Bezreceptni lijekovi izvan ljekarničke mreže u RH s osvrtom na acetilsalicilatnu kiselinu

Rušić, Doris

Master's thesis / Diplomski rad

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, Faculty of Chemistry and Technology / Sveučilište u Splitu, Kemijsko-tehnološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:167:288043

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of chemistry and technology - University of Split

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU

KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET
I
MEDICINSKI FAKULTET

Doris Rušić

BEZRECEPTNI LIJEKOVI IZVAN LJEKARNIČKE MREŽE U RH S OSVRTOM NA ACETILSALICILATNU KISELINU

Diplomski rad

Akademska godina:
2015./2016.

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

Split, listopad 2016.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

DIPLOMSKI RAD

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

Znanstveno područje: Biomedicinske znanosti
Znanstveno polje: Farmacija
Nastavni predmet: Farmaceutsko zakonodavstvo
Tema rada je prihvaćena na __ sjednici Vijeća studija Farmacija te potvrđena na __ sjednici Fakultetskog vijeća Kemijsko-tehnološkog fakulteta i __ sjednici Fakultetskog vijeća Medicinskog fakulteta.
Mentor: izv. prof. dr. sc. Siniša Tomić
Pomoć pri izradi: dr. sc. Joško Božić, izv. prof. dr. sc. Siniša Tomić

BEZRECEPTNI LIJEKOVI IZVAN LJEKARNIČKE MREŽE U RH S OSVRTOM NA ACETILSALICILATNU KISELINU

Doris Rušić, 46

Sažetak: Cilj istraživanja: Cilj ovog istraživanja je ispitati opravdanost reklasifikacije bezreceptnih lijekova koji sadrže djelatnu tvar acetilsalicilatnu kiselinu registriranih u RH u lijekove s odobrenjem za izdavanje *u ljekarni i specijaliziranim prodavaonicama.* **Materijal i metode:** Sastavljen je usporedni pregled regulacijskog statusa OTC lijekova koji sadrže djelatnu tvar ASK registriranih u izabranim zemljama članicama EU. Pregledana je legislativa koja regulira promet i distribuciju OTC lijekova u RH te je napravljena usporedba prijavljenih sumnji na nuspojave lijekova koji sadrže djelatnu tvar ASK i lijekova koji sadrže djelatnu tvar paracetamol ili ibuprofen zaprimljenih u RH u 2015. godini. **Rezultati:** Lijekovi s odobrenjem za izdavanje u specijaliziranim prodavaonicama imaju dopuštenje za oglašavanje prema stanovništvu, OTC lijekovi koji sadrže djelatnu tvar ASK također imaju dopuštenje za oglašavanje prema stanovništvu. Usporedbom prijava sumnji na nuspojave lijekova koji sadrže djelatnu tvar ASK, ibuprofen ili paracetamol utvrđeno je da nije bilo značajne razlike u ozbiljnosti prijava sumnji na nuspojave lijekova. Također nije pronađena statistički značajna razlika u ishodu nuspojava za spomenute lijekove. **Zaključci:** Nisu pronađene razlike u prijavljenim sumnjama na nuspojave lijekova koji sadrže djelatnu tvar ASK i lijekova koji sadrže djelatnu tvar ibuprofen ili paracetamol, stoga nema ograničenja za promjenu mjesta izdavanja bezreceptnih lijekova u RH koji sadrže djelatnu tvar ASK. Potrebno je definirati zakonski okvir za spomenutu reklasifikaciju bezreceptnih lijekova.

Ključne riječi: acetilsalicilatna kiselina, bezreceptni lijekovi, nuspojave

Rad sadrži: 49 stranica, 3 slike, 7 tablica, 47 literaturnih referenci

Jezik izvornika: hrvatski

Sastav Povjerenstva za obranu:

1. izv. prof. dr. sc. Darko Modun	- predsjednik
2. prof. dr. sc. Zoran Valić	- član
3. izv. prof. dr. sc. Siniša Tomić	- član-mentor

Datum obrane: 21. listopada 2016.

Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u Knjižnici Kemijsko-tehnološkog fakulteta Split, Ruđera Boškovića 35 i Medicinskog fakulteta Split, Šoltanska 2.

BASIC DOCUMENTATION CARD

GRADUATE THESIS

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

Scientific area: Biomedical sciences
Scientific field: Pharmacy
Course title: Pharmaceutical legislation
Thesis subject was approved by the Council of Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy, Session no. __ as well as by the Faculty Council of Faculty of Chemistry and Technology, Session no. __ and the Faculty Council of School of Medicine, Session no. __.
Mentor: Siniša Tomić, Ph.D., Associate Professor
Technical assistance: Joško Božić, Ph.D., Siniša Tomić, Ph.D., Associate Professor

OVER-THE-COUNTER MEDICINAL PRODUCTS IN DRUG OUTLETS AND GENERAL SALES WITH REFERENCE TO ACETYLSALICYLIC ACID

Doris Rušić, 46

Summary: Objectives: The aim of this study was to examine the justification for the deregulation of Over-the-Counter (OTC) medicinal products containing active substance acetylsalicylic acid (ASA), registered in the Republic of Croatia, from *Pharmacy Only* to *Pharmacy and Drug Outlet Medicinal Products.* **Material and Methods:** A comparative review was made of the regulatory status of OTC medicinal products containing active substance ASA in a selected number of EU member states. We analysed the legislation on distribution of OTC medicinal products in the Republic of Croatia and compared reported adverse reactions of medicinal products with active substances ASA, ibuprofen or paracetamol reported in the Republic of Croatia in the year 2015. **Results:** Medicinal products classified as *Pharmacy and Drug Outlet Medicinal Products* have permission to advertise to the general public. OTC medicinal products containing the active substance ASA also have permission to advertise to the general public. Analysis of adverse events reported with medicinal products containing active substances ASA, ibuprofen or paracetamol found that there were no significant differences in the number of reported adverse reactions classified as serious. There was no statistically significant difference in the outcome of the adverse reactions among these medicinal products. **Conclusions:** There was no difference in reported adverse reactions among medicinal products containing active substance ASA, ibuprofen or paracetamol, therefore there is no obstacle for the deregulation of OTC medicinal products containing active substance ASA, registered in the Republic of Croatia, from *Pharmacy Only* to *Pharmacy and Drug Outlet Medicinal Products.* A reagulatory framework should be developed to address this deregulation.

Key words: acetylsalicylic acid, adverse reactions, Over-the-Counter

Thesis contains: 49 pages, 3 figures, 7 tables, 47 references

Original in: Croatian

Master's:

1. Darko Modun, Ph.D., Associate Professor - chair person
2. Zoran Valić, Ph.D., Full Professor - member
3. Siniša Tomić, Ph.D., Associate Professor - supervisor

Graduation date: October 21st 2016

Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposed in the Library of Faculty of Chemistry and Technology Split, Ruđera Boškovića 35 and the Library of School of Medicine, Šoltanska 2.

SADRŽAJ

ZAHVALA 5
POPIS KRATICA 6
1. UVOD 7
1.1. Regulacija lijekova u Sjedinjenim Američkim Državama 8
1.1.1. Razvoj moderne regulacije lijekova u Sjedinjenim Američkim Državama 8
1.1.2. Talidomidska katastrofa 10
1.1.3. Postupak ocjene sigurnosti i učinkovitosti bezreceptnih lijekova (engl. *Over-the-Counter Drug Product Review Process*) 11
1.1.4. Podjela lijekova prema načinu izdavanja u Sjedinjenim Američkim Državama 12
1.1.4.1. Bezreceptni lijekovi u Sjedinjenim Američkim Državama 12
1.1.4.1.1. Naljepnica informacija o bezreceptnom lijeku (engl. *OTC Drug facts label*) 13
1.2. Regulacija lijekova u Europskoj uniji 14
1.3. Farmakovigilancija 15
1.3.1. Podjela nuspojava 17
1.4. Acetilsalicilatna kiselina 18
2. CILJ ISTRAŽIVANJA 20
2.1. Cilj istraživanja 21
2.2. Hipoteza 21
3. MATERIJAL I METODE 22
4. REZULTATI 24
4.1. Regulacija lijekova u Republici Hrvatskoj 25
4.2. Distribucija bezreceptnih lijekova na području Europske unije 26
4.3. Nuspojave 28
5. RASPRAVA 33
6. ZAKLJUČCI 36
7. POPIS CITIRANE LITERATURE 38
8. SAŽETAK 44
9. SUMMARY 46
10. ŽIVOTOPIS 48

ZAHVALA

Zahvaljujem svim svojim profesorima, kolegama i prijateljima na podršci iskazanoj tijekom čitavog studija.

Posebnu zahvalu uputila bih svojem mentoru izv. prof. dr. sc. Siniši Tomiću na ukazanom povjerenju, mentorstvu i pomoći pri pisanju ovog diplomskog rada.

Osobito zahvaljujem i dr. sc. Jošku Božiću na svesrdnoj pomoći i usmjeravanju, kako tijekom pisanja ovog diplomskog rada, tako i tijekom čitavog studija.

Od srca hvala izv. prof. dr. sc. Darku Modunu na svim savjetima i podršci koju mi je kao profesor pružio u proteklih pet godina.

Hvala i gđi. Katarini Bojčić, mag. pharm. na prenesenom znanju i strpljenju tijekom mojih početaka u ljekarništvu.

Zahvaljujem dragim prijateljima Antoniji Smoljanović, mag. pharm., Pieru Marinu Živkoviću, dr. med., Frani Živkoviću i Carmen Marceli Perica za nesebičnu pomoć u izradi ovog diplomskog rada.

Hvala dragim prijateljima Ivi Budimir, mag. pharm. i Hrvoju Grgiću, bacc. oec. za lijepe trenutke tijekom studija.

Također zahvaljujem Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) na ustupljenim podatcima bez kojih izrada ovog rada ne bi bila moguća.

Na koncu, veliko hvala mojoj majci Daniri Bojić na razumijevanju i potpori tijekom cijelog studija.

