

IMA LI U HRVATSKOJ KRIVOTVORENIH LIJEKOVA?

ARE THERE COUNTERFEIT MEDICINES IN CROATIA?

SINIŠA TOMIĆ, NEVEN MILČIĆ, MILENKO SOKOLIĆ,
ANITA FILIPOVIĆ SUČIĆ, ADRIJANA ILIĆ MARTINAC*

Deskriptori: Lijekovi – analiza, standardi; Prijevara – sprečavanje i nadzor; Inhibitori fosfodiesteraze – analiza; Erektalna disfunkcija – farmakoterapija; Kontrola lijekova i narkotika – zakonodavstvo; Hrvatska

Sažetak. Krivotvoreni lijekovi postaju sve veći problem u svijetu jer ugrožavaju zdravlje pacijenta i javnozdravstveni su rizik. Ovi su lijekovi rezultat dobro organiziranog kriminala koji u svrhu stvaranja dobiti plasira na tržište lažne lijekove. U otkrivanje i sprječavanje trgovine takvim proizvodima uključena su regulatorna tijela za lijekove, policija, carina, pravosudna tijela i farmaceutska industrija. U Hrvatskoj do sada nije zabilježena pojava krivotvorenih lijekova u ovlaštenim lancima opskrbe. Međutim, na crnom tržištu katkad se jave lijekovi koji potječu iz drugih zemalja i koji nemaju odobrenje za stavljanje u promet u Hrvatskoj. Najčešće su to lijekovi za liječenje erektilne disfunkcije: sildenafil, tadalafil i vardenafil. U ovom radu ispitani su uzorci 26 lijekova zaplijenjenih u ilegalnom lancu opskrbe, a koji su namijenjeni za liječenje erektilne disfunkcije. Za kvalitativno i kvantitativno određivanje djelatnih tvari u ispitanim uzorcima lijekova upotrijebljena je metoda tekućinske kromatografije visokog učinka (HPLC). Utvrđeno je da od 26 uzoraka 13 ima odstupanja od deklariranog sastava i sukladno tomu ne udovoljavaju zahtjevima kakvoće. Nadalje, dva uzorka nisu uopće sadržavala djelatnu tvar vardenafil, što upućuje i na mogućnost krivotvorine.

Descriptors: Pharmaceutical preparations – analysis, standards; Fraud – prevention and control; Phosphodiesterase inhibitors – analysis; Erectile dysfunction – drug therapy; Drug and narcotic control – legislation and jurisprudence; Croatia

Summary. Counterfeit medicines are a growing problem in the world, for their use may endanger patient's health and therefore they pose an enormous public health risk. The manufacture of counterfeit medicines usually involves organised crime groups which place the counterfeit medicines on the market for reasons of profit. Detection and prevention of trade in counterfeit medicines requires close cooperation between medicine regulatory authorities, police, customs, judiciary and pharmaceutical industry. To this day, there have been no recorded cases of counterfeit medicines in the legal supply chain in Croatia. However, medicines without marketing authorisation in Croatia, originating from different countries, could be found on the illegal market. Most frequently, this includes medicines for the treatment of erectile dysfunction such as: sildenafil, tadalafil, vardenafil. In this study, 26 medicines for the treatment of erectile dysfunction, seized in illegal supply chain, were tested. High performance liquid chromatography (HPLC) was used for identification and quantification of active substances in the tested samples. It was determined that 13 out of 26 samples did not comply with declared composition of medicine and quality specification. Furthermore, two samples did not contain declared active substance vardenafil and that may indicate that these medicines are counterfeit.

Liječ Vjesn 2010;132:81–86

Prisutnost krivotvorenih proizvoda za zdravstvo (lijekova i medicinskih proizvoda) posljednjih je godina u porastu u cijelom svijetu.^{1–3} Samo tržište krivotvorenih lijekova danas predstavlja 10% ukupne globalne trgovine lijekovima. Prema hrvatskom Zakonu o lijekovima krivotvoren lijek jest lijek koji je u cilju prijave krivo označen s obzirom na identitet i/ili podrijetlo, a može sadržavati ispravne ili krive sastojke, biti bez djelatnih tvari ili sadržavati pogrešne količine djelatnih tvari te biti u krivome ili krivotvorenom pakovanju. Krivotvoren može biti izvorni (inovativni) i istovrsni (generički) lijek.

Zemlje u razvoju (Afrika, Azija, Latinska Amerika) posebno su pogođene fenomenom krivotvorenih lijekova.^{4–7} U razvijenim je zemljama najveća opasnost od prodaje krivotvorenih lijekova internet, koji krivotvoritelju omogućuje pristup milijunima korisnika.^{8–10} Više od 50% lijekova koji se tim putem oglašavaju jest krivotvorina. Kako internet nije kontroliran, nije provjerena ni kakvoća ni podrijetlo lijekova koji se ondje oglašavaju. Nažalost, korisnik uglavnom ne može razlučiti pouzdane i sigurne izvore lijekova na internetu od onih sumnjive kakvoće. Lijekovi koji se obično prodaju internetom uključuju anabolike, analgetike, antibiotike i druge antiinfektive, lijekove za erektilnu disfunkciju te za mršavljenje. Hrvatsko zakonodavstvo trenutačno ne dopušta

kupnju lijekova internetom.¹¹ U svrhu podizanja svijesti građana o opasnosti od krivotvorenih lijekova, Agencija za lijekove i medicinske proizvode objavila je brošuru »Lijekovi i internet«¹² te, u suradnji s Hrvatskim farmaceutskim društvom, provela kampanju u ljekarnama i tiskovnim medijima o kupnji lijekova isključivo u ljekarnama.

