https://doi.org/10.36290/csf.2024.041
proLékaře.cz | 21.7.2025

Kontaminace léčiv nitrosaminy, staronový problém

Martin Doležal, Petr Kastner
Katedra farmaceutické chemie a farmaceutické analýzy, Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové

Přehledový článek se zabývá problematikou nitrosaminů jako nečistot v léčivech. Léčivé přípravky kontaminované nitrosaminem vyvolávají oprávněné obavy týkající se bezpečnosti těchto léčiv. Nitrosaminy jsou prokázanými kancerogeny a mutageny. Z léčiv se jedná o valsartan a další blokátory receptorů pro angiotensin II obsahující tetrazol, ale dále o ranitidin, nizatidin, pioglitazon, metformin, rifampicin, rifabutin, vareniklin a další léčiva, z nichž některá již byla z klinické praxe stažena. Detekce nadlimitních nečistot ve farmaceutických substancích pak vede k výpadkům ve výrobě a nedostatku některých léčiv v praxi. Příslušný amin za vhodných podmínek reaguje s nitrosačním činidlem, tedy prakticky v kterékoli fázi syntézy farmaceutické substance, a nečistoty typu nitrosaminů tak mohou vznikat po celou dobu životnosti hotového léčivého přípravku. Regulační orgány pro léčiva po celém světě stanovily přísné pokyny pro zjišťování kontaminace nitrosaminy pro všechny léčivé přípravky.

Klíčová slova: nitrosaminy, výroba farmaceutických substancí, kontaminanty.

Contamination of drugs with nitrosamines, a restored problem

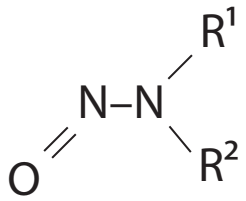
This review article deals with the issue of nitrosamines as impurities in pharmaceuticals. Medicinal products contaminated with nitrosamine raise legitimate concerns about the safety of medicinal use. Nitrosamines are known to be carcinogens and mutagens. This applies not only to valsartan and all tetrazole-containing angiotensin II receptor blockers, but also to ranitidine, nizatidine, pioglitazone, metformin, rifampicin, rifabutin, varenicline and other drugs, some of which have already been withdrawn from clinical practice. The detection of impurities above the limit in pharmaceutical substances then leads to interruptions in production and shortages of some drugs in practice. If the relevant amine reacts under appropriate conditions with a nitrosating agent, impurities of the nitrosamine type can be formed at practically any stage of the synthesis of the pharmaceutical substance and also throughout the lifetime of the finished medicinal product. Drug regulatory bodies around the world have set strict nitrosamine contamination guidelines for all medicinal products.

Key words: nitrosamines, production of active pharmaceutical substances, contaminants.

Úvod

Nitrosaminy jsou sloučeniny vznikající v kyselém prostředí reakcí dusitanů a primárních, sekundárních, terciárních či kvartérních aminů (viz Obr. 1). Byly poprvé popsány v 70. letech 19. století Otto Wittem (1). Nitrosaminům dlouho nebyla věnována dostatečná pozornost. To se změnilo v roce 1956, kdy Magee a Barnes publikovali zprávu o karcinogenním potenciálu N-nitrosodimethylaminu (NDMA), který vyvolával zhoubné primární jaterní nádory u potkanů (2). Později bylo prokázáno, že po delší expozici nitrosaminům dochází k nádorovým onemocněním žaludku, jater a plic rovněž u lidí. Vedle karcinogenicity byla u nitrosaminů odhalena i jejich genotoxicita, projevující se alkylací nukleových bazí (3).

Obr. 1. *Obecný vzorec nitrosaminů, R1, R2 = alkyly, nasycené či nenasycené heterocykly, aryly aj.*



prof. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D.
Katedra farmaceutické chemie a farmaceutické analýzy, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
dolezalm@faf.cuni.cz

Cit. zkr: Čes. slov. Farm. 2024;73(4):228-232
Článek přijat redakcí: 9. 10. 2024
Článek přijat po recenzích: 7. 11. 2024

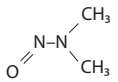
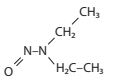
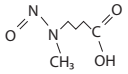
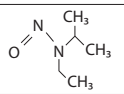
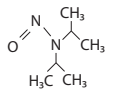
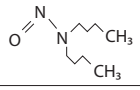
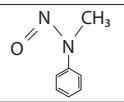
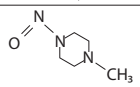
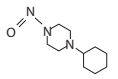
proLékaře.cz | 21.7.2025