POPIS KRATICA

ACCP – *American College of Chest Physicians*

AIDS – sindrom stečene imunodeficijencije

ASA – *acetylsalicylic acid*

ASK – acetilsalicilatna kiselina

ATK – anatomsko-terapijsko-kemijska

CHMP – Povjerenstvo za lijekove za primjenu kod ljudi

COX – ciklooksigenaza

CPMP – Povjerenstvo za gotove lijekove

EMA – Europska agencija za lijekove

ESC – *European Society of Cardiology*

EU – Europska unija

FDA – Američka agencija za hranu i lijekove

HALMED – Agencija za lijekove i medicinske proizvode

IME – Lista važnih medicinskih događaja

MedDRA – Medicinski rječnik za regulatorne poslove

MRP – postupak međusobnog priznavanja za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet

OTC – bezreceptni

RH – Republika Hrvatska

SAD – Sjedinjene Američke Države

SOC – organski sustav

TXA_2 – tromboksan A_2

USP – Američka farmakopeja

WHO – Svjetska zdravstvena organizacija

1. UVOD

1.1. Regulacija lijekova u Sjedinjenim Američkim Državama

1.1.1. Razvoj moderne regulacije lijekova u Sjedinjenim Američkim Državama

Regulacija lijekova u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) započela je Konvencijom o izradi Američke farmakopeje (engl. *United States Pharmacopoeia, USP*) 1820. godine (1). Sredinom devetnaestog stoljeća uvoz krivotvorenih lijekova bio je jedan od glavnih problema opskrbe tržišta SAD-a lijekovima, stoga je Kongres donio Zakon o uvozu lijekova (engl. *The Drug Importation Act of 1848*). Zakonom je propisao da lijekovi koji se uvoze zadovoljavaju uvjete čistoće i jačine određene USP-um čime je savezno zakonodavstvo prepoznalo USP kao zbirku službenih propisa o lijekovima. Navedena odredba nije važila za lijekove proizvedene u SAD-u (2).

Prvi sveobuhvatni savezni Zakon o hrani i lijekovima (engl. *The Pure Food and Drug Act of 1906*) stupio je na snagu 1906. godine (3). Prema tom zakonu zabranjen je međudržavni prijevoz nezakonite hrane, pića i lijekova, a osnova zakona je počivala na regulaciji označavanja proizvoda. Nije bila propisana obveza odobravanja lijeka prije stavljanja istog u promet, već je traženo da lijekovi udovoljavaju uvjetima jačine, kakvoće i čistoće utvrđenima USP-om (4). Primjena zakona bila je povjerena Zavodu za kemiju Ministarstva za poljoprivredu (engl. *The Bureau of Chemistry in the Department of Agriculture*) (5).

Jedan od većih izazova u regulaciji lijekova nastupio je nakon što su Vladina tijela zaplijenila veliku količinu bezvrijednog proizvoda pod nazivom *Johnson's Mild Combination Treatment for Cancer* 1910. godine. Vrhovni sud SAD-a presudio je protiv Vlade u slučaju SAD-a protiv Johnsona, smatrajući da lažne tvrdnje proizvoda za učinkovitost nisu bile obuhvaćene zakonom. Presuda je rezultirala donošenjem Sherely amandmana (engl. *Sherely Amendment*) koji je zabranio označavanje lijekova netočnim i lažnim terapijskim tvrdnjama s ciljem da se zavara kupca (5).

Zavod za kemiju 1930. godine postao je Agencija za hranu, lijekove i insekticide (kasnije Agencija za hranu i lijekove, engl. *Food and Drug Administration,* FDA), a 10 godina kasnije je izmješten iz Ministarstva za poljoprivredu (engl. *Department of Agriculture*) u Saveznu sigurnosnu agenciju (engl. *Federal Security Agency*). Walter Campbell, prvi ravnatelj FDA, zajedno s pomoćnikom Tajnika za poljoprivredu Rexfordom Tugwellom tražio je reviziju Zakona iz 1906. godine. Tugwellov Zakon (engl. *Tugwell Bill*) predstavljen je Senatu 1933. godine, međutim tek nakon terapijske katastrofe Eliksira sulfanilamida proizvođača Massengilla (engl. *Elixir Sulfanilamide, S.E. Massengill Co*.) 1937. godine, počeo se razmatrati.

Sulfanilamid je bio dostupan u obliku tableta i prašaka, ali Massengill ga je prvi razvio i stavio na tržište u obliku slatke otopine za pedijatrijsku uporabu. Ispitivanja sigurnosti nisu bila obvezna, stoga nisu bila provedena. Više od 100 ljudi je umrlo nakon uzimanja Eliksira. Prema važećem zakonu, jedini prekršaj Massengilla bilo je pogrešno označavanje proizvoda kao eliksira umjesto otopine (2).

Novi Zakon o lijekovima, hrani i kozmetičkim proizvodima (engl. *Food, Drug, and Cosmetic Act,* FD&C Act) stupio je na snagu 1938. godine. Zakon je definirao „novi lijek" kao svaki lijek čiji sastav nije bio prepoznat kao siguran za uporabu pod uvjetima propisanim ili preporučenim na oznaci lijeka. Definicija novih lijekova također je uključila lijekove kojima je sigurnost utvrđena, međutim nisu dovoljno dugo na tržištu kako bi ista bila i dokazana. Odjeljak 505 Zakona utvrdio je dokumentaciju koju treba priložiti FDA-u i uvjete za ishođenje odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Dokaz sigurnosti bio je jedan od uvjeta, a FDA je dobio ovlasti povući lijek s tržišta ukoliko naknadna ispitivanja pokažu da lijek nije siguran za preporučenu uporabu. Također je prvi put donesena posebna odredba za lijekove propisane receptom liječnika, doktora dentalne medicine ili doktora veterinarske medicine. Recept je morao sadržavati naziv i mjesto djelatnosti koja lijek izdaje (riječ ljekarna nije korištena), serijski broj recepta, datum izdavanja lijeka i ime osobe koja lijek propisuje (2).

Durham-Humphrey amandman (engl. *Durham-Humphrey Amendment*) iz 1951. je pružio zakonsku osnovu za kategorizaciju lijekova u dva određena razreda, lijekove koji se izdaju na recept ovlaštenog liječnika i lijekove namijenjene samoliječenju (engl. *Over-the-Counter*, OTC). Amandman je pretpostavio OTC kao zadani status za lijekove, osim ako se ne mogu koristiti sigurno bez liječničkog nadzora u kojem bi slučaju trebali biti dostupni samo na recept. Konkretno, receptni lijekovi su bili definirani kao lijekovi s visokim rizikom za zlouporabu tj. lijekovi koji imaju potencijal za stvaranje ovisnosti, lijekovi s nepovoljnim sigurnosnim profilom ili lijekovi koji su registrirani za uporabu pod stručnim nadzorom (4).

1.1.2. Talidomidska katastrofa

Pedesetih godina prošlog stoljeća švicarska farmaceutska tvrtka CIBA razvila je talidomid, a njemačka farmaceutska tvrtka Chemie-Grünenthal stavila ga je na tržište 1956. godine pod zaštićenim nazivom Contergan. Talidomid je nebarbituratni sedativ i hipnotik koji ne stvara ovisnost. Tijekom ispitivanja lijeka na glodavcima ustanovljeno je da je gotovo nemoguće postići razinu LD50, pa je lijek smatran netoksičnim za ljude (6). Talidomid je bio registriran u 46 zemalja diljem svijeta (7), a ubrzo se otkrio njegov antiemetski učinak pa je bio korišten u terapiji jutarnje mučnine trudnica. Talidomid je stekao izrazitu popularnost jer je bio široko dostupan bez recepta i relativno jeftin (6). Godinu dana kasnije, australski ginekolog dr. Wiliam McBride i njemački pedijatar dr. Widukind Lenz neovisno su povezali uzimanje talidomida u trudnoći s kongenitalnim malformacijama (McBride, 1961., Lenz, 1962.). Jedno od najočitijih opaženih malformacija bila je fokomelija, iako su gotovo svi organi i tkiva mogli biti oštećeni. Prema procjenama, talidomid je uzrokovao teška kongenitalna oštećenja u više od 10 000 djece diljem svijeta. Smrtnost dojenčadi rođene s talidomidskom embriopatijom, uslijed teškog oštećenja unutarnjih organa, bila je izrazito visoka i iznosila oko 40%. Mnoga djeca s ovim malformacijama vjerojatno su umrla *in utero* ili su mrtvorođena, stoga stvarni broj djece pogođene talidomidom nikada ne će biti poznat (7).

Medijski naslovi o dr. Frances O. Kelsey iz FDA-a, koja je spriječila odobrenje talidomida u SAD-u, pobudili su interes javnosti za regulaciju lijekova 1962. godine. Usprkos pritiscima da odobri lijek, Kelsey je uskratila suglasnost za stavljanje talidomida u promet na temelju izvješća koja povezuju uzimanje talidomida s perifernom neuropatijom, a bila je zabrinuta i zbog učinaka lijeka tijekom trudnoće (8).

Iste godine je u SAD-u donesen Kefauver-Harris zakon o izmjenama i dopunama (engl. *The Kefauver-Harris Drug Amendments*) kako bi se osigurala veća sigurnost i djelotvornost lijekova. Ovaj zakon je tražio da se, osim sigurnosti lijeka, dokaže i djelotvornost prije nego što lijek može ishoditi odobrenje za stavljanje u promet. Zakon je pokrenuo stroži nadzor agencija nad ispitivanjima lijekova (uključujući i uvjet da pacijenti uključeni u ispitivanja moraju dati svoj pristanak), izmjestio je regulaciju oglašavanja receptnih lijekova sa Savezne trgovinske komisije (engl. *The Federal Trade Commission*) na FDA i formalizirao Dobru proizvođačku praksu (engl. *Good Manufacturing Practice*) (8).

1.1.3. Postupak ocjene sigurnosti i učinkovitosti bezreceptnih lijekova (engl. *Over-the-Counter Drug Product Review Process*)

Definicija bezreceptnog lijeka (OTC) postepeno se razvijala tijekom proteklih godina putem Postupka ocjene sigurnosti i učinkovitosti OTC lijekova (engl. *Over-the-Counter Drug Product Review Process*), koji FDA provodi od 1972. godine, a traje i danas. Ovaj Postupak je pokrenut s ciljem da se ocijeni sigurnost i učinkovitost OTC lijekova koji su stavljeni u promet u SAD-u prije 11. svibnja 1972. godine, a rezultira uspostavom standarda odnosno monografija za OTC lijekove.

Postupak ocjene sigurnosti i učinkovitosti OTC lijekova provodi se u tri faze. U prvoj fazi stručni konzilij utvrđuje mogu li se djelatne tvari OTC lijekova općenito priznati kao sigurne i djelotvorne za uporabu u samoliječenju. Također se pregledavaju tvrdnje i predlaže prikladno označavanje lijeka koje uključuje indikacije, upute o doziranju, upozorenje o nuspojavama i upozorenje o mogućoj zlouporabi lijeka. FDA objavljuje zaključke stručnog konzilija u Federalnom registru (engl. *Federal Register*) u obliku prve obavijesti o predloženom propisu (engl. *An advanced notice of proposed rulemaking, ANPR*). Nakon objave dodijeljen je vremenski okvir tijekom kojeg zainteresirane strane dostavljaju primjedbe ili podatke kao odgovor na prijedlog. Prema uvjetima pregleda djelatne tvari su razvrstane u tri kategorije:

- kategorija I: djelatna tvar općenito priznata kao sigurna i djelotvorna za predloženu indikaciju;
- kategorija II: djelatna tvar nije priznata kao sigurna i učinkovita ili su indikacije neprihvatljive;
- kategorija III: nije dostupno dovoljno podataka za konačnu klasifikaciju.