Budući da je krivotvorenje lijekova međunarodni kriminal koji ne poznaje granice i koji znači javnozdravstveni rizik, u hrvatskom Zakonu o lijekovima postoje odredbe koje definiraju krivotvorene lijekove.¹³ Kršenje Zakona o lijekovima, Zakona o medicinskim proizvodima i odgovarajućih podzakonskih propisa farmaceutski je kriminal, međutim, na razini međunarodne zajednice, još ne postoji usklađeni pristup rješavanju ovog problema kojim bi se propisale kazne za počinitelje. Ključno je naglasiti da ovakav kriminal nanosi gospodarsku štetu, ali donosi i velik rizik za pacijen-

* Agencija za lijekove i medicinske proizvode, Zagreb (doc. dr. sc. Siniša Tomić, dr. med.; Neven Milčić, mr. pharm.; mr. sc. Milenko Sokolić, dipl. ing. biologije; dr. sc. Anita Filipović Sučić, mr. pharm.; Adrijana Ilić Martinac, mr. pharm.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. S. Tomić, Agencija za lijekove i medicinske proizvode, Ksaverska cesta 4, 10000 Zagreb, e-mail: sinisa.tomic@almp.hr

Primljeno 30. travnja 2009., prihvaćeno 25. studenoga 2009.

ta kao krajnjeg korisnika takvih proizvoda.^{14,15} U pripremi je Konvencija Vijeća Europe za borbu protiv krivotvorenih lijekova, koja treba biti zakonski mehanizam primjenjiv za sve zemlje članice.

Neregulirana tržišta su mjesta gdje se očito prodaju krivotvoreni i neodobreni (neregistrirani) lijekovi. Ona znatno utječu na nekontrolirana tržišta zemalja u razvoju, kao i na crna tržišta razvijenih zemalja.^{16,17} Dobro kontrolirani i ovlaštteni lanci opskrbe lijekovima sigurni su od pojave krivotvorina, iako ima slučajeva da se i u takvim sustavima pojavi krivotvoreni lijek. Razlog tomu može biti činjenica da veleprodaje ne kupuju lijekove samo od ovlaštenih proizvođača već i od sekundarnih dobavljača koji nude lijekove po nižim cijenama.¹⁸ Umrežena organizacija brokera, ljekarnika, veletrgovaca i ostalih dobavljača lijekova sekundarno je tržište, koje je teže kontrolirati i koje je podložno ulasku krivotvorenih lijekova.¹⁹

U Hrvatskoj do danas nije zabilježena prisutnost krivotvorenih lijekova u ovlaštenim lancima opskrbe (javne i privatne ljekarne, bolničke ljekarne, veleprodaje lijekova, specijalizirane prodavaonice za prodaju lijekova na malo), između ostaloga jer postoji dobar sustav praćenja sigurnosti primjene lijekova odnosno sustav praćenja neispravnosti kakvoće lijekova u prometu.^{20,21} Međutim, problem su ilegalni lanci opskrbe kod kojih dolazi do prodaje lijekova na crnom tržištu. Ovi su lijekovi podrijetlom iz drugih država i uglavnom nemaju odobrenje za stavljanje u promet u Hrvatskoj, iako se radi o poznatim djelatnim tvarima, koje su ugrađene u druge gotove lijekove odobrene u Hrvatskoj. U takvim ilegalnim lancima najčešće se pojavljuju lijekovi za liječenje erektilne disfunkcije koji uključuju djelatne tvari sildenafil, tadalafil i vardenafil, a koji se nude po nižim cijenama. Svrha ove studije bila je ispitati odgovara li sastav lijekova za liječenje erektilne disfunkcije, koji su zaplijenjeni u ilegalnom lancu opskrbe i dostavljeni od Županijskog suda u Zagrebu Agenciji za lijekove i medicinske proizvode na vještačenje, deklariranom sastavu u odnosu na djelatnu tvar te radi li se možda o sumnji na krivotvorinu.

Materijal i metode

Sildenafil, tadalafil i vardenafil određivani su metodom tekućinske kromatografije visokog učinka (HPLC) sukladno metodama proizvođača izvornih lijekova. Sadržaj ovih djelatnih tvari određen je usporedbom površina ispod kromatograma ispitivanih uzoraka s otopinama poredbenih tvari. Korišten je HPLC kromatografski sustav s grijačem kolone termostatiranim na 30°C, varijabilnim ultraljubičastim apsorpcijskim detektorom prikladnim za mjerenje pri 240–290 nm te automatskim sustavom za injiciranje uzoraka.