Tak jak se zvyšovala citlivost analytických metod, byly postupně odhalovány v našem životním prostředí další nitrosaminy, tj. především v potravinách (především uzeniny a konzervované masné výrobky s obsahem nitrátů a nitritů), v pitné vodě (např. po dezinfekci chloraminem), v kosmetických přípravcích, v tabákovém kouři (nitrosaminy zde vznikají při sušení a fermentaci tabáku), a rovněž v léčivech. Zdrojem nitrosaminů ve farmaceutické výrobě mohou být nevhodné syntetické postupy, popř. i některé reaktivní sloučeniny či meziprodukty, používané při výrobě farmaceutických substancí, jako jsou azidy, dále některé katalyzátory, nekvalitní rozpouštědla, popř. nevhodné látky používané k čištění výrobních linek (4).

V současné době jsou nitrosaminy klasifikovány směrnicí Evropské lékové agentury (European Medicines Agency, EMA) ICH M7(R1) jako nečistoty třídy 1 nebo jako „známé mutagenní karcinogeny". Tato směrnice slouží ke standardizování postupu, který lze použít pro identifikaci, kategorizaci, kvalifikaci a ke kontrole mutagenního znečištění za účelem omezení potenciálního karcinogenního rizika (5).

EMA a americká léková agentura (Food and Drug Agency, FDA) v únoru 2021 zveřejnily seznam nejčastějších nitrosaminů, které se mohou vyskytovat v léčivech jako nečistoty (Tab. 1). Na tento seznam postupně přibývají další a další nitrosaminy (6).

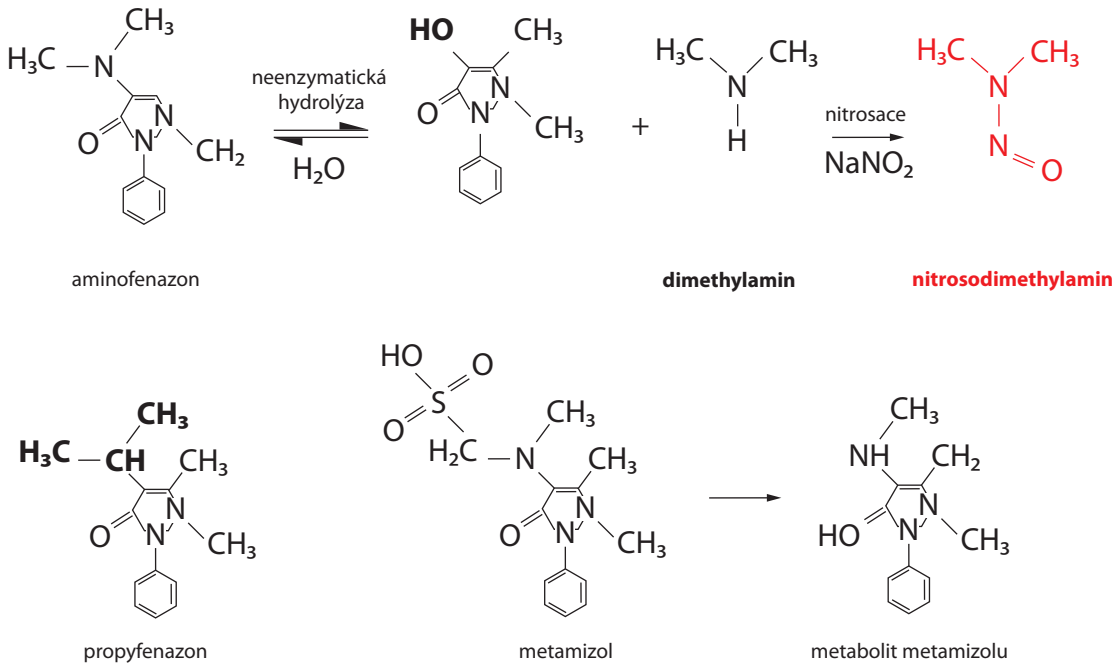
Tab. 1. *Příklady vybraných nečistot typu nitrosaminů*

	Chemický název nitrosaminu (anglická zkratka)	Chemická struktura
1	N-nitrosodimethylamin (NDMA)	
2	N-nitrosodiethylamin (NDEA)	
3	N-nitroso-N-methyl-4-aminomáselná kyselina (NMBA)	
4	N-nitrosoisopropylethylamin (NIPEA)	
5	N-nitrosodiisopropylamin (NDIPA)	
6	N-nitrosodibutylamin (NDBA)	
7	N-nitrosomethylfenylamin (NMPA)	
8	N-nitrosomethylpiperazin (NMP)	
9	1-cyklopentyl-4-nitrosopiperazin (CPNP)	