Druga faza Postupka uključuje pregled svake skupine djelatnih tvari od strane FDA-a na temelju rezultata stručnog konzilija, javne panel-rasprave i novih podataka koji mogu postati dostupni. FDA svoje zaključke objavljuje u Federalnom registru u obliku privremene monografije (engl. *Tentative final monograph*, TFM), a slijedi razdoblje u kojem zainteresirane strane dostavljaju primjedbe ili podatke kao odgovor na prijedlog. Objava konačnih propisa u obliku monografije lijeka je treća i posljednja faza ocjene. Monografije utvrđuju uvjete pod kojima su određeni OTC lijekovi općenito prihvaćeni kao sigurni i djelotvorni. Monografije OTC lijekova se kontinuirano dopunjuju i obnavljaju (9). Novi lijekovi, koji su u skladu s konačnom monografijom, mogu se staviti na tržište bez daljnjeg pregleda FDA-a. Ostali se lijekovi registriraju putem Zahtjeva za stavljanje novog lijeka u promet (engl. *New Drug Application*) (10).

1.1.4. Podjela lijekova prema načinu izdavanja u Sjedinjenim Američkim Državama

Danas u SAD-u, s obzirom na način izdavanja i odobrenje lijeka, FDA razlikuje:

- lijekove koji se izdaju na recept (engl. *Prescription*);
- lijekove koji se mogu kupiti bez recepta (engl. *Over-the-Counuter*);
- lijekove koji nisu stavljeni u promet (engl. *Discontinued*):
  odobreni lijekovi koji nikada nisu bili na tržištu, lijekovi za vojnu uporabu, lijekovi za koje vrijedi trajni prekid opskrbe, lijekovi samo za izvoz, lijekovi kojima je ukinuto odobrenje za stavljanje u promet iz razloga koji se ne tiču sigurnosti niti djelotvornosti lijeka;
- lijekove bez odobrenja tj. lijekovi s privremenim odobrenjem za stavljanje u promet (engl. *drug products that have been tentatively approved*):
  ukoliko je generički lijek spreman za odobrenje prije isteka patentnih prava originalnog referentnog lijeka, FDA izdaje pismo privremenog odobrenja podnositelju zahtjeva koje ne dopušta podnositelju zahtjeva stavljanje generičkog lijeka u promet i odgađa konačno odobrenje generičkog lijeka dok ne isteku patentna prava originalnog referentnog lijeka. (11).

1.1.4.1. Bezreceptni lijekovi u Sjedinjenim Američkim Državama

OTC lijekovi u SAD-u općenito su dostupni na policama u ljekarni i izvan ljekarničke mreže. Sukladno Zakonu protiv epidemije metamfetamina (engl. *Combat Methamphetamine Epidemic Act of 2005*) ograničena je distribucija OTC lijekova koji sadržavaju pseudoefedrin, efedrin i fenilpropanolamin jer ove tvari mogu poslužiti kao prekursori za sintezu metamfetamina (12). Ovi lijekovi su dostupni samo u ljekarni, korisnici nemaju izravan pristup proizvodu, obvezna je registracija kupca i ograničena je količina lijeka koju je dopušteno kupiti u jednom danu i unutar mjesec dana. OTC oralni kontraceptivi također su primjer lijekova kojima je u SAD-u dostupnost ograničena na ljekarne (13).

OTC lijekovi u SAD-u općenito imaju sljedeće karakteristike:

- imaju povoljan omjer koristi i rizika;
- potencijal za nepravilno korištenje i zlouporabu im je nizak;
- koriste se u samoliječenju stanja koja potrošač može lako prepoznati;
- moraju biti primjereno obilježeni;
- zdravstveni djelatnici nisu potrebni kako bi se lijek sigurno i učinkovito primjenjivao (14).

1.1.4.1.1. Naljepnica informacija o bezreceptnom lijeku (engl. *OTC Drug facts label*)

Oznaka OTC lijeka sadrži informacije o načinu korištenja lijeka i sigurnosne informacije za korisnika. Uvođenjem naljepnice informacija o bezreceptnom lijeku (engl. *OTC Drug facts label*), ove informacije su ujednačene i jednostavnije za čitanje i razumijevanje. Pravilnik o reguliranju naljepnice OTC lijeka stupio je na snagu 1999. godine. Pravilnik se odnosi na više od 100 000 OTC lijekova dostupnih u SAD-u. Pojednostavljenju označavanja OTC lijekova prethodilo je opsežno istraživanje razumljivosti oznake OTC lijekova koje je proveo FDA. Kao najveća prepreka razumijevanju istakla se čitljivost oznake, osobito za starije osobe koje konzumiraju gotovo 30% svih OTC lijekova prodanih u SAD-u. Istraživanje je otkrilo i da su riječi poput „indikacije“ (engl. *Indications*) i „kontraindikacije“ (engl. *Contraindications*) zbunjujuće i teško razumljive.

Prije novog pravilnika, upute o načinu primjene, upozorenja i odobrene indikacije su se nalazile na različitim dijelovima pakiranja i oznake, ovisno o vrsti i proizvođaču OTC lijeka. Pronalazak informacija o pomoćnim tvarima, osobama koje su na iste alergične, je predstavljao poseban problem.

Naljepnica informacija o OTC lijeku dizajnirana je po uzoru na nutritivnu tablicu, koristi jednostavan i lako razumljiv (engl. *easy-to-read*) format kako bi korisniku olakšala usporedbu, odabir i upute za korištenje OTC lijeka.

Informacije se moraju pojaviti redom kako slijede:

- djelatna tvar proizvoda, uključujući količinu u svakom dozirnom obliku;
- način djelovanja proizvoda;
- indikacije za proizvod;
- posebna upozorenja, uključujući kontraindikacije, moguće nuspojave, interakcije i slučajeve u kojima je potrebna konzultacija s liječnikom ili farmaceutom.
- uputa za uporabu – kada, kako i koliko često konzumirati proizvod;
- pomoćne tvari sadržane u proizvodu, odnosno važne informacije o potencijalnim alergenima.

Naljepnica ima propisanu veličinu fonta kako bi bila lako čitljiva, poseban izgled grafičke oznake, propisan prored i jasno označene odjeljke, kako bi se olakšalo čitanje.

Naljepnica također navodi:

- rok valjanosti, ukoliko je primjenjivo;
- broj serije proizvoda, ime i adresu proizvođača ili distributera;
- neto količinu sadržaja;
- što učiniti u slučaju predoziranja lijekom (15).

1.2. Regulacija lijekova u Europskoj uniji

Talidomidska katastrofa je bila pokretač regulacije lijekova u Europskoj uniji (EU). Godine 1965. na snagu je stupila Direktiva 65/65/EEC kojom se u zemljama članicama EU usklađuje zakonodavstvo koje se odnosi na lijekove. Deset godina kasnije, uvedene su dvije nove direktive koje su važne za razvoj usklađivanja regulacije lijekova u EU. Prva o usklađivanju zakona država članica koji se odnose na analitičke, farmakološke i kliničke standarde i protokole u ispitivanju lijekova (75/318/EEC), a druga o usklađivanju odredbi propisanih zakonom, propisom i upravnim postupkom koje se odnose na lijekove (75/319/EEC). Potonja direktiva uredila je osnivanje Povjerenstva za gotove lijekove (engl. *Committee for Proprietary Medicinal Products*, CPMP) kao savjetodavnog tijela Europske komisije, preteče današnjeg Povjerenstva za lijekove za primjenu u ljudi (engl. *Committee for Medicinal Products for Human Use,* CHMP) i uvela postupak međusobnog priznavanja za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet (engl. *Mutual Recognition Procedure*, MRP). Direktiva 87/22/EEC uvela je postupak za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet koji je preteča današnjeg centraliziranog postupka. Ove direktive, kao i regulacija koja ih je slijedila, bile su glavne značajke početka usklađivanja regulacije lijekova u EU, a s dugoročnim ciljem stvaranja zajedničkog tržišta za lijekove (16). Današnja Europska agencija za lijekove (engl. *European Medicines Agency*, EMA) je osnovana 1995. godine kako bi se uskladio rad postojećih nacionalnih regulatornih tijela za lijekove (17). Osim regulatornih tijela članica EU, EMA surađuje i s regulatornim tijelima Islanda, Lihtenštajna i Norveške (18), a od stupanja RH EU 2013. godine (19) i s Agencijom za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) (20).

1.3. Farmakovigilancija

Grana farmacije koja podrazumijeva praćenje lijekova u kliničkoj praksi s ciljem uočavanja ranije neprepoznatih nuspojava, ali i praćenje učestalosti već poznatih nuspojava te ocjenu rizika i koristi primjene lijekova, naziva se farmakovigilancija. Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organisation*, WHO) farmakovigilancija je znanost koja obuhvaća aktivnosti koje se odnose na otkrivanje, procjenu, razumijevanje, prevenciju i postupanje u slučaju nuspojava lijekova kao i novih saznanja o škodljivosti primjene lijekova (21). Farmakovigilancija uključuje davanje informacija zdravstvenim djelatnicima i bolesnicima o sigurnoj i učinkovitoj primjeni lijekova i praćenje poduzetih mjera i postupaka. Izvori informacija za učinkovitu farmakovigilanciju uključuju medicinsku literaturu, kliničke i epidemiološke studije, informacije od farmaceutske industrije i drugih regulatornih tijela, kao i spontane prijave nuspojava. (22).

Nuspojava se definira kao svaka štetna i neželjena reakcija na lijek. Osim reakcija koje nastaju uz primjenu lijeka unutar odobrenih indikacija, nuspojavom se smatraju i štetni i neželjeni učinci koji nastaju zbog profesionalne izloženosti lijeku, koji su posljedica pogrešne uporabe ili zlouporabe lijeka, medikacijskih pogrešaka i primjene lijeka izvan uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet tzv. *off-label* primjena (23). Nuspojave lijekova su četvrti vodeći uzrok smrti u SAD-u, ispred bolesti pluća, AIDS-a, nesretnih slučajeva i prometnih nezgoda. FDA procjenjuje da u bolnicama u SAD-u godišnje nastane oko 300 000 štetnih učinaka lijekova koje je moguće spriječiti (24).