Za pripremu referentnih otopina upotrijebljene su referentne supstancije:

Sildenafil citrat; Pfizer, Lot: 0015-QSC-23

Tadalafil; Lilly, Lot: 991085

Vardenafil HCL 3H₂O; Bayer AG, Lot: R-1013-02B

Kromatografski uvjeti za određivanje sildenafilila:

kolona: Symmetry Shield RP 18, 150 x 3,9 mm; 5 μm

detektor: UV 290 nm

temperatura kolone: 30 °C

volumen injiciranja 20 μL

puffer: 0,05 M otopina trietilamina korigirana na pH 3,0 ± 0,05 s 1 : 10 razrijeđenom fosfatnom kiselinom ili 0,01 M NaOH

mobilna faza: puffer : acetonitril : metanol (58 : 17 : 25); protok: 1,0 ml/min

Kromatografski uvjeti za određivanje tadalafilila:

kolona: Symmetry Shield RP 18, 150 x 3,9 mm; 5 μm

detektor: UV 285 nm

temperatura kolone: 30 °C

volumen injiciranja 10 μL

mobilna faza: acetonitril: voda s 0,1% (v/v) trifluoroctene kiseline (35 : 65); protok: 1,0 ml/min

Kromatografski uvjeti za određivanje vardenafila:

kolona: Zorbax Eclipse XDB C 18, 150 x 4,6 mm; 5 μm

detektor: UV 245 nm

temperatura kolone: 40 °C

volumen injiciranja 5 μL

mobilna faza:

A) acetonitril: voda amonij acetat (100 ml : 900 ml : 0,8 g)

B) acetonitril: voda amonij acetat (900 ml : 100 ml : 0,8 g)

Gradijent:

Vrijeme (min)	0	20	21	25
% B	20	100	20	20

protok: 1,5 ml/min

U kromatograf su injicirani odgovarajući alikvoti otopina poredbenih supstancija i uzoraka. Svaki uzorak tableta pripremljen je u duplikatu, a rezultat je izražen kao srednja vrijednost. Upotrebom računalnog integratora izmjerene su površine ispod signala uzoraka i poredbenih supstancija. Izračunan je faktor odgovora (RF) za svaki standard sukladno $RF = A_s / W_s$, gdje je A_s = prosječna površina ispod krivulje poredbene otopine sildenafilila, tadalafilila odnosno vardenafila, a W_s = masa poredbene tvari. Upotrebom validiranoga računalnog programa izračunan je sadržaj sildenafilila, tadalafilila i vardenafila u ispitivanim uzorcima u miligramima po tableti te izražen kao postotak od deklariranog sadržaja.

Rezultati

Zaprimljeni uzorci proizvoda iz ilegalnog lanca opskrbe podijeljeni su u tri skupine: uzorci proizvoda koji su prepoznati kao lijekovi koji imaju odobrenje za stavljanje u promet u RH, uzorci proizvoda koji su prepoznati kao lijekovi koji nemaju odobrenje za stavljanje u promet u RH te uzorci proizvoda koji nisu prepoznati ni kao lijekovi ni kao medicinski proizvodi.

U prvoj skupini nalazili su se proizvodi s djelatnom tvari sildenafilom (Viagra® tablete 50 mg, Viagra® tablete 100 mg), tadalafilom (Cialis® tablete 20 mg) i vardenafilom (Levitra® tablete 10 mg, Levitra® tablete 20 mg). Druga je skupina obuhvaćala proizvode koji prema deklaraciji sadržavaju djelatnu tvar sildenafil (C/Finegra® 100 mg tablete, Sildofil® 100 mg tablete, Cobra® 100 mg tablete, Kamagra® 100 mg tablete, Novagra forte® 100 mg tablete, Vega® 100 mg tablete, Venegra® 100 mg tablete, Virecta® 100 mg tablete) i tadalafil (Apcalis Plus® 20 mg tablete, Cyvel® 20 mg tablete i Tadalafil® 20 mg tablete). U trećoj skupini proizvoda nalazile su se Femi-X tablete, proizvođača Danish Pharmaceutical Industries Ltd., odobrene za promet u Republici Hrvatskoj kao dodatak prehrani za jačanje libida kod žena. Ostali proizvodi iz ove skupine su Wollust Tropfen, Erotic Fluid i Original Inverma Yohimbinum, proizvođača Inverma Chemie iz Republike Njemačke, a namijenjeni su povećanju potencije. Prema deklaraciji sadržavaju ekstrakt ginsenga i johimbin u izrazito niskim koncentracijama uobičajenim za homeopatske proizvode.

Tablica – Table 1. Rezultati provjere deklariranog sastava uzorka / Results of sample declared composition analysis