Nitrosaminy a léčiva

Starší čtenáři si jistě vzpomenou na příběh aminofenazonu. Analgetikum a antipyretikum aminofenazon byl syntetizován Friedrichem Stolzem a Ludwigem Knorrem koncem 19. století a od roku 1897 prodáván společností Hoechst AG jako lék proti horečce Pyramidon® až do jeho konečného nahrazení bezpečnějším propyfenazonem. Problematická dimethylaminoskupina se z aminofenazonu uvolňuje neenzymatickou hydrolýzou a reaguje s dusitany (viz výše) za vzniku nitrosodimethylaminu. Kvůli riziku vzniku agranulocytózy, útlumu kostní dřeně způsobenému právě nitrosaminy, byl aminofenazon stažen z praxe v roce 1977 a v praxi byl poté nahrazen izosterem propyfenazonem (viz Obr. 2) (7). Další léčivo ze skupiny pyrazolonů metamizol (syntetizován 1920) představuje v mnoha částech světa neopioidní analgetikum první linie, ale v některých zemích (např.

Obr. 2. *Chemické vzorce aminofenazonu, propyfenazonu, metamizolu a jeho metabolitu, tvorba nitrosodimethylaminu z aminofenazonu za přítomnosti dusitanů v kyselém prostředí*



proLékaře.cz | 21.7.2025

Velká Británie, Švédsko, Japonsko a Austrálie) není registrován kvůli riziku vzniku agranulocytózy, vzácného, ale potenciálně smrtelného nežádoucího účinku. O skutečném výskytu metamizolem indukované agranulocytózy se stále diskutuje, rozsáhlá studie odhaduje riziko její incidence na méně než 1 : 1 000 000 za rok. Rovněž z hlediska tvorby nitrosaminů představuje metamizol výrazně nižší riziko než aminofenazon, potenciálním zdrojem tvorby nitrosaminů může být až jeden z metabolitů metamizolu (8).

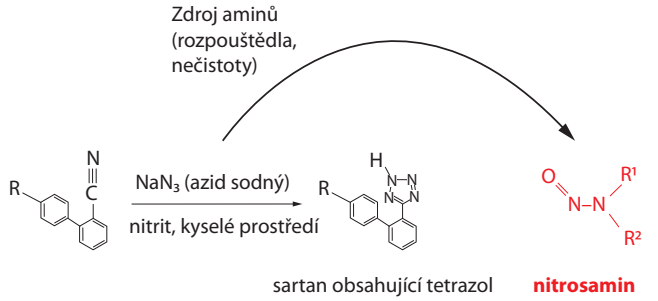
Další negativní jevy spojené s nitrosaminy v léčivech byly publikovány poměrně nedávno. V červnu 2018 byly zaznamenány první detekce N-nitrosodimethylaminu (NDMA) ve valsartanu, popř. v dalších sartanech, což se v praxi projevilo jako výpadky v dodávkách léčiv s obsahem těchto sartanů. Typickými zástupci jsou právě antihypertenziva typu blokátorů angiotensinového receptoru ze skupiny sartanů, obsahující tetrazolové uspořádání (losartan, valsartan, irbesartan, kandesartan, olmesartan). Výše zmíněné azidy se používají při syntéze léčiv s obsahem tetrazolového kruhu (viz Obr. 3) (9).