Informacije o lijeku prikupljene tijekom nekliničkih i kliničkih ispitivanja, tzv. pred-marketinške faze, ne mogu predvidjeti sve nuspojave koje se mogu pojaviti nakon što se lijek nađe u prometu. Primjerice, neklinička ispitivanja na životinjama ne mogu jasno predvidjeti sigurnost primjene lijeka u ljudi. Nadalje, trajanje i broj ispitanika koji sudjeluju u kliničkim ispitivanjima su ograničeni pa podatci o dugotrajnoj uporabi lijeka i rijetkim nuspojavama nisu uopće dostupni. Ispitanici su odabrani prema strogim kriterijima, često nemaju druge bolesti, ne uzimaju druge lijekove i imaju definiranu prehranu, stoga su informacije o uporabi lijeka u posebnim skupinama bolesnika (poput djece, starijih osoba, bubrežnih ili jetrenih bolesnika) nepotpune, a informacije o interakcijama lijek-lijek ili lijek-bolest nepostojeće (22). Zbog navedenih razloga nakon što je lijek dobio odobrenje za stavljanje u promet počinje 4. faza kliničkih ispitivanja lijeka tzv. post-marketinška faza, tijekom koje se prikupljaju informacije o sigurnosti novog lijeka pod stvarnim uvjetima primjene u velikog broja bolesnika (24).

WHO je kao odgovor na talidomidsku katastrofu pokrenuo Program međunarodnog praćenja lijekova (engl. *Programme for International Drug Monitoring*) (25) i zajedno s Centrom za praćenje nuspojava u Uppsali nadzire farmakovigilanciju na svjetskoj razini (26). Farmakovigilancijski sustav na području EU reguliran je Direktivom 2001/83/EC (27). Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) je hrvatski Nacionalni centar za praćenje nuspojava lijekova i nadležna je agencija za praćenje spontanog prijavljivanja nuspojava u Republici Hrvatskoj (RH) i nuspojava u kliničkim ispitivanjima (28). Farmakovigilancijski sustav u RH reguliran je Zakonom o lijekovima (Narodne novine. br. 76/13., 90/14.) (29) i Pravilnikom o farmakovigilanciji (Narodne novine, br. 83/13.) (28). Prema članku 145. Zakona o lijekovima prijavljivanje sumnji na nuspojave lijekova zakonska je obveza zdravstvenih radnika koji dolaze u doticaj s korisnikom lijeka, proizvođača lijeka, nositelja odobrenja, nositelja odobrenja za paralelni uvoz, uvoznika i veleprodaje (29). Od 2009. godine u RH omogućeno je prijavljivanje nuspojava i od strane pacijenata (30). Nuspojave se prijavljuju HALMED-u pismeno, putem Obrasca za prijavu nuspojave za zdravstvenog radnika, odnosno putem Obrasca za prijavu nuspojave za pacijente/korisnike lijeka. HALMED je prvi u svijetu započeo s korištenjem *on-line* aplikacije za prijavu nuspojava WHO-a, a u svibnju 2016. godine predstavljena je i mobilna aplikacija za prijavljivanje sumnji na nuspojave lijekova (Slika 1) (31). HALMED vodi nacionalnu bazu nuspojava u elektroničkom obliku putem koje se obrađuju i kodiraju prijavljene nuspojave. Nakon upisa nuspojave u Nacionalnu bazu, ona se elektronički šalje i u svjetsku bazu nuspojava VigiFlow koja se vodi u sklopu programa praćenja nuspojava WHO (32). Od pristupanja RH Europskoj uniji prijave nuspojava također se šalju i u europsku bazu nuspojava EudraVigilance (28).



Slika 1. Mobilna aplikacija HALMED-a za prijavljivanje sumnji na nuspojave lijekova (izvor: HALMED)

1.3.1. Podjela nuspojava

Prema mehanizmu nastanka nuspojave se dijele na nuspojave tipa A i nuspojave tipa B. Nuspojave tipa A (prema engl. *Augmented*) su povezane s dozom, tj. učestalosti primjene lijeka i nastaju kao posljedica pretjeranog farmakološkog učinka lijeka, te se mogu javiti u bilo koje osobe koja lijek uzima. Nuspojave tipa B (prema engl. *Bizarre*) podrazumijevaju idiosinkrazije, metaboličku intoleranciju, imunoalergijske i pseudoalergijske reakcije na lijek i javljaju se samo u osoba s određenom, obično genetskom, predispozicijom. Ova podjela je proširena pa razlikujemo i nuspojave tipa C (prema engl. *Chronic*) koje su povezane s dozom lijeka i trajanjem terapije, nuspojave tipa D (prema engl. *Delayed*) koje su posljedica kronične terapije, nuspojave tipa E (prema engl. *End of use*) koje nastaju nakon prekida terapije i izostanak terapijskog odgovora, odnosno tip F (prema engl. *Failure*) nuspojave (33).

Nuspojave koje zadovoljavaju najmanje jedan od sljedećih kriterija smatraju se u regulatornom smislu ozbiljnima:

- ako je nuspojava uzrokovala smrt osobe,
- ako nuspojava ugrožava život pacijenta/korisnika lijeka,
- ako je nuspojava uzrokovala potrebu za bolničkim liječenjem (hospitalizaciju) ili produljenje već postojećeg bolničkog liječenja (produljenje hospitalizacije),
- ako je nuspojava uzrokovala trajni ili teški invaliditet ili nesposobnost,
- ako je došlo do razvoja anomalije/mane od rođenja u novorođenčeta zbog toga što je majka uzimala lijek tijekom trudnoće,
- ako se radi o medicinski značajnom stanju koje se može smatrati ozbiljnim.

Ozbiljnim nuspojavama također se smatraju nuspojave navedene na Listi važnih medicinskih događaja, odnosno IME listi (engl. *Important Medical Events List*) (34).

Nuspojave su, sukladno Smjernicama o pripremi kliničkih informacija o sigurnosti lijeka (engl. *Guidelines for Preparing Core Clinical Safety Information on Drugs*), prema učestalosti definirane kao vrlo česte (≥ 10 %), česte (≥ 1% i < 10%), manje česte (≥ 0,1% i < 1%), rijetke (≥ 0,01% i < 0,1%) i vrlo rijetke (< 0,01 %) (35).

1.4. Acetilsalicilatna kiselina

Sredinom 19. stoljeća kemičar Charles Frederic Gerhardt prvi je sintetizirao acetilsalicilatnu kiselinu (ASK). Dobiveni spoj bio je nestabilan, a pri pokušaju otapanja dobivena kruta tvar bi se odmah razložila na natrijeve soli te salicilatne i acetatne kiseline. Brojni su kemičari pokušavali stabilizirati ovaj spoj, a konačno otkriće ASK-a pripisuje se Felixu Hoffmanu, kemičaru u farmaceutskom laboratoriju njemačkog Friedrich Bayer & Co. u Elberfeldu. Hoffmana je nagovarao otac, koji je bolovao od reumatskih tegoba, da proizvede lijek za reumu bez neugodnih učinaka natrijevog salicilata. Hoffman je, po konzultaciji kemijske literature, naišao na sintezu ASK-a i 10. kolovoza 1897. pripremio prvi uzorak čiste acetilsalicilatne kiseline. Godine 1899. ASK je stavljen na tržište pod zaštićenim nazivom Aspirin(36).

Prema mehanizmu djelovanja ASK je ireverzibilni inhibitor ciklooksigenaze (COX). Niske doze (<100 mg/dan) inhibiraju ponajprije, ali ne isključivo, trombocitni COX-1. Tromboksan A_2 (TXA_2) osnovni je produkt COX-1, jedine COX izoforme prisutne u zrelim trombocitima. Osim toga što izaziva agregaciju trombocita, TXA_2 pojačava djelovanje trombina. U trombocitima, koji nemaju jezgre, COX-1 se ne može oporaviti biosintezom bjelančevina, pa primjena niskih doza ASK-a rezultira produženom inhibicijom sinteze TXA_2. Opsežne analize pokazuju da niske doze ASK-a smanjuju učestalost sekundarnoga srčanog i moždanog udara za oko 25%. Međutim, ASK povećava opasnost od ozbiljnih gastrointestinalnih krvarenja gotovo dvostruko više od placeba. Niska doza ASK-a smanjuje i incidenciju prvog infarkta miokarda. U tim je slučajevima, međutim, korist u odnosu na rizik nastanka gastrointestinalnog krvarenja manje jasna (37). Prema preporukama Europskog kardiološkog društva (engl. *European Society of Cardiology*) (38), ASK je indiciran u sekundarnoj prevenciji srčanog i moždanog udara, dok je u SAD-u sukladno preporukama skupine eksperata *American College of Chest Physicians* (ACCP) (39) indiciran i u primarnoj prevenciji. Više doze ASK-a podjednako inhibiraju oba enzima, stoga je mehanizam djelovanja ASK-a u dozi iznad 300 mg istovjetan mehanizmu djelovanja nesteroidnih protuupalnih antireumatika. Sukladno navedenom, u dozi 300-500 mg ASK je indiciran za liječenje blage do umjerene boli i vrućice (37).

U RH važeće odobrenje za stavljanje lijeka u promet ima ukupno 17 bezreceptnih lijekova koji sadrže djelatnu tvar acetilsalicilatnu kiselinu (lat. *acidum acetylsalicylicum*) (Tablica 1) (40).

Tablica 1. Bezreceptni lijekovi koji sadrže djelatnu tvar acetilsalicilatnu kiselinu i imaju važeće odobrenje za stavljanje lijeka u promet u RH

Naziv lijeka	**Djelatna tvar (*lat.*)**
Andol 100 mg tablete	acidum acetylsalicylicum
Andol PRO 100 mg želučanootporne tablete	acidum acetylsalicylicum
Andol PRO 75 mg želučanootporne tablete	acidum acetylsalicylicum
Aska pro 100 mg želučanootporne tablete	acidum acetylsalicylicum
Aspirin protect 100 mg želučanootporne tablete	acidum acetylsalicylicum
Cardiopirin 100 mg želučanootporne tablete	acidum acetylsalicylicum
Andol 300 mg tablete	acidum acetylsalicylicum
Andol Effect 500 mg oralni prašak	acidum acetylsalicylicum
Aspirin 500 mg tablete	acidum acetylsalicylicum
Acekal C 500 mg + 300 mg šumeći prašak s okusom limuna	acidum acetylsalicylicum, acidum ascorbicum
Andol C šumeće tablete	acidum acetylsalicylicum, acidum ascorbicum
Aspirin Complex 500 mg + 30 mg granule za oralnu suspenziju	acidum acetylsalicylicum, pseudoephedrinum
Aspirin plus C 400 mg/240 mg šumeće tablete	acidum acetylsalicylicum, acidum ascorbicum
Aspirin plus C 400 mg/240 mg šumeće tablete s okusom naranče	acidum acetylsalicylicum, acidum ascorbicum
Aspirin plus C forte 800 mg/480 mg šumeće tablete	acidum acetylsalicylicum, acidum ascorbicum
Dolvinol 500 mg+300 mg šumeći prašak	acidum acetylsalicylicum, acidum ascorbicum
Thomapyrin 250 mg + 200 mg + 50 mg tablete	acidum acetylsalicylicum, paracetamolum, caffeinum

Izvor: HALMED

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

2.1. Cilj istraživanja

Svi bezreceptni lijekovi koji sadrže djelatnu tvar acetilsalicilatnu kiselinu odobreni u Republici Hrvatskoj prema odobrenju za stavljanje lijeka u promet, izdaju se bez recepta, u ljekarni. Cilj ovog istraživanja je ispitati opravdanost reklasifikacije bezreceptnih lijekova koji sadrže djelatnu tvar acetilsalicilatnu kiselinu u lijekove s odobrenjem za izdavanje u ljekarni i specijaliziranim prodavaonicama za promet na malo lijekovima.

2.2. Hipoteza

Ne postoje ograničenja za promjenu mjesta izdavanja bezreceptnih lijekova u RH koji sadrže djelatnu tvar acetilsalicilatnu kiselinu.

3. MATERIJAL I METODE

Napravljen je pregled postojeće regulacije bezreceptnih lijekova u RH pretraživanjem baze lijekova HALMED-a, analizom Zakona o lijekovima (Narodne novine. br. 76/13.) i pravilnika koji iz njega proizlaze.

Sastavljen je usporedni pregled regulatornog statusa OTC lijekova koji sadrže djelatnu tvar ASK odobrenih u izabranim zemljama članicama EU. Podatci su prikupljeni od regulatornih tijela nadležnih za lijekove zemalja članica EU putem upita poslanog elektroničkom poštom. Ukupno je poslano 25 elektroničkih poruka, a zaprimljeno je 19 odgovora.

Za relativnu procjenu sigurnosnog profila lijekova koji sadrže djelatnu tvar ASK napravljena je usporedba prijavljenih sumnji na nuspojave lijekova koji sadrže djelatnu tvar ASK s prijavama sumnji na nuspojave drugih lijekova odobrenih u RH kojima je odobreno izdavanje u specijaliziranim prodavaonicama. Kao usporedni lijekovi izabrani su lijekovi koji sadrže djelatne tvari istih ili sličnih indikacija kao ASK. ASK u dozi od 75 do 100 mg ima jedinstvenu indikaciju među bezreceptnim lijekovima stoga je usporedba moguća samo za ASK jačine 300 do 500 mg i to s lijekovima koji sadrže djelatnu tvar paracetamol ili ibuprofen. Od HALMED-a su zatraženi podatci o prijavama sumnji na nuspojave za spomenutih lijekova.

Podatci su analizirani statističkim programom MedCalc (verzija 11.5.1.0.) (MedCalc Software, Mariakerke, Belgija). Podatci o prijavljenim sumnjama na nuspojave obrađeni su deskriptivnom statistikom i prikazani kao cijeli brojevi i postotci. Usporedba prijavljenih sumnji na nuspojave između OTC lijekova koji sadrže djelatnu tvar ASK i usporednih lijekova (OTC lijekovi koji sadrže djelatnu tvar ibuprofen ili paracetamol) napravljena je koristeći hi-kvadrat test. Statistička značajnost je postavljena kao $P<0,05$.

4. REZULTATI

4.1. Regulacija lijekova u Republici Hrvatskoj

U RH sukladno Zakonu o lijekovima (Narodne novine, br. 76/13., 90/14.), s obzirom na način izdavanja, lijekovi se razvrstavaju na lijekove koji se izdaju na recept i na lijekove koji se izdaju bez recepta. S obzirom na mjesto izdavanja lijekovi se razvrstavaju u sljedeće skupine:

1. lijekovi koji se izdaju na recept u ljekarni
2. lijekovi koji se izdaju bez recepta u ljekarni i
3. lijekovi koji se izdaju bez recepta u ljekarni i specijaliziranim prodavaonicama za promet na malo lijekovima (dalje: specijalizirana prodavaonica)

Ukoliko je odobreno izdavanje lijeka u specijaliziranim prodavaonicama, Zakon propisuje da HALMED može odrediti ograničenja jačine i veličine pakiranja lijeka. Kriteriji za izdavanje bezreceptnih lijekova u specijaliziranim prodavaonicama definirani su za lijekove koji sadrže djelatnu tvar ibuprofen i za lijekove koji sadrže djelatnu tvar paracetamol.

Od ukupno 472 bezreceptna lijeka registrirana u RH, u specijaliziranim prodavaonicama je odobreno izdavanje njih 150. Svi od spomenutih lijekova imaju dopuštenje za oglašavanje prema stanovništvu. OTC lijekovi koji sadrže djelatnu tvar ASK također imaju dopuštenje za oglašavanje prema stanovništvu.

4.2. Distribucija bezreceptnih lijekova na području Europske unije

Ljekarništvo je u zemljama EU strogo regulirana profesija. Propisi određuju kvalifikacije farmaceuta (Direktiva 2005/36/EC), uvjete za otvaranje novih ljekarni i uvjete za osnivanje ljekarničkih lanaca. Deregulacija ljekarništva obično podrazumijeva barem jedno od sljedećeg:

1. liberalizaciju uvjeta za osnivanje novih ljekarni
2. liberalizaciju vlasništva nad ljekarnama
3. liberalizaciju tržišta lijekova, obično podrazumijeva OTC lijekove dostupne izvan ljekarni (Tablica 2)

Među zemljama s liberaliziranim tržištem lijekova varira broj lijekova dostupnih izvan ljekarni i opseg liberalizacije tržišta lijekova. U određenim zemljama distribucija OTC lijekova je ograničena na specijalizirane prodavaonice kao primjerice u RH, dok je u određenim zemljama, primjerice u Ujedinjenom Kraljevstvu, dio OTC lijekova dostupan u trgovinama kao što su supermarketi i na benzinskim postajama.

Tablica 2. Modeli tržišta OTC lijekova u odabranim zemljama EU

Monopol ljekarni na OTC lijekove	Liberalizirano tržište OTC lijekova
Estonija	Austrija
Finska*	Češka
Francuska	Danska
Latvija	Irska
Litva	Mađarska
Slovačka	Nizozemska
Španjolska	Njemačka
	Poljska
	Portugal
	Slovenija
	Švedska
	Ujedinjeno Kraljevstvo

**OTC lijekovi za liječenje ovisnosti o nikotinu dostupni su izvan ljekarni*

Način, odnosno mjesto izdavanja bezreceptnih lijekova koji sadrže djelatnu tvar ASK u odabranim zemljama EU koje su liberalizirale tržište OTC lijekova prikazan je u Tablici 3 (Tablica 3).

Tablica 3. Dostupnost OTC lijekova koji sadrže djelatnu tvar ASK u odabranim zemljama EU

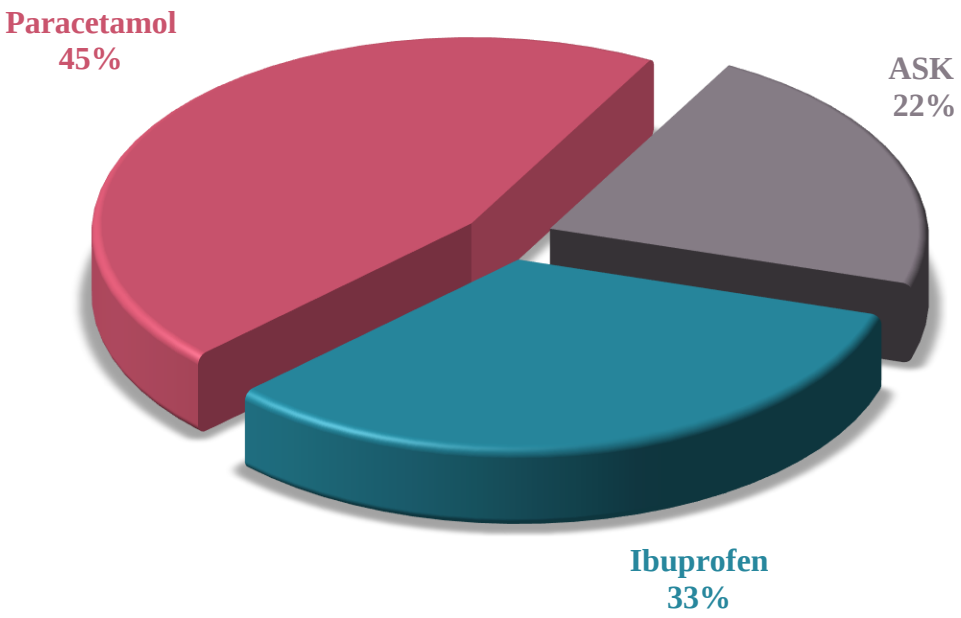
ASK ograničen na ljekarne	**ASK dostupan izvan ljekarni**
Austrija	Danska
Češka	Irska*
Njemačka	Mađarska
Slovenija	Nizozemska*
	Poljska
	Portugal
	Švedska*
	Ujedinjeno Kraljevstvo

** ASK 75-100 mg (ATK: B01AC06) nije OTC*

4.3. Nuspojave

HALMED je u 2015. godini zaprimio ukupno 115 prijava sumnji na nuspojave lijekova koji sadrže djelatnu tvar ibuprofen, paracetamol ili ASK, uključujući lijekove u kojima se ove djelatne tvari nalaze u kombinaciji s ostalim djelatnim tvarima. U zaprimljenim prijavama došlo je do 285 nuspojava u kojima je sudjelovalo 157 gotovih lijekova, od čega su 123 lijeka koji sadrže djelatnu tvar ibuprofen, paracetamol ili ASK i 34 lijeka koji sadrže druge djelatne tvari u istodobnoj primjeni.

S obzirom na ukupan broj prijava sumnji na nuspojave, najveći broj prijava (45%) je zabilježen za lijekove koji sadrže djelatnu tvar paracetamol. Udio prijava prema djelatnoj tvari prikazan je na Slici 2.



Slika 2. Prijave sumnji na nuspojave prema djelatnoj tvari lijeka (izvor: HALMED)

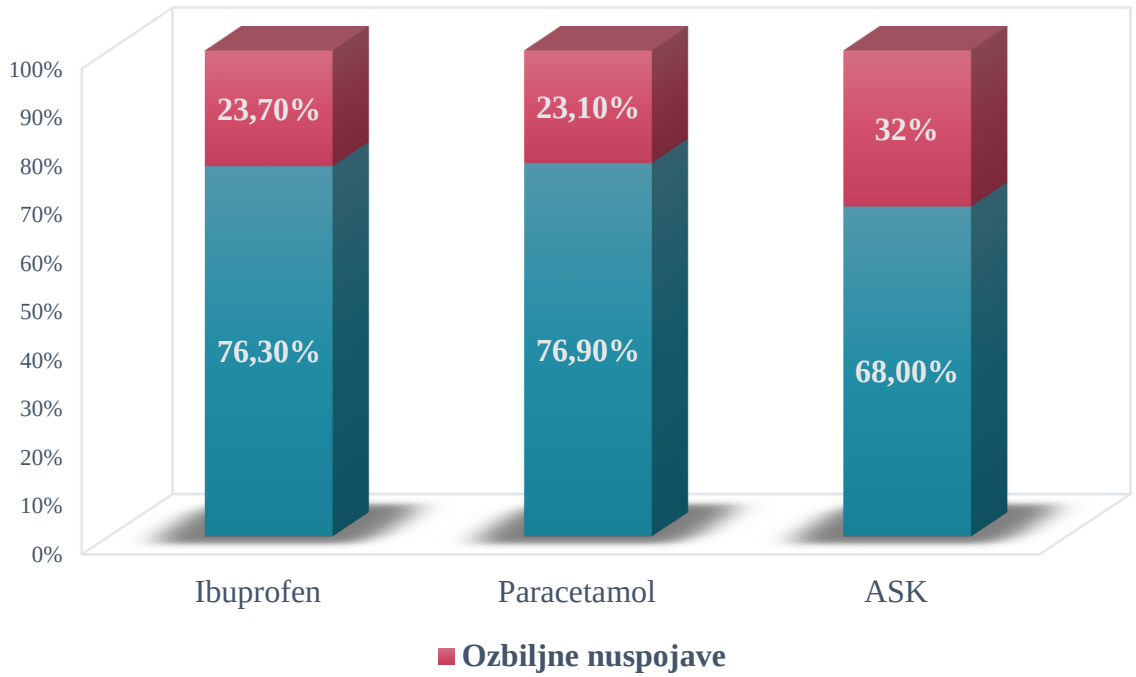
Najveći broj sumnji na nuspojave prijavili su farmaceuti, ukupno 77 od 115 prijava (67%). Pregled prijava prema prijaviteljima u odnosu na djelatne tvari pojedinih lijekova prikazan je u Tablici.

Tablica 4. Pregled prijava prema prijaviteljima

Prijavitelji	Ibuprofen	Paracetamol	ASK	Ukupno (%)
Farmaceuti	31 (81,6%)	31 (59,6%)	15 (60,0%)	77 (67,0)
Liječnici	4 (10,5%)	15 (28,8%)	6 (24,0%)	25 (21,7)
Pacijenti/korisnici lijeka	2 (5,3%)	6 (11,5%)	2 (8,0%)	10 (8,7)
Ostali zdravstveni djelatnici	1 (2,6%)	0	2 (8,0%)	3 (2,6)
Ukupno (%)	38 (33,0)	52 (45,2)	25 (21,7)	115 (100,0)

Izvor: HALMED

Nije pronađena statistički značajna razlika u ozbiljnosti prijavljenih nuspojava lijekova koji sadrže djelatnu tvar ibuprofen, paracetamol ili ASK (P=0,06759). Udio prijava sumnji na nuspojave prema ozbiljnosti prikazan je na Slici 3. Među nuspojavama zaprimljenim za lijekove koji sadrže djelatnu tvar paracetamol 12 (23%) je prijava na nuspojave koje se smatraju ozbiljnima. Ove nuspojave su uključivale 4 hospitalizacije (33%), 1 (8%) smrtni ishod i 1 (8%) životnu ugrozu. Za lijekove koji sadrže djelatnu tvar ibuprofen zaprimljeno je 8 (21%) prijava na nuspojave koje se smatraju ozbiljnima, a uključivale su 2 (25%) hospitalizacije. Među nuspojavama zaprimljenim za lijekove koji sadrže djelatnu tvar ASK 8 (32%) je ozbiljnih, od čega su 2 (25%) životna ugroza i 3 (37,5%) hospitalizacije.



Slika 3. Udio prijava sumnji na nuspojave prema ozbiljnosti (izvor: HALMED)

U analizi organskih sustava za koje su prijave zaprimljene, nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava prema Medicinskom rječniku za regulatorne poslove (engl. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*, MedDRA), koja se koristi u kodiranju prijavljenih nuspojava i standard je za međunarodnu komunikaciju na tom području. Najveći broj nuspojava, od ukupno 285, zabilježen je za organski sustav (engl. *System Organ Class*, SOC) Poremećaji probavnog sustava (29,6%) i Poremećaji kože i potkožnog tkiva (22%). Najveći broj nuspojava za lijekove koji sadrže djelatnu tvar ibuprofen zabilježen je za SOC Poremećaji kože i potkožnog tkiva (33%), a za lijekove koji sadrže djelatnu tvar paracetamol ili ASK najveći broj nuspojava zabilježen je za SOC Poremećaji probavnog sustava (30,2%; 32,7%). Broj i udio nuspojava prema klasifikaciji organskih sustava prema MedDRA-i prikazan je u Tablici 5.

Tablica 5. Broj i udio nuspojava prema klasifikaciji organskih sustava prema MedDRA-i

Vrsta poremećaja	Ibuprofen	Paracetamol	ASK	Ukupno (%)
Poremećaji krvi i limfnog sustava	1 (1,0%)	1 (0,8%)	0	2 (0,7)
Srčani poremećaji	2 (1,9%)	8 (6,2%)	0	10 (3,5)
Poremećaji uha i labirinta	2 (1,9%)	4 (3,1%)	1 (1,8%)	7 (2,4)
Poremećaji oka	5 (4,9%)	3 (2,3%)	0	8 (2,8)
Poremećaji probavnog sustava	28 (27,2%)	39 (30,2%)	18 (32,7%)	85 (29,6)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	8 (7,8%)	12 (9,3%)	3 (5,5%)	23 (8,0)
Poremećaji imunološkog sustava	2 (1,9%)	1 (0,8%)	2 (3,6%)	5 (1,7)
Infekcije i infestacije	1 (1,0%)	1 (0,8%)	1 (1,8%)	3 (1,0)
Pretrage	1 (1,0%)	3 (2,3%)	1 (1,8%)	5 (1,7)
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	1 (1,0%)	1 (0,8%)	6 (10,9%)	8 (2,8)
Poremećaji metabolizma i prehrane	1 (1,0%)	1 (0,8%)	0	2 (0,7)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	4 (3,9%)	0	0	4 (1,4)
Poremećaji živčanog sustava	3 (2,9%)	13 (10,1%)	4 (7,3%)	20 (7,0)
Nedostatak u kakvoći gotovog lijeka	2 (1,9%)	0	0	2 (0,7)
Psihijatrijski poremećaji	2 (1,9%)	17 (13,2%)	0	19 (6,6)
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	0	0	2 (3,6%)	2 (0,7)
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	3 (2,9%)	4 (3,1%)	4 (7,3%)	11 (3,8)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	34 (33,0%)	20 (15,5%)	9 (16,4%)	63 (22,0)
Krvožilni poremećaji	3 (2,9%)	1 (0,8%)	4 (7,3%)	8 (2,8)
Ukupno (%)	103 (35,9)	129 (44,9)	55 (19,2)	287 (100,0)

Izvor: HALMED

Nije pronađena statistički značajna razlika u ishodu prijavljenih nuspojava (P=0,2013). Broj i udio nuspojava prema ishodu prikazan je u Tablici 6.

Tablica 6. Broj i udio nuspojava prema ishodu

Ishod	Ibuprofen	Paracetamol	ASK	Ukupno (%)
Smrt	0	2 (1,6%)	0	2 (0,7)
Bez oporavka	12 (11,7%)	10 (7,8%)	2 (3,6%)	24 (8,4)
Oporavak	80 (77,7%)	95 (73,6%)	47 (85,5%)	222 (77,4)
Oporavak s posljedicama	0	1 (0,8%)	0	1 (0,3)
Oporavak u tijeku	1 (1,0%)	10 (7,8%)	2 (3,6%)	13 (4,5)
Nije poznato	10 (9,7%)	11 (8,5%)	4 (7,3%)	25 (8,7)
Ukupan udio (%)	103 (35,9)	129 (44,9)	55 (19,2)	287 (100,0)

Izvor: HALMED

Pronađena je statistički značajna razlika u udjelu interakcija u prijavama sumnji nuspojava (P=0,0071). Najveći postotak interakcija među prijavama imao je ASK (28.6%) (Tablica 7).

Tablica 7. Udio interakcija u prijavama sumnji na nuspojave

	Ibuprofen	Paracetamol	ASK	Ukupno (%)
Nuspojava	45 (95,7%)	57 (76,0%)	25 (71,4%)	127 (80,9)
Interakcija	2 (4,3%)	18 (24,0%)	10 (28,6%)	30 (19,1)
Ukupno (%)	47 (29,9)	75 (47,8)	35 (22,3)	157 (100,0)

Izvor: HALMED

5. RASPRAVA

Prilikom reklasifikacije lijeka kako iz receptnog u bezreceptni oblik, tako i prilikom reklasifikacije lijeka unutar bezreceptnog režima izdavanja, uzima se u obzir sigurnosni profil lijeka (41). Usporedbom prijava sumnji na nuspojave lijekova koji sadrže djelatnu tvar ASK, ibuprofen ili paracetamol, utvrđeno je da nije bilo značajne razlike u ozbiljnosti prijava sumnji na nuspojave lijeka. Također nema statistički značajne razlike u ishodu nuspojava spomenutih lijekova, međutim opažen je statistički značajan veći udio interakcija s obzirom na broj gotovih lijekova u ukupnom broju prijava za lijekove koji sadrže djelatnu tvar ASK, što možemo objasniti time da je ASK u nižoj dozi često sastavni dio terapije starijih osoba koje općenito konzumiraju više lijekova istovremeno (42). Kao i prethodnih godina, i u 2015. godini najveći broj prijavljenih nuspojava lijekova koji sadrže djelatnu tvar ASK pripada poremećajima probavnog sustava, a slijede ih poremećaji kože i potkožnog tkiva. Iako se RH prema kvaliteti i broju prijava sumnji na nuspojave, izraženo na milijun stanovnika, za razdoblje od 8. prosinca 2010. godine do 8. prosinca 2015. godine pozicionirala na 15. mjesto od 115 zemalja svijeta koje sudjeluju u programu praćenja sigurnosti lijekova WHO-a (42), s obzirom na relativno mali broj stanovnika (43), u 2015. godini je zaprimljen skroman broj prijava sumnji na nuspojave lijekova koji sadrže djelatnu tvar ibuprofen, paracetamol ili ASK. Analiziranjem prijava sumnji na nuspojave tijekom duljeg razdoblja istraživanje bi imalo veću snagu, a dobiveni rezultati bili bi značajniji za procjenu sigurnosti primjene lijekova. Primjerice Danska agencija za lijekove u intervalima od dvije godine procjenjuje sve lijekove čije je izdavanje ograničeno na ljekarne i odlučuje o njihovoj reklasifikaciji (44).