oznaka uzorka/ sample designation	naziv uzorka/ name of the sample	oznaka proizvođača/ manufacturer designation	djelatna tvar – doza/ active ingredient – dosage	oznaka serije/ Lot No.	sadržaj/contents	
					mg/tableta mg per tablet	% deklaracije/ % declared contents
1	Sildofil 100 mg	Future Pharmaceuticals	sildenafil / 100 mg	T/33	108,9 mg	108,9%
2	Sildofil 100 mg	Future Pharmaceuticals	sildenafil / 100 mg	T/20	103,3 mg	103,3%
3	Sildofil 100 mg	Future Pharmaceuticals	sildenafil / 100 mg	T/33	110,0 mg	110,0%
4	C/Finegra 100 mg	Nije navedeno Not listed	sildenafil / 100 mg	2036	101,3 mg	101,3%
5	Cobra 100 mg	MB C	sildenafil / 100 mg	4	91,2 mg	91,2%
6	Kamagra 100 mg	Ajanta Pharma	sildenafil / 100 mg	M0016J	95,5 mg	95,5%
7	Novagra forte 100 mg	Brown & Burk Limited (UK)	sildenafil / 100 mg	NV FH 0028	102,5 mg	102,5%
8	Novagra forte 100 mg	Brown & Burk Limited (UK)	sildenafil / 100 mg	NV FH 0030	103,6 mg	103,6%
9	Novagra forte 100 mg	Brown & Burk Limited (UK)	sildenafil / 100 mg	NV FH 0031	100,3 mg	100,3%
10	Vega 100 mg	Nije navedeno Not listed	sildenafil / 100 mg	T-070235	90,7 mg	90,7%
11	Vega 100 mg	Nije navedeno Not listed	sildenafil / 100 mg	T-070237	99,1 mg	99,1%
12	Vega 100 mg	Nije navedeno Not listed	sildenafil / 100 mg	T-070544	94,4 mg	94,4%
13	Vega Asia 100 mg	Nije navedeno Not listed	sildenafil / 100 mg	T-2106	95,7 mg	95,7%
14	Venegra 100 mg	Anvaxx Lab, SAD	sildenafil / 100 mg	PO226C	104,3 mg	104,3%
15	Viagra 100 mg	Pfizer Inc.	sildenafil / 100 mg	314833201	88,0 mg	88,0%
16	Viagra 100 mg	Pfizer SAD	sildenafil / 100 mg	832718474	88,5 mg	88,5%
17	Viagra 50 mg	Pfizer Inc.	sildenafil / 50 mg	504830028	45,6 mg	91,2%
18	Virekta 100 mg	EVA Pharma	sildenafil / 100 mg	703291	99,2 mg	99,2%
19	Virekta 100 mg	EVA Pharma	sildenafil / 100 mg	704391	99,3 mg	99,3%
20	Apcalis Plus 20 mg	MS Pharma	tadalafil / 20 mg	070356	18,9 mg	94,5%
21	Cialis 20 mg	Lilly Icos	tadalafil / 20 mg	05668	13,2 mg	66,1%
22	Cyvel 20 mg	Barakat Pharmaceutical	tadalafil / 20 mg	T 378 5	20,5 mg	102,5%
23	Tadalafil 20 mg	Orient Pharma	tadalafil / 20 mg	702099	19,3 mg	96,6%
24	Levitra ¹ 10 mg	Bayer AG	vardeafil / 10 mg	BXBEJK ³	0 mg	0%
25	Levitra ² 10 mg	Bayer AG	vardeafil / 10 mg	BXBEJK ³	0 mg	0%
26	Levitra ³ 20 mg	Bayer AG	vardeafil / 20 mg	BXB8551 ³	11,0 mg	55,0%

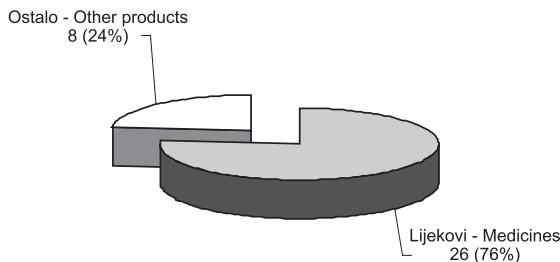
¹ oznake primarnog pakovanja, sekundarno pakovanje označeno Levitra 20 mg, oznaka serije BXB8551 / designations of primary package, secondary package designated Levitra 20 g, lot no. BXB8551

² oznake primarnog pakovanja, sekundarno pakovanje označeno Levitra 10 mg, oznaka serije BXBAGK3 / designations of primary package, secondary package designated Levitra 10 g, lot no. BXBAGK3

³ oznake primarnog pakovanja, uzorak bez sekundarnog pakovanja / designations of primary package, sample without secondary package

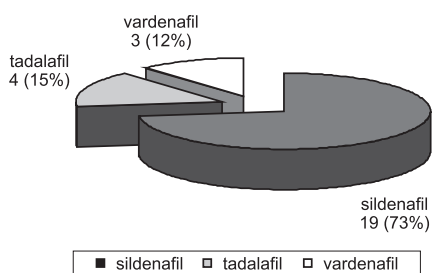
U prve dvije skupine nalazilo se 26 proizvoda, dok je u treću skupinu svrstano 8 proizvoda (slika 1). U ovom radu ispitane su prve dvije skupine proizvoda odnosno ispitano je 26 proizvoda koji su prepoznati kao lijekovi (tablica 1) kako bi se provjerio njihov deklarirani kvalitativni i kvantitativni sastav te utvrdila ispravnost lijeka s obzirom na mogućnost krivotvorenja.

S obzirom na djelatnu tvar, 73% zaplijenjenih lijekova je, prema deklaraciji, sadržavalo sildenafil, 12% vardeafil i 15% tadalafil (slika 2). U svim ispitanim uzorcima s djelatnom tvari sildenafilom i tadalafilom potvrđena je prisutnost djelatne tvari, dok dva uzorka s deklariranom djelatnom tvari vardeafilom nisu sadržavala navedenu djelatnu tvar (slika 3).



Slika 1. Lijekovi i ostali proizvodi iz ilegalnog distribucijskog lanca (dostavljeni u Agenciju)

Figure 1. Medicines and other illegal products from the illegal supply chain (delivered to the Agency)



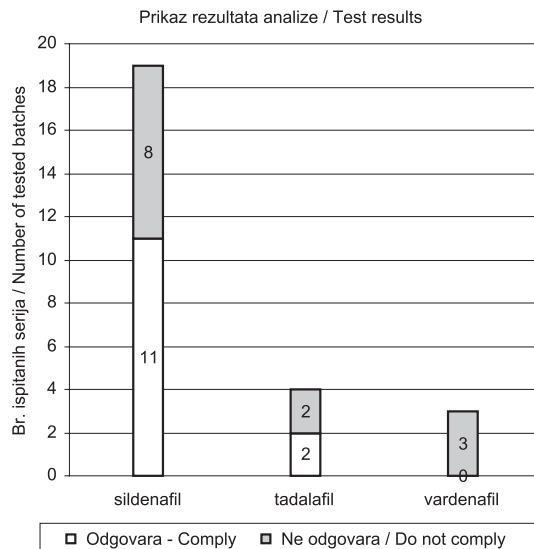
Slika 2. Ilegalni lijekovi, ispitani u ovom radu, razvrstani prema djelatnoj tvari