Všichni máme v živé paměti celosvětový zákaz ranitidinu (a nizatidinu) z r. 2019. Příběh ranitidinu sahá do konce 70. let, kdy James Whyte Black objevil H-2 antihistaminikum cimetidin. Od r. 1976 se derivát imidazolu cimetidin stal prvním v praxi používaným H-2 antihistaminikem a odstartoval éru tzv. blockbusterů ve farmacii, kdy se v r. 1983 stal nejprodávanějším léčivem s tržbami překračujícími 1 miliardu dolarů. V r. 1988 za objev antihypertenziva propranololu a zmíněného cimetidinu J. W. Black obdržel Nobelovu cenu za medicínu. Bohužel záhy bylo zjištěno, že se cimetidin váže na receptory pro androgeny, a má nežádoucí antiandrogenní účinek. Cimetidin byl nahrazen ranitidinem, u něhož antiandrogenní účinky nebyly zjištěny. Bazický imidazol byl v molekule ranitidinu nahrazen nebazickým furanem. Potřebná bazicita molekuly (mj. pro tvorbu ve vodě rozpustné soli) tak musela být zajištěna zavedením dimethylaminu do postranního řetězce. Význam H-2 antihistaminik postupně klesal, jejich úlohu převzaly inhibitory protonové pumpy, a to zejména po r. 2001, kdy vypršela patentová ochrana omeprazolu. Ranitidin byl však v praxi široce používán v letech 1980 až 2020. V r. 2020 byly přípravky s obsahem ranitidinu v Evropě i USA staženy z praxe na základě zjištění z r. 2019, že se z ranitidinu intramolekulárně uvolňuje N-nitrosodimethylamin (NDMA), sloučenina s prokázanými kancerogenními vlastnostmi (kolorektální karcinom). Dlouhodobé užívání ranitidinu je spojeno i s vyšší pravděpodobností rozvoje rakoviny jater ve srovnání s kontrolními skupinami famotidinu nebo inhibitorů protonové pumpy (10). Thiazolový analog (me-too drug) nizatidin byl patentován v roce 1980 a zaveden do praxe v roce 1988. Byl rovněž celosvětově stažen v r. 2020 (Obr. 4) (11, 12).

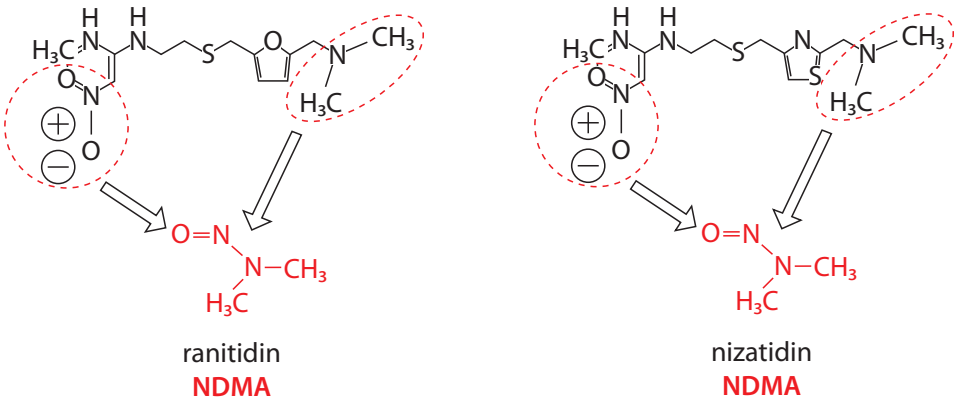
Postupně byly nitrosaminy v nadlimitních hodnotách detekovány i u dalších léčiv. Příkladem je thiazolidindionové antidiabetikum pioglitazon používané při léčbě diabetu 2. typu. V lednu 2019 byla u některých šarží pioglitazonu nahlášena přítomnost NDMA. Příčinou bylo použití dusitanů a dalších nitrosačních činidel při výrobě farmaceutické substance a rovněž použití rozpouštědel (např. dimethylformamidu) kontaminovaných NDMA (13). Problém s nitrosaminy nastal i u dalšího antidiabetika. Jedná se o velmi jednoduchou molekulu metforminu. Protože biguanidové perorální antidiabetikum metformin je relativně stabilní, pro přeměnu na NDMA vyžaduje kritické koexistující vnější faktory, jako jsou nitrosační činidla, vlhkost a teplo. NDMA vzniká během výrobního procesu během mokré granulace a je iniciován nadměrným teplem při procesu sušení farmaceutické substance (14). V roce 2020 byly publikovány kontaminace nitrosaminy antituberkulotických léčiv ze skupiny ansamycinů rifampicinu a rifabutinu. Detekované nitrosaminy (NMP a CPNP) pocházejí z procesu syntézy obou léčiv (15). V roce 2021 byla zaznamenána zvýšená přítomnost dalšího nitrosaminu, N-nitrosovareniklinu, v přípravku obsahující vareniklin, což je léčivo určené pro odvykání kouření. Tato skutečnost vedla nakonec k dočasnému přerušení výroby a k výpadkům v dodávkách léčiv s obsahem vareniklinu (16).