Lijekovi koji sadrže djelatnu tvar ASK registrirani u RH imaju dopuštenje za oglašavanje prema stanovništvu. Zakonom je propisano da HALMED može odrediti ograničenja jačine i veličine pakiranja lijekova dostupnih u specijaliziranim prodavaonicama, međutim bezreceptni lijekovi registrirani u RH koji sadrže djelatnu tvar ASK predstavljaju osobit izazov za regulaciju lijekova s obzirom na dvije farmakoterapijske skupine kojima pripadaju. U nižoj dozi, od 75 do 100 mg, ASK pripada inhibitorima agregacije trombocita (ATK: B01AC06) i indiciran je u sekundarnoj prevenciji moždanog udara i infarkta miokarda kao kronična terapija što se ne može smatrati samoliječenjem. U Irskoj, Nizozemskoj i Švedskoj ovaj oblik ASK-a ograničen je na receptno izdavanje. U višoj dozi, od 300 do 500 mg, ASK pripada analgeticima, salicilatnoj kiselini i derivatima (ATK: N02BA01) i indiciran je u samoliječenju kod blage do umjerene boli i vrućice (40).

Regulacija tržišta OTC lijekova na području EU prepuštena je zemljama članicama. Dio zemalja članica EU ima liberalizirano tržište OTC lijekova, međutim ograničenja postoje i u spomenutim zemljama. U Danskoj je kupnja bezreceptnih lijekova općenito dopuštena osobama starijima od 15 godina, dok je kupnja OTC lijekova koji sadrže djelatnu tvar ASK dopuštena samo osobama starijima od 18 godina. Također je dopušteno kupiti samo jedno originalno pakiranje lijeka jednog proizvođača koje sadrži djelatnu tvar ASK, a veličina pakiranja je ograničena na ukupno 5 g ASK-a (45). Nadalje, u Nizozemskoj distribucija OTC lijekova može biti ograničena na ljekarne (engl. *Pharmacy Only*), ljekarne i specijalizirane prodavaonice (engl. *Pharmacy and Drug Outlet*), a određeni OTC lijekovi su dostupni i u primjerice supermarketu (engl. *General Sales List*). OTC lijekovi koji sadrže djelatnu tvar ASK distribuirani su putem ljekarni i specijaliziranih prodavaonica (46). Broj zemalja članica EU obuhvaćenih ovim istraživanjem je relativno malen (19 zemalja od ukupno 28 članica, uključujući Hrvatsku) i ne može jasno razlučiti preferirani regulatorni status lijekova koji sadrže djelatnu tvar ASK u zemljama EU koje imaju liberalizirano tržište OTC-a. Istraživanje se može proširiti na Norvešku, Island i Lihtenštajn s obzirom na to da regulatorna tijela ovih zemalja nadležna za lijekove usko surađuju s Europskom agencijom za lijekove (engl. *European medicines agency*, EMA) (20). Međutim, upitna je opravdanost referiranja na druge zemlje. Postoje različitosti među tržištima lijekova različitih zemalja koje je nemoguće predvidjeti. U Švedskoj je primjerice zabilježen drastičan porast trovanja paracetamolom, nakon što je 2009. godine postao dostupan izvan ljekarni pa je u ožujku 2015. distribucija paracetamola u obliku tableta ograničena na ljekarne (47). Za usporedbu u RH, u protekloj godini, nije prijavljen slučaj predoziranja paracetamolom, stoga nema opravdanja da isti ne bude dostupan izvan ljekarničke mreže.

Od ukupno 472 bezreceptna lijeka odobrena u RH, u specijaliziranim prodavaonicama je odobreno izdavanje njih 150 (40). Za očekivati je da će tržište lijekova u RH pratiti europske trendove i da će se sve više bezreceptnih lijekova reklasificirati u bezreceptne lijekove kojima je odobreno izdavanje u specijaliziranim prodavaonicama, međutim uvjeti reklasifikacije u RH nisu utvrđeni.

6. ZAKLJUČCI

Zaključci koji proizlaze iz ovog istraživanja su:

1. Nisu pronađene značajne razlike u prijavljenim sumnjama na nuspojave lijekova koji sadrže djelatnu tvar ASK i lijekova koji sadrže djelatnu tvar ibuprofen ili paracetamol.
2. Nisu pronađena ograničenja za promjenu mjesta izdavanja bezreceptnih lijekova u RH koji sadrže djelatnu tvar acetilsalicilatnu kiselinu.
3. Potrebno je definirati zakonski okvir za reklasifikaciju bezreceptnih lijekova u RH.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Haller JS Jr. The United States Pharmacopoeia: its origin and revision in the 19th century. Bull N Y Acad Med. 1982;58(5):480-92.
2. Worthen DB. Pharmaceutical Legislation: An Historical Perspective. Int J Pharm Compd. 2006;10:20-8.
3. FDA - USP: Partners in Public Health [Internet]. Usp.org. 2016 [pristupljeno 1. listopada 2016]. Dostupno na: http://www.usp.org/sites/default/files/fda-exhibit/legislation/1906.html
4. FDA History - Part I [Internet]. Fda.gov. 2016 [pristupljeno 1. listopada 2016]. Dostupno na: http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/Origin/ucm054819.htm
5. Promoting Safe and Effective Drugs for 100 Years [Internet]. Fda.gov. 2016 [pristupljeno 1. listopada 2016]. Dostupno na: http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/ProductRegulation/PromotingSafeandEffectiveDrugsfor100Years/default.html
6. Waqas R, Arfons LM, Lazarus HM. The Rise, Fall and Subsequent Triumph of Thalidomide: Lessons Learned in Drug Development. Ther Adv Hematol. 2011;2(5):291-308.
7. Vargesson N. Thalidomide-induced teratogenesis: History and mechanisms. Birth Defects Res C Embryo Today. 2015;105(2):140-56.
8. Bren L. Frances Oldham Kelsey: FDA Medical Reviewer Leaves Her Mark on History [Internet]. Permanent.access.gpo.gov. 2016 [pristupljeno 2. listopada 2016]. Dostupno na: http://permanent.access.gpo.gov/lps1609/www.fda.gov/fdac/features/2001/201_kelsey.html
9. Over-the-Counter (OTC) Drug Monograph Process [Internet]. Fda.gov. 2016 [pristupljeno 2. listopada 2016]. Dostupno na: http://www.fda.gov/Drugs/Development/ApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ucm317137.htm
10. Drug Applications for Over-the-Counter (OTC) Drugs [Internet].Fda.gov.2016[pristupljeno 2. listopada 2016]. Dostupno na: http://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/howdrugsaredevelopedandapproved/approvalapplications/over-the-counterdrugs/default.htm
11. Drugs@FDA Glossary of Terms [Internet]. Fda.gov. 2016 [pristupljeno 3. listopada 2016]. Dostupno na: http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ucm079436.htm
12. Combat Methamphetamine Epidemic Act of 2005: Fee for Self-Certification for Regulated Sellers of Scheduled Listed Chemical Products [Internet]. Federal Register. 2008 [pristupljeno 3. listopada 2016]. Dostupno na: http://www.federalregister.gov/documents/2008/12/29/E8-30800/combat-metamphetamine-epidemic-act-of-2005-free-for-self-certification-for-regulated-sellers-of

13. Pray WS. Behind-the-Counter Products: A Third Class of Drugs [Internet]. Uspharmacist.com. 2011 [pristupljeno 3. listopada 2016]. Dostupno na: https://www.uspharmacist.com/article/behind-the-counter-products-a-third-class-of-drugs
14. Regulation of Nonprescription Products [Internet]. Fda.gov. 2016 [pristupljeno 4. listopada 2016]. Dostupno na: http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ucm093452.htm
15. The Over-the-Counter Medicine Label: Take a Look [Internet]. Fda.gov. 2016 [pristupljeno 5. listopada 2016]. Dostupno na: http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/ucm133411.htm
16. Boxtel CJ, Santoso B, Edwards IR. Drug Benefits and Risks: International Textbook of Clinical Pharmacology, revised 2nd edition. Uppsala: IOS PRess and Uppsala Monitoring Centre; 2008, str. 63-5.
17. Jacob D, Marrón B, Ehrlich J, Rutherford PA. Pharmacovigilance as a tool for safety and monitoring: a review of general issues and the specific challenges with end-stage renal failure patients. Drug Healthc Patient Saf. 2013;5:105-12.
18. Kohler M. Regulatory pathways in the European Union. MAbs. 2011; 3(3):241-2.
19. MVEP Pregovori [Internet]. Mvep.hr. 2016 [pristupljeno 6. listopada 2016]. Dostupno na: http://www.mvep.hr/hr/hrvatska-i-europska-unija/pregovori/
20. European Medicines Agency - EU Member States - National competent authorities (human) [Internet]. Ema.europa.eu. 2016 [pristupljeno 7. listopada 2016]. Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/general/general_content_000155.jsp
21. Jeetu G, Anusha G. Pharmacovigilance: A Worldwide Master Key for Drug Safety Monitoring. J Young Pharm. 2010;2(3):315-20.
22. Kako pratimo sigurnost lijekova - Što je farmakovigilancija? Farmakovigilancija: HALMED [Internet]. HALMED. 2016 [pristupljeno 7. listopada 2016]. Dostupno na: http://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Sto-je-farmakovigilancija/Kako-pratimo-sigurnost-lijekova/
23. Obveza prijavljivanja sumnji na nuspojave - 40 godina spontanog prijavljivanja nuspojava u Hrvatskoj. Farmakovigilancija: HALMED [Internet]: HALMED. 2016 [pristupljeno 7. listopada 2016]. Dostupno na: http://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/40-godina-spontanog-prijavljivanja-nuspojava-u-Hrvatskoj/Obveza-prijavljivanja-sumnji-na-nuspojave/