Figure 2. Illegal medicinal products, tested in this work, classified according to their active pharmaceutical ingredient

Uzorci koji prema deklaraciji sadržavaju djelatnu tvar sildenafil, a nalaze se pod oznakama 1 (Sildofil® 100 tablete, serija T/33), 3 (Sildofil® 100 mg tablete, serija T/33), 5 (Cobra® 100 mg tablete, serija 4), 10 (Vega® 100 mg tablete, serija T-070235), 12 (Vega® 100 mg tablete, serija T-070544), 15 (Viagra® 100 mg tablete, serija 314833201), 16 (Viagra® 100 mg tablete, serija 832718474) i 17 (Viagra® 100 mg tablete, serija 504830028) te djelatnu tvar tadalafil pod oznakama 20 (Apcalis Plus® 20 mg tablete, serija 070356) i 21 (Cialis® 20 mg tablete, serija 05668) sadržavali su deklariranu djelatnu tvar, ali njezin je sadržaj odstupao u odnosu na deklaraciju, odnosno nije bio unutar dopuštenog raspona od 95 do 110% djelatne tvari od deklariranog sastava (slika 4). Ova odstupanja potvrđuju neispravnost lijeka i također upućuju na mogućnost krivotvorine.

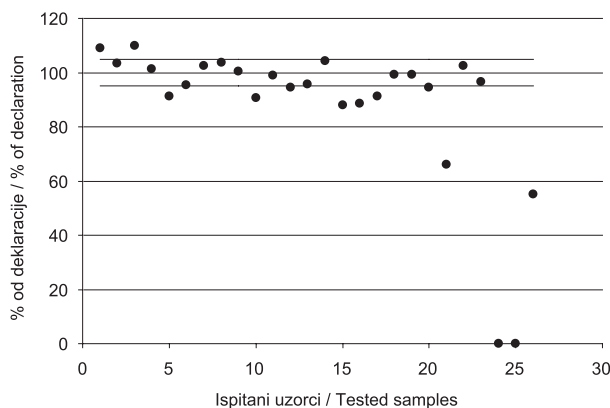
Uzorci koji prema deklaraciji sadržavaju sildenafil, a nalaze se pod oznakama 2 (Sildofil® 100 mg tablete, serija T/20), 4 (C/Finegra® 100 mg tablete, serija 2036), 6 (Kamagra® 100 mg tablete, serija M0016J), 7 (Novagra-Forte® 100 mg tablete, serija NVFH0028), 8 (Novagra-Forte® 100 mg tablete, serija NVFH0030), 9 (Novagra-Forte® 100 mg tablete, serija NVFH0031), 11 (Vega® 100 mg tablete, serija T-070237), 13 (Vega® 100 mg tablete, serija T-2106), 14 (Venegra® 100 mg tablete, serija PO226C), 18 (Virecta® 100 mg tablete, serija 703291) i 19 (Virecta® 100 mg tablete, serija 704391) te tadalafil pod oznakom 22 (Cyvel® 20 mg tablete, serija T 378 5) i 23 (Tadalis® 20 mg tablete, serija 702099) sadržavali su odgovarajuće djelatne tvari u deklariranim količinama pa se uzorci mogu smatrati valjanima u kvalitativnom i kvantitativnom pogledu u odnosu na deklariran sastav (slika 4).

Uzorak deklariran s djelatnom tvari vardenafilom pod oznakom 24 (Levitra® 20 mg tablete), dostavljen je u kartonskoj kutiji kao vanjskom, sekundarnom, pakovanju s oznakom serije BXB8551 i otisnutim rokom valjanosti 03. 2010.



Slika 3. Prikaz rezultata analize tableta sa sildenafilom, tadalafilom i vardenafilom

Figure 3. Test results of sildenafil, tadalafil and vardenafil containing tablets



Slika 4. Odstupanja djelatne tvari od deklariranog sastava u ispitanim uzorcima

Figure 4. Difference of declared active pharmaceutical ingredient contents in tablet samples

U sekundarno pakovanje uloženo je primarno blistersko pakovanje istog lijeka druge doze, Levitra® 10 mg, oznaka serije BXBK3 i s otisnutim rokom valjanosti 12.2009. U sekundarno pakovanje nije uložena uputa o lijeku koja je obavezni sastavni dio pakovanja kod ovakvih lijekova i načina pakiranja. Ustanovljena greška u pakiranju najvjerojatnije nije pogreška proizvodnog postupka lijeka, nego posljedica naknadnog postupanja s lijekom. Rezultati ispitivanja pokazuju da uzorak ne sadržava vardenafil, deklariranu djelatnu tvar, već je u tabletama prisutna druga tvar koju laboratorij Agencije nije mogao odrediti. Ustanovljeno odstupanje u kvalitativnom sastavu upućuje na krivotvoren lijek.