Lze konstatovat, že v současnosti narůstají počty nově detekovaných nitrosaminů v léčivech geometrickou řadou. Prakticky u každého léčiva s potřebnými strukturními předpoklady (především s aminoskupinou) byl v poslední době zaznamenán jeho nitrosovaný derivát jako nečistota (Nitrosamine Drug Substance-Related Dirts, NDSRIs).

Obr. 3. *Schematické znázornění tvorby nitrosaminů během syntézy/výroby sartanů*



Obr. 4. *Intramolekulární tvorba N-nitrosodimethylaminu (NDMA) z ranitinu a nizatidinu*



proLékaře.cz | 21.7.2025

Diskuze

Nečistoty původně nalezené v léčivých přípravcích od roku 2018 byly jednoduché nitrosaminové sloučeniny, jako jsou NDMA a NDEA. Ty se mohou vyskytnout zejména při výrobě účinných látek a obvykle je lze eliminovat změnami ve výrobním procesu. V průběhu dalších analýz byly identifikovány složitější sloučeniny typu nitrosaminů (NDSRIs) jak v hotových léčivých přípravcích, tak ve farmaceutických substancích (Active Pharmaceutical Ingredient, API). Existuje řada potenciálních příčin vzniku těchto nečistot. Mohou vznikat při výrobě nebo následném skladování léčivých přípravků, například když API reagují se stopovými dusitany v pomocných látkách. Jaké jsou hlavní příčiny kontaminace léčivých přípravků nitrosaminy? Tyto příčiny můžeme klasifikovat takto:

- Výroba farmaceutických substancí
  - Nitrosační činidla, včetně dusitanu sodného, kyseliny dusité, anhydridu kyseliny dusné a nitrosylhalogenidů, mohou pocházet z recyklovaných rozpouštědel nebo opětovně použitých katalyzátorů z různých procesů nebo napříč výrobními linkami s nedostatečnou kontrolou a nevhodným monitorováním.
  - Specifické reakční podmínky v přítomnosti určitých surovin a výchozích sloučenin.
  - Kontaminované suroviny, recyklovaná rozpouštědla (dimethylformamid).
  - Nesprávná optimalizace výrobních procesů pro API, tj. nevhodné nebo špatně kontrolované reakční podmínky z hlediska teploty, pH nebo pořadí, v jakém jsou činidla, meziprodukty nebo rozpouštědla přidávány, může také vést k tvorbě nitrosaminových nečistot.

- Výroba léčivých přípravků
  - Nestabilita API vůči zevním faktorům (zvýšená teplota, vlhkost, kyselé prostředí, délka skladování).
  - Další příčinou může být nevhodně zvolená metoda čištění výrobních linek. NDMA je vedlejším produktem ozonizace a chloraminace.
  - Rizika během výroby a adjustace léčivého přípravku, např. reakce sekundárních aminů v tiskařských barvách s určitými nitrocelulózovými laky nebo potahovými materiály při zahřátí.
  - Nitrosaminy vznikající při výrobě léčivého přípravku je téměř nemožné z léčivého přípravku odstranit, na rozdíl od situace při výrobě API s více fázemi syntézy a s následnými purifikačními kroky.
  - V létě 2023 upravily lékové autority (EMA či FDA) své pokyny pro eliminaci nečistot typu nitrosaminů v léčivých přípravcích. Tyto pokyny zavádějí model hodnocení rizik založený na chemických strukturních vlastnostech (Carcinogenic Potency Categorization Approach, CPCA), aktualizují přijatelné dávky (Acceptable Intake, AI) nitrosaminů v léčivých přípravcích. Do té doby používaná standardní zkouška mutagenity (Amesova zkouška) byla rozšířena s cílem dále zlepšit citlivost předchozí metody a přizpůsobit ji vlastnostem určitých nitrosaminů a je také popsána ve zmíněných pokynech jako vylepšený Amesův test (Enhanced Ames Test, EAT). Účelem je stanovení přípustného příjmu nitrosaminů, u kterých dosud nebyl definován (17, 18).

Analytické metody

Z analytického hlediska představují nitrosaminy poměrně složitý problém, vyžadují velmi citlivé metody s vysokou specificitou. Analýza se potýká s tím, že se jedná o hodně malé molekuly, může docházet k falešně pozitivním výsledkům v přítomnosti jiných nečistot (dimethylformamid), vzorky API mohou být nestabilní při vyšší teplotě a uvolňovat N-nitrosamin (ranitidin při analýze plynovou chromatografií) (19) a k tomu všemu se jedná o stopovou analýzu v jednotkách ppb (miliardtin) nebo i nižších. Vhodