-guidelines/>. Pristupljeno 18. lipnja 2024.
33. Turck D, Bohn T, Castenmiller J i sur.; EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens). Scientific opinion on the tolerable upper intake level for vitamin D, including the derivation of a conversion factor for calcidiol monohydrate. EFSA Journal. 2023;21(8):1–219.
34. Zakon o službenim kontrolama i drugim službenim aktivnostima koje se provode sukladno propisima o hrani, hrani za životinje, o zdravlju i dobrobiti životinja, zdravlju bilja i sredstvima za zaštitu bilja (Narodne novine, br. 52/21)
35. UREDBA (EU) br. 1169/2011 EUROPSKOG PARLAMENTA I VIJEĆA od 25. listopada 2011. o informiranju potrošača o hrani, izmjeni uredbi (EZ) br. 1924/2006 i (EZ) br. 1925/2006 Europskog parlamenta i Vijeća te o stavljanju izvan snage Direktive Komisije 87/250/EEZ, Direktive Vijeća 90/496/EEZ, Direktive Komisije 1999/10/EZ, Direktive 2000/13/EZ Europskog parlamenta i Vijeća, direktiva Komisije 2002/67/EZ i 2008/5/EZ i Uredbe Komisije (EZ) br. 608/2004 (Službeni list Europske Unije L 304/18, 22.11.2011.)
36. UREDBA (EZ) br. 1830/2003 EUROPSKOG PARLAMENTA I VIJEĆA od 22. rujna 2003. o sljedivosti i označivanju genetski modificiranih organizama te sljedivosti hrane i hrane za životinje proizvedene od genetski modificiranih organizama i izmjeni Direktive 2001/18/EZ (Službeni list Europske Unije L 268/24, 18.10.2003.)
37. Ricci A, Allende A, Bolton D, Chemaly M, Davies R, Fernández Escámez PS, i sur.; EFSA BIOHAZ Panel (EFSA Panel on Biological Hazards). Scientific Opinion on the guidance on the requirements for the development of microbiological criteria. EFSA Journal. 2017;15(11):5052.



38. Ministarstvo zdravstva: Prehrambene i zdravstvene tvrdnje. Dostupno na: <https://zdravlje.gov.hr/o-ministarstvu/djelokrug-1297/javnozdravstvena-zastita/hrana-1359/prehrambene-i-zdravstvene-tvrdnje/1842>. Pristupljeno: 19. lipnja 2024.
39. Pravilnik o uvjetima za uvrštavanje u program monitoringa i provođenje programa monitoringa dodataka prehrani, hrane kojoj su dodani vitamini, minerali i druge tvari i hrane s prehrambenim i zdravstvenim tvrdnjama (Narodne novine, br. 83/13, 59/18)
40. European Commission: Guidance document for competent authorities, tolerances for the control of compliance of nutrient values declared on a label with EU legislation. Dostupno na: [https://food.ec.europa.eu/safety/labelling-and-nutrition/food-information-consumers-legislation/guidance-documents\\_en](https://food.ec.europa.eu/safety/labelling-and-nutrition/food-information-consumers-legislation/guidance-documents_en). Pristupljeno: 19. lipnja 2024.
41. UREDBA (EZ) br. 1924/2006 EUROPSKOG PARLAMENTA I VIJEĆA od 20. prosinca 2006. o prehrambenim i zdravstvenim tvrdnjama koje se navode na hrani (Službeni list Europske Unije L 404/9, 30.12.2006.)
42. UREDBA KOMISIJE (EU) br. 1228/2014 od 17. studenoga 2014. o odobrenju i uskraćivanju odobrenja za određene zdravstvene tvrdnje navedene na hrani koje se odnose na smanjenje rizika od bolesti (Službeni list Europske Unije L 331/8, 18.11.2014.)
43. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to vitamin D and maintenance of bone and teeth (ID 150, 151, 158), absorption and utilisation of calcium and phosphorus and maintenance of normal blood calcium concentrations (ID 152, 157), cell division (ID 153), and thyroid function (ID 156) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006 on request from the European Commission. EFSA Journal. 2009;7(9):1227.
44. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to vitamin D and normal function of the immune system and inflammatory response (ID 154, 159), maintenance of normal muscle function (ID 155)

- and maintenance of normal cardiovascular function (ID 159) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA Journal. 2010;8(2):1468.
45. Turck D, Castenmiller J, De Henauw S, i sur.; EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens). Scientific Opinion on the safety of calcidiol monohydrate produced by chemical synthesis as a novel food pursuant to Regulation (EU) 2015/2283. EFSA Journal. 2021;19(7):6660.
46. Turck D, Castenmiller J, de Henauw S, i sur.; EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens). Scientific Opinion on the safety of vitamin D2 mushroom powder as a novel food pursuant to Regulation (EU) 2015/2283. EFSA Journal. 2020;18(1):5948.
47. Ministarstvo zdravstva: Dodaci prehrani – stavljanje na tržište. Dostupno na: <https://zdravstvo.gov.hr/djelokrug-1297/javnozdravstvena-zastita/hrana-1359/dodaci-prehrani-1841/stavljanje-na-trziste/2205>. Pristupljeno: 20. lipnja 2024.
48. Vo Van Regnault G, Costa MC, Adanić Pajić A i sur. The need for European harmonization of Nutrivigilance in a public health perspective: a comprehensive review. Crit Rev Food Sci Nutr. 2022;62(29):8230-8246.
49. Hrvatski zavod za javno zdravstvo: Nutrivigilancija. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/nutrivigilancija/>. Pristupljeno: 20. lipnja 2024.
50. Hrvatska agencija za poljoprivredu i hranu, centar za sigurnost hrane: RASFF. Dostupno na: <https://www.hapih.hr/csh/rasff/>. Pristupljeno: 24. lipnja 2024.
51. European Commission: RASFF Window. Dostupno na: <https://webgate.ec.europa.eu/rasff-window/screen/search>. Pristupljeno: 24. lipnja 2024.
52. European Medicines Agency: ICH guideline Q8 (R2) on pharmaceutical development. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q8-r2-pharmaceutical-development-scientific-guideline>. Pristupljeno: 3. srpnja 2024.
53. Gupta R, Behera C, Paudwal G, Rawat N, Baldi A, Gupta PN. Recent Advances in Formulation Strategies for Efficient Delivery of Vitamin D. AAPS PharmSciTech. 2019;20(1):11.

54. Pravilnik o uvjetima za davanje proizvodne dozvole, zahtjevima dobre proizvođačke prakse te potvrdi o provođenju dobre proizvođačke prakse za lijekove (Narodne novine, br. 83/13, 24/18, 32/21)
55. EDQM: European Pharmacopoeia (Ph. Eur.). Dostupno na: <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia>. Pristupljeno: 3. srpnja 2024.
56. Nigović B, Sertić M. Onečišćenja u lijekovima. Farmaceutski glasnik. 2012;68(2):77-88.
57. Council of Europe. The European Pharmacopoeia 11th Edition. 2022., 01/2008:0072 Cholecalciferol.
58. EDQM knowledge database: Detailed view of Cholecalciferol. Dostupno na: [https://extranet.edqm.eu/4DLink1/4DCGI/Web\\_View/mono/72](https://extranet.edqm.eu/4DLink1/4DCGI/Web_View/mono/72). Pristupljeno: 3. srpnja 2024.
59. EDQM knowledge database: Detailed view of Cholecalciferol concentrate (oily form). Dostupno na: [https://extranet.edqm.eu/4DLink1/4DCGI/Web\\_View/mono/575](https://extranet.edqm.eu/4DLink1/4DCGI/Web_View/mono/575). Pristupljeno: 3. srpnja 2024.
60. EDQM knowledge database: Detailed view of Cholecalciferol concentrate (powder form). Dostupno na: [https://extranet.edqm.eu/4DLink1/4DCGI/Web\\_View/mono/574](https://extranet.edqm.eu/4DLink1/4DCGI/Web_View/mono/574). Pristupljeno: 3. srpnja 2024.
61. EDQM knowledge database: Detailed view of Calcifediol monohydrate. Dostupno na: [https://extranet.edqm.eu/4DLink1/4DCGI/Web\\_View/mono/1295](https://extranet.edqm.eu/4DLink1/4DCGI/Web_View/mono/1295). Pristupljeno: 3. srpnja 2024.
62. EDQM knowledge database: Detailed view of Calcitriol. Dostupno na: [https://extranet.edqm.eu/4DLink1/4DCGI/Web\\_View/mono/883](https://extranet.edqm.eu/4DLink1/4DCGI/Web_View/mono/883). Pristupljeno: 3. srpnja 2024.
63. EDQM: Certification of Suitability (CEP) - Certification - Background & Legal Framework. Dostupno na: <https://www.edqm.eu/en/background-legal-framework>. Pristupljeno: 3. srpnja 2024.

64. European Medicines Agency: ICH Q6A specifications: Test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: Chemical substances - Step 5. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q6a-specifications-test-procedures-acceptance-criteria-new-drug-substances-new-drug-products-chemical-substances-scientific-guideline>.  
Pristupljeno: 8. srpnja 2024.
65. Pravilnik o provjeri kakvoće lijeka (Narodne novine, br. 60/14)
66. Pravilnik o obustavi stavljanja lijeka u promet i povlačenju lijeka iz prometa (Narodne novine, br. 122/14)
67. HALMED: Obavijesti o povlačenju lijekova i privremenim obustavama. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Promet-proizvodnja-i-inspekcija/Neispravnosti-u-kakvoci-lijeka-i-povlacenja/Obavijesti-o-povlacenju-lijekova-i-privremenim-obustavama/>. Pristupljeno: 8. srpnja 2024.
68. Pravilnik o davanju odobrenja za stavljanje lijeka u promet (Narodne novine, br. 83/13, 28/20 i 32/21)
69. European Commission: The Notice to Applicants Volume 2A Procedures for marketing authorisation, Chapter 1 Marketing Authorisation, July 2019. Dostupno na: [https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-2\\_en](https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-2_en).  
Pristupljeno: 8. srpnja 2024.
70. Swedish Medical Products Agency: Public Assessment Report for Kolekalciferol Evolan. Dostupno na: <https://www.lakemedelsverket.se/sv/sok-lakemedelsfakta/lakemedel/20200819000114/kolekalciferol-evolan-2000-ie-tablett>.  
Pristupljeno: 8. srpnja 2024.
71. Health Products Regulatory Authority of Ireland: Assessment Report for Colecalciferol Aristo. Dostupno na: <https://www.hpra.ie/homepage/medicines/medicines-information/find-a-medicine/results/item?pano=PA1983/002/001&t=Colecalciferol%20Aristo%2020,000%20IU%20soft%20capsules>. Pristupljeno: 8. srpnja 2024.

72. Medicines Evaluation Board: Public Assessment Report for Cholecalciferol Teva. Dostupno na: [https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3::SEARCH:::PO\\_DOMAIN,PO\\_LANG,P3\\_RVG1:H,NL,130081](https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3::SEARCH:::PO_DOMAIN,PO_LANG,P3_RVG1:H,NL,130081). Pristupljeno: 8. srpnja 2024.
73. European Medicines Agency: Scientific guidelines. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/scientific-guidelines>. Pristupljeno: 8. srpnja 2024.
74. European Medicines Agency: Scientific advice and protocol assistance. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/scientific-advice-protocol-assistance>. Pristupljeno: 8. srpnja 2024.
75. HALMED: Upute za podnositelje zahtjeva. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Upute-za-podnositelje-zahtjeva/>. Pristupljeno: 8. srpnja 2024.
76. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Obnova odobrenja. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Upute-za-podnositelje-zahtjeva/Obnova-odobrenja/>. Pristupljeno: 8. srpnja 2024.
77. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Izmjene odobrenja. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Upute-za-podnositelje-zahtjeva/Izmjene-odobrenja/>. Pristupljeno: 9. srpnja 2024.
78. UREDBA KOMISIJE (EZ) br. 1234/2008 od 24. studenoga 2008. o razmatranju izmjena uvjeta odobrenja za stavljanje u promet lijekova za humanu primjenu i veterinarsko-medicinskih proizvoda (Službeni list Europske Unije L 334/7, 12.12.2008.)
79. European Commission: Pharmacovigilance. Dostupno na: [https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/pharmacovigilance\\_en](https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/pharmacovigilance_en). Pristupljeno: 10. srpnja 2024.
80. Santoro A, Genov G, Spooner A, Raine J, Arlett P. Promoting and Protecting Public Health: How the European Union Pharmacovigilance System Works. *Drug Saf.* 2017;40(10):855-869.

81. Pravilnik o farmakovigilanciji (Narodne novine, br. 83/13 i 145/21)
82. Pogačić M, Žanetić J, Babić A, Raguž M. Farmakovigilancija iz perspektive farmaceutske industrije. *Medicus*. 2017;26(1):69-77.
83. European Medicines Agency: Eudravigilance. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/pharmacovigilance-research-development/eudravigilance>. Pristupljeno: 10. srpnja 2024.
84. European Medicines Agency: List of European Union reference dates and frequency of submission of periodic safety update reports (PSURs). Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/periodic-safety-update-reports-psurs>. Pristupljeno: 10. srpnja 2024.
85. European Medicines Agency: EudraVigilance – European database of suspected adverse drug reaction reports. Dostupno na: <https://www.adrreports.eu/en/background.html>. Pristupljeno: 10. srpnja 2024.
86. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Plan upravljanja rizikom (RMP). Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Obavijesti-za-Nositelje-odobrenja-za-stavljanje-lijeka-u-promet/Plan-upravljanja-rizikom-RMP/>. Pristupljeno: 10. srpnja 2024.
87. HALMED: Sadržaj i način prilaganja informacija o lijeku u nacionalnom postupku. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Upute-za-podnositelje-zahtjeva/Sadrzaj-i-nacin-prilaganja-informacija-o-lijeku-u-nacionalnom-postupku/>. Pristupljeno: 10. srpnja 2024.
88. Pravilnik o mjerilima za razvrstavanje lijekova te o propisivanju i izdavanju lijekova na recept (Narodne novine, br. 86/13, 90/13, 102/14, 107/15 i 72/16)
89. Hanlon JT, Lindblad CI, Gray SL. Can clinical pharmacy services have a positive impact on drug-related problems and health outcomes in community-based older adults? *Am J Geriatr Pharmacother*. 2004;2(1):3-13.

90. PROVEDBENA UREDBA KOMISIJE (EU) 2017/2470 od 20. prosinca 2017. o utvrđivanju Unijina popisa nove hrane u skladu s Uredbom (EU) 2015/2283 Europskog parlamenta i Vijeća o novoj hrani (Službeni list Europske Unije L 351/72, 30.12.2017.)
91. Wan M, Patel A, Patel JP, Rait G, Jones SA, Shroff R. Quality and use of unlicensed vitamin D preparations in primary care in England: Retrospective review of national prescription data and laboratory analysis. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2021;87(3):1338-1346.
92. Benemei S, Gallo E, Giocaliere E, i sur. It's time for new rules on vitamin D food supplements. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;76(5):825-826.
93. Domański M, Domańska A, Żukiewicz-Sobczak W, Weiner M. Analysis of vitamin D content in dietary supplements available in the EU. *Health Prob Civil*. 2023;17(1):97-102.
94. Žmitek K, Krušič S, Pravst I. An Approach to Investigate Content-Related Quality of Nutraceuticals Used by Slovenian Consumers: A Case Study with Folate and Vitamin D Supplements. *Foods*. 2021;10(4):845.
95. Davies JS, Poole CD, Feldschreiber P. The medico-legal aspects of prescribing vitamin D. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;78(6):1257-63.