Uzorak deklariran s djelatnom tvari vardenafilom, a pod oznakom 25 (Levitra® 10 mg tablete), dostavljen je u kartonskoj kutiji kao vanjskom, sekundarnom, pakovanju s oznakom serije BXBAGK3 i otisnutim rokom valjanosti 12.2009. U sekundarno pakovanje uloženo je primarno blistersko pakovanje istog lijeka i jednake doze, ali različite

oznake serije BXBEJK3 i s otisnutim rokom valjanosti 12. 2009. U sekundarno pakovanje nije uložena uputa o lijeku koja je obavezni sastavni dio pakovanja kod ovakvih lijekova i načina pakiranja. Ustanovljena greška je, i u ovom slučaju, najvjerojatnije posljedica naknadnog postupanja s lijekom. Uloženi blister identičnih je oznaka kao blister uloženi u sekundarno pakovanje gore spomenutih Levitra® 20 mg tableta (uzorak 24) pa su i rezultati ispitivanja identični odnosno rezultati upućuju da uzorak ne sadržava vardenafil, deklariranu djelatnu tvar, već je u tabletama prisutna druga tvar koju laboratorij Agencije nije mogao odrediti. Ustanovljeno odstupanje u kvalitativnom sastavu upućuje na krivotvoren lijek.

Uzorak pod oznakom 26, Levitra® 20 mg tablete, dostavljen je bez kartonske kutije kao vanjskog pakovanja, već u primarnom blisterskom pakovanju od 4 tablete s otisnutom oznakom serije BXB8551 i rokom valjanosti 03. 2010. U pravilu lijekovi za promet opremljeni su u vanjsko, sekundarno pakovanje, najčešće kartonsku kutiju u koju je uložena i uputa o lijeku. Rezultati ispitivanja pokazuju da uzorak sadržava vardenafil, deklariranu djelatnu tvar, ali u količini gotovo upola manjoj od deklarirane. Ustanovljeno odstupanje u kvantitativnom sastavu upućuje na krivotvoreni lijek.

Rasprava

Kako svi ispitani lijekovi, prema navodima na označavanju i u uputi o lijeku, potječu od proizvođača sa sjedištem izvan Republike Hrvatske, potrebno je proučiti jesu li oni mogli ući na hrvatsko tržište unutar legalnog lanca opskrbe.

U slučaju kad proizvođač odobrenog lijeka ima sjedište izvan Republike Hrvatske, veleprodaja ili uvoznik lijeka dužni su Agenciji podnijeti zahtjev za provjeru kakvoće svake uvezene serije lijeka. Temeljem pregleda dostavljenih uzoraka koji su prepoznati kao lijekovi koji imaju odobrenje za stavljanje u promet gotovog lijeka u Republici Hrvatskoj (Viagra® tablete 50 mg, Viagra® tablete 100 mg, Cialis® tablete 20 mg, Levitra® tablete 10 mg, Levitra® tablete 20 mg) utvrđeno je da Agenciji, do sada, nije podnesen zahtjev za uvoz ni jedne serije lijeka koja nosi oznaku kao na dostavljenim uzorcima.²¹ Dostavljeni uzorci nisu opremljeni niti označeni u skladu s važećim rješenjima za stavljanje lijeka u promet u RH pa se može zaključiti da je riječ o serijama lijekova namijenjenim prometu u drugim državama, a ne prometu u Republici Hrvatskoj. Podatke o proizvedenim serijama i tržištima kojima su namijenjene posjeduju proizvođači lijekova.

Lijekovi koji nemaju odobrenje za stavljanje u promet u Republici Hrvatskoj mogu se uvoziti jedino na način koji je propisan posebnim pravilnikom,²² na temelju suglasnosti koju izdaje Agencija za lijekove i medicinske proizvode. U slučaju predmetnih dostavljenih lijekova (C/Finegra® 100 mg tablete, Sildenafil® 100 mg tablete, Cobra® 100 mg tablete, Kamagra® 100 mg tablete, Novagra forte® 100 mg tablete, Vega® 100 mg tablete, Venegra® 100 mg tablete, Virecta® 100 mg tablete, Apocalis Plus® 20 tablete, Cyvel® 20 mg tablete, Tadalafil® 20 mg tablete) Agencija nikada nije odobrila izvanredni uvoz nijednog od navedenih lijekova koji nemaju odobrenje za stavljanje u promet u Republici Hrvatskoj.

U ovoj raspravi također se potrebno dodatno osvrnuti na provođenje ispitivanja navedenih proizvoda u svrhu provjere njihova deklariranog kvalitativnog i kvantitativnog sastava. Ispitivanja su izvršena metodom tekućinske kromatografije visokog učinka (HPLC) uz uporabu poredbenih tvari, a prema propisima proizvođača prihvaćenim od Agen-

cije u postupku odobravanja lijeka. Važno je naglasiti da Agencija ne posjeduje analitičke propise proizvođača za lijekove koji nemaju odobrenje za stavljanje u promet u Republici Hrvatskoj. Stoga je u ovim slučajevima upotrijebljena metoda identifikacije i određivanja sadržaja za odobrene lijekove koji sadržavaju istu djelatnu tvar kao ispitivani uzorak.

Zbog velikog obujma dostavljenih različitih serija, nekih i u manjim količinama, ispitivanja su obavljena na manjem broju uzoraka od onog koji traži propis proizvođača. Većina prikazanih rezultata temelji se na ispitivanju dvaju uzoraka lijeka i nisu rezultat statističke obrade podataka dobivenih višekratnim ispitivanjem jedne serije lijeka.