24. Berkowitz BA. Razvoj i regulativa lijekova. U: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Temeljna i klinička farmakologija. 11. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011, str. 67-75.
25. Letourneau M, Wells G, Walop W, Duclos P. Improving global monitoring of vaccine safety: a survey of national centres participating in the WHO Programme for International Drug Monitoring. Drug Saf. 2008;31:389-98.
26. Lindquist M, Edwards IR. The WHO Programme for International Drug Monitoring, its database, and the technical support of the Uppsala Monitoring Center. J Rheumatol. 2001; 28:1180-7.
27. EUR-Lex - 32001L0083 [Internet]. Eur-lex.europa.eu. 2016 [pristupljeno 7. listopada 2016]. Dostupno na: http://eur-lex.europa.eu/legal-content/HR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32001L0083&from=HR
28. Pravilnik o farmakovigilanciji [Internet]. Narodne-novine.nn.hr. 2016 [pristupljeno 7. listopada 2016]. Dostupno na: http://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_07_83_1797.html
29. Zakon o lijekovima [Internet]. Narodne-novine.nn.hr. 2016 [pristupljeno 7. listopada 2016]. Dostupno na: http://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_06_76_1522.html
30. Povijesni prikaz praćenja sigurnosti primjene lijekova u Hrvatskoj - 40 godina spontanog prijavljivanja nuspojava u Hrvatskoj. Farmakovigilancija: HALMED [Internet]. HALMED. 2016 [pristupljeno 7. listopada 2016]. Dostupno na: http://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/40-godina-spontanog-prijavljivanja-nuspojava-u-Hrvatskoj/
31. Hrvatska među prve tri zemlje EU-a koje su uvele mobilnu aplikaciju za prijavu nuspojava - Novosti. Novosti i edukacije: HALMED [Internet]. HALMED. 2016 [pristupljeno 7. listopada 2016]. Dostupno na: http://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Novosti/2016/Hrvatska-medu-prve-tri-zemlje-EU-a-koje-su-uvele-mobilnu-aplikaciju-za-prijavu-nuspojava/1554
32. Hrvatski farmakovigilancijski sustav danas - 40 godina spontanog prijavljivanja nuspojava u Hrvatskoj. Farmakovigilancija: HALMED [Internet]. HALMED. 2016 [pristupljeno 7. listopada 2016]. Dostupno na: http://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/40-godina-spontanog-prijavljivanja-nuspojava-u-Hrvatskoj/Hrvatski-farmakovigilancijski-sustav-danas/
33. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. Lancet. 2000;356(9237):1255-9.
34. Important Medical Events List [Internet]. Ema.europa.eu. 2016 [pristupljeno 8. listopada 2016]. Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500212100

35. Navođenje nuspojava u Sažetku opisa svojstava lijeka i Uputi o lijeku - Obavijesti za Nositelje odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Farmakovigilancija: HALMED [Internet]. HALMED. 2016 [pristupljeno 8. listopada 2016]. Dostupno na: http://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Obavijesti-za-Nositelje-odobrenja-za-stavljanje-lijeka-u-promet/Navodenje-nuspojava-u-Sazetku-opisa-svojstava-lijeka-i-Uputi-o-lijeku/
36. Sneader W. The discovery of aspirin: a reappraisal. BMJ. 2000;321:1591-4.
37. Furst DE, Ulrich RW, Varkey-Altamirano C. Nesteroidni protuupalni lijekovi, antireumatici koji modificiraju bolest, neopioidni analgetici i lijekovi za liječenje uloga. U: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Temeljna i klinička farmakologija. 11. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011, str. 621-42.
38. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. European Heart Journal [Internet]. 2016 [pristupljeno 8. listopada October 2016]. Dostupno na: http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2016/05/23/eurheartj.ehw106
39. Brotons C, Benamouzig R, Filipiak KJ, Limmroth V, Borghi C. A Systematic Review of Aspirin in Primary Prevention: Is It Time for a New Approach? Am J Cardiovasc Drugs. 2015;15:113-33.
40. Baza lijekova. Lijekovi: HALMED [Internet]: HALMED. 2016 [pristupljeno 8. listopada 2016]. Dostupno na: http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/
41. How to change the legal classification of a medicine in the UK. MHRA [Internet]: gov.uk. 2016 [Pristupljeno 8. listopada 2016]. Dostupno na: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/277307/Legal_classification_changes.pdf
42. Izvješće o nuspojavama u 2015. godini. HALMED [Internet]: HALMED. 2016 [pristupljeno 8. listopada 2016]. Dostupno na: www.almp.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/ostale_stranice/Izvjesce-o-nuspojavama-u-2015.pdf
43. Popis stanovništva 2011. [Internet]. Dzs.hr. 2016 [pristupljeno 8. listopada 2016]. Dostupno na: http://www.dzs.hr/Hrv/censuses/census2011/results/censustabshtm.htm
44. OTC medicines for sale outside pharmacies [Internet]. Laegemiddelstyrelsen.dk. 2016 [pristupljeno 9. listopada 2016]. Dostupno na: https://laegemiddelstyrelsen.dk/en/licensing/medicinal-products-committee/otc-medicines-for-sale-outside-pharmacies
45. Thresholds [Internet]. Laegemiddelstyrelsen.dk. 2016 [pristupljeno 8. listopada 2016]. Dostupno na: http://laegemiddelstyrelsen.dk/en/pharmacies/sale-outside-pharmacies/thresholds

46. Geneesmiddeleninformatiebank [Internet]. Db.cbg-meb.nl. 2016 [pristupljeno 8. listopada 2016]. Dostupno na: http://db.cbg-meb.nl/ords/f?p=111:search:0:::RP,1:P0 DOMAIN,P0LANG,P1 SORT, P1 RESPPG:H,EN,PRODA,10
47. Paracetamol tablets only available in pharmacies - Medical Products Agency, Sweden [Internet]. Lakemedelsverket.se. 2016 [pristupljeno 8. listopada 2016]. Dostupno na: https://lakemedelsverket.se/english/All-news/NYHETER-2015/Paracetamol-tablets-only-available-in-pharmacies-/

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj ovog istraživanja je ispitati opravdanost reklasifikacije bezreceptnih lijekova koji sadrže djelatnu tvar acetilsalicilatnu kiselinu registriranih u RH u lijekove s odobrenjem za izdavanje *u ljekarni i specijaliziranim prodavaonicama.*

Materijal i metode: Sastavljen je usporedni pregled regulacijskog statusa OTC lijekova koji sadrže djelatnu tvar ASK registriranih u izabranim zemljama članicama EU.

Pregledana je legislativa koja regulira promet i distribuciju OTC lijekova u RH te je napravljena usporedba prijavljenih sumnji na nuspojave lijekova koji sadrže djelatnu tvar ASK i lijekova koji sadrže djelatnu tvar paracetamol ili ibuprofen zaprimljenih u RH u 2015. godini.

Rezultati: Lijekovi s odobrenjem za izdavanje u specijaliziranim prodavaonicama imaju dopuštenje za oglašavanje prema stanovništvu, OTC lijekovi koji sadrže djelatnu tvar ASK također imaju dopuštenje za oglašavanje prema stanovništvu.

Usporedbom prijava sumnji na nuspojave lijekova koji sadrže djelatnu tvar ASK, ibuprofen ili paracetamol, utvrđeno je da nije bilo značajne razlike u ozbiljnosti prijava sumnji na nuspojave lijekova. Također nije pronađena statistički značajna razlika u ishodu nuspojava za spomenute lijekove.

Zaključci: Nisu pronađene razlike u prijavljenim sumnjama na nuspojave lijekova koji sadrže djelatnu tvar ASK i lijekova koji sadrže djelatnu tvar ibuprofen ili paracetamol, stoga nema ograničenja za promjenu mjesta izdavanja bezreceptnih lijekova u RH koji sadrže djelatnu tvar ASK. Potrebno je definirati zakonski okvir za spomenutu reklasifikaciju bezreceptnih lijekova.

9. SUMMARY

Diploma Thesis Title: Over-the-Counter Medicinal Products in Drug Outlets and General Sales with Reference to Acetylsalicylic Acid

Objectives: The aim of this study was to examine the justification for the deregulation of OTC medicinal products containing active substance acetylsalicylic acid (ASA), registered in the Republic of Croatia, from *Pharmacy Only* to *Pharmacy and Drug Outlet Medicinal Products.*

Material and Methods: A comparative review was made of the regulatory status of OTC medicinal products containing active substance ASA in a selected number of EU member states. We analysed the legislation on distribution of OTC medicinal products in the Republic of Croatia and compared reported adverse reactions of medicinal products with active substances ASA, ibuprofen or paracetamol reported in the Republic of Croatia in the year 2015.

Results: Medicinal products classified as *Pharmacy and Drug Outlet Medicinal Products* have permission to advertise to the general public. OTC medicinal products containing the active ingredient ASA also have permission to advertise to the general public.

Analysis of adverse events reported with medicinal products containing active substances ASA, ibuprofen or paracetamol found that there were no significant differences in the number of reported adverse reactions classified as serious. There was no statistically significant difference in the outcome of the adverse reactions among these medicinal products.

Conclusions: There was no difference in reported adverse reactions among medicinal products containing active substance ASA, ibuprofen or paracetamol, therefore there is no obstacle for the deregulation of OTC medicinal products containing active substance ASA, registered in the Republic of Croatia, from *Pharmacy Only* to *Pharmacy and Drug Outlet Medicinal Products.* A reagulatory framework should be developed to address this deregulation.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI

IME I PREZIME: Doris Rušić

DATUM I MJESTO ROĐENJA: 17. lipnja 1993. Split, Hrvatska

DRŽAVLJANSTVO: Hrvatsko

ADRESA STANOVANJA: Put Radoševca 11, 21 000, Split

TELEFON: +38598415190

E-ADRESA: rusic.doris@gmail.com

OBRAZOVANJE

1999. - 2007. Osnovna škola „Ravne njive“, Split

2007. - 2011. Privatna jezična gimnazija „Pitagora“, Split

2011. - 2016. Kemijsko-tehnološki i Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Integrirani preddiplomski i diplomski studij Farmacija

AKTIVNOSTI NA FAKULTETU

2016. Dobitnica Dekanove nagrade Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu za akademsku godinu 2014./2015.

STRANI JEZIK:

Engleski (C1)