U svim ispitanim uzorcima s djelatnom tvari sildenafilom i tadalafilom potvrđena je prisutnost djelatne tvari iako u velikom broju slučajeva sadržaj te tvari nije odgovarao deklariranoj količini. No, valja izdvojiti da dva uzorka s deklariranom djelatnom tvari vardenafilom uopće nisu sadržavala djelatnu tvar, već neke druge neidentificirane tvari.^{23,24}

Zaključak

Kao nastavak rasprave potrebno je zaključiti da nijedan ispitani uzorak nije mogao doći na hrvatsko tržište unutar legalnog lanca opskrbe jer nema potrebna odobrenja i/ili suglasnosti za uvoz u Republiku Hrvatsku.

Ispitivanje dostavljenih uzoraka pokazalo je da je najveća neispravnost u kakvoći uočena kod uzoraka za koje je deklarirano da sadržavaju djelatnu tvar vardenafil od kojih nijedan nije odgovarao postavljenim zahtjevima kakvoće. No isto tako neispravnost je uočena i kod 10 uzoraka s djelatnom tvari sildenafilom i tadalafilom. Važno je istaknuti da se ni za uzorke kod kojih je sadržaj djelatne tvari bio unutar prihvatljivih granica odstupanja ne može olako zaključivati o njihovu podrijetlu jer je za to potrebno poznavati cjelovite podatke o proizvedenoj seriji lijeka koje posjeduje jedino proizvođač lijeka. U slučaju sumnje na krivotvoreni lijek proizvođač lijeka može u svojim laboratorijima ciljano provesti niz dodatnih ispitivanja kao što su npr. dodatni profili čistoće djelatne tvari, identifikacija i profil pomoćnih tvari upotrijebljenih u oblikovanju gotovog lijeka, identifikacija vrsta i materijala primarnog i sekundarnog pakovanja, tiskarski otisak upute i pakovanja te niz drugih ispitivanja.²⁵⁻²⁹ Dodatna ispitivanja, koja nisu i ne moraju biti obuhvaćena dokumentacijom o lijeku koju posjeduje nadležno tijelo poput Agencije, mogu pojednostavniti i ubrzati donošenje zaključka o izvornosti ili krivotvorini lijeka, a nerijetko su i jedini način za donošenje ispravnog zaključka.

Uzorke vardenafila pod oznakama 24, 25 i 26 (Levitra® 10 mg tablete i Levitra® 20 mg tablete) uputili smo, uz dopuštenje suda, na ispitivanje i proizvođaču originalnog lijeka Bayer AG, Leverkusen, Njemačka, od kojeg očekujemo potvrdu naših rezultata koji upućuju na postojanje krivotvorenog lijeka. Ovakav oblik suradnje između policije, suda, regulatornih tijela i proizvođača lijekova uobičajen je unutar Europske Unije u suzbijanju kriminala na području ilegalne distribucije krivotvorenih lijekova.

U Hrvatskoj se također razvija sve jača suradnja navedenih institucija vezana uz otkrivanje i sprečavanje trgovine krivotvorenim lijekovima, što je potrebno dalje razvijati i poticati. No, isto tako važno je neprestano jačati svijest hrvatskih građana da ne kupuju lijekove iz ilegalnog lanca opskrbe niti na internetu jer takvi proizvodi nisu provjereni niti sigurni za primjenu.

Ključno je neprestano educirati pacijente da rabe lijekove isključivo iz legalnog lanaca opskrbe u kojem nije zabilježen nijedan slučaj krivotvorenog lijeka. S druge strane, ovaj rad je jasno pokazao da ilegalni lanac opskrbe može skrivati velik broj lažno deklariranih lijekova koji nisu u skladu s prihvaćenim i nužno potrebnim zahtjevima kakvoće lijekova.

LITERATURA

1. Akunyili D. Fake drugs: lessons for the world. Dora Akunyili interviewed by Meredith Wadman. *Nature* 2008;452:924.
2. Barbereau S. Counterfeit medicines: a growing threat. *Med Trop (Mars)* 2006;66:529–32.
3. McHugh A. Fake drugs: a problem for all. *Br J Hosp Med (Lond)* 2006;67:551.
4. Soltaninejad K, Faryadi M, Akhgari M, Bahmanabadi L. Chemical profile of counterfeit buprenorphine vials seized in Tehran, Iran. *Forensic Sci Int* 2007;172:4–5.
5. Tipke M, Diallo S, Coulibaly B, Störzinger D, Hoppe-Tichy T, Sie A, Müller O. Substandard anti-malarial drugs in Burkina Faso. *Malar J* 2008;7:95.
6. Caudron JM, Ford N, Hekens M, Macé C, Kiddle-Monroe R, Pinel J. Substandard medicines in resource-poor settings: a problem that can no longer be ignored. *Trop Med Int Health* 2008;13:1062–72.
7. Videau JY. Quality of medicines in least developed countries. *Med Trop (Mars)* 2006;66:533–7.
8. Edmunds M. Warn patients of imported dangers. *Nurse Pract* 2003;28:70.
9. Deisingh AK. Pharmaceutical counterfeiting. *Analyst* 2005;130:271–9.
10. Ruder K. FDA fights fake meds online. *Diabetes Forecast* 2007;60:24.
11. Zakon o ljekarništvu. Narodne Novine 2003;121:1711.
12. Lijekovi i internet. Agencija za lijekove i medicinske proizvode. http://www.almp.hr/?ln=hr&w=publikacije&d=lijekovi_internet. Pristupljeno: 19. 04. 2009.
13. Zakon o lijekovima. Narodne Novine 2007;71:2181.
14. Schubert C. New countermeasures considered as drug counterfeiting grows. *Nat Med* 2008;14:700.
15. *Interpol prescribes fake drug measures*. *J R Soc Promot Health* 2008;128:6.
16. Grzybowski S. The black market in prescription drugs. *Lancet* 2004;364 Suppl 1:s28–9.
17. Forgiione DA, Neuenschwander P, Vermeer TE. Diversion of prescription drugs to the black market: what the states are doing to curb the tide. *J Health Care Finance* 2001;27:65–78.
18. Vastag B. Alarm sounded on fake, tainted drugs: some wholesalers are a weak link in a dangerous chain. *JAMA* 2003;290:1015–6.
19. Charatan F. US agrees to cheap drug imports – as Florida officials break fake drugs ring. *Br Med J* 2003 Aug 2;327(7409):246.
20. *Pravilnik o načinu praćenja neispravnosti u kakvoći lijeka*. Narodne Novine 2005;36:714.
21. *Pravilnik o načinu provjere kakvoće lijeka*. Narodne Novine 2005;56:1069.
22. Pravilnik o posebnim uvjetima za uvoz gotovoga lijeka za koji nije dano odobrenje za stavljanje u promet u Republici Hrvatskoj. Narodne Novine 2003;197:3151.
23. Poon WT, Lam YH, Lai CK, Chan AY, Mak TW. Analogues of erectile dysfunction drugs: an under-recognised threat. *Hong Kong Med J* 2007;13:359–63.
24. Oh SS, Zou P, Low MY, Koh HL. Detection of sildenafil analogues in herbal products for erectile dysfunction. *J Toxicol Environ Health A* 2006;69:1951–8.
25. Thevis M, Schrader Y, Thomas A, Sigmund G, Geyer H, Schänzer W. Analysis of confiscated black market drugs using chromatographic and mass spectrometric approaches. *J Anal Toxicol* 2008;32:232–40.
26. Ritsch M, Musshoff F. Dangers and risks of black market anabolic steroid abuse in sports – gas chromatography-mass spectrometry analyses. *Sportverletz Sportschaden* 2000 Mar;14:1–11.
27. Maurin JK, Pluciński F, Mazurek AP, Fijalek Z. The usefulness of simple X-ray powder diffraction analysis for counterfeit control – the Viagra example. *J Pharm Biomed Anal* 2007;43:1514–18.
28. de Veij M, Deneckere A, Vandenaabeele P, de Kaste D, Moens L. Detection of counterfeit Viagra with Raman spectroscopy. *J Pharm Biomed Anal* 2008;46:303–9.
29. Vredenburg MJ, Blok-Tip L, Hoogerbrugge R, Barends DM, de Kaste D. Screening suspected counterfeit Viagra and imitations of Viagra with near-infrared spectroscopy. *J Pharm Biomed Anal* 2006;40:840–9.

FOURNIEROVA GANGRENA – NAŠE ISKUSTVO SA 17 BOLESNIKA

FOURNIER'S GANGRENE – OUR EXPERIENCE WITH 17 PATIENTS

DAVORIN KATUŠIN, SUAD CRNICA*

Deskriptori: Fournierova gangrena – etiologija, dijagnoza, kirurgija, mortalitet

Sažetak. Fournierova gangrena (FG) rijedak je oblik bakterijske infekcije kože i potkože genitalnog područja karakteriziran klinički brzim širenjem i značajnom smrtnošću, patohistološki opsežnim nekrozama površinskih i dubokih fascija te epidemiološki pojavom kod oboljelih od šećerne bolesti, zloćudnih bolesti, imunosuprimiranih ili nekih drugih bolesti koje narušavaju opće stanje bolesnika. U svom retrospektivnom ispitivanju analiziramo 17 oboljelih od FG liječenih u našoj bolnici u 16-godišnjem razdoblju. Prosječna dob bolesnika iznosila je 58,9 godina, a omjer žena i muškaraca bio je 1:16. Šećerna bolest (41,2%) i zloćudni tumori (29,4%) bile su najčešće popratne bolesti. Prosječno trajanje hospitalizacije iznosilo je 36 dana (2–81) tijekom koje je 7 (41,2%) bolesnika umrlo. Nijedan od prognostičkih parametara analiziranih u našem ispitivanju nije pokazao statističku značajnost. U zaključku naglašavamo da je FG kirurška hitnost i navodimo nedovoljno iskustvo liječnika u prepoznavanju ove rijetke, ali za život opasne bolesti, kao glavni razlog koji može dovesti do kašnjenja u postavljanju dijagnoze i početku liječenja.

Descriptors: Fournier gangrene – etiology, diagnosis, surgery, mortality

Summary. Fournier's gangrene (FG) is a rare form of the skin and subcutaneous tissue bacterial infection characterized clinically by rapid progression and significant mortality, patohistologically by extensive necrosis of superficial and deep

* Služba za urologiju, Opća bolnica Karlovac (mr. sc. Davorin Katušin, dr. med.), Služba za kirurgiju, Opća bolnica Karlovac (mr. sc. Suad Crnica, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. D. Katušin, Opća bolnica Karlovac, Služba za urologiju, Andrije Štampara 3, 47000 Karlovac
Primljeno 1. srpnja 2009., prihvaćeno 27. siječnja 2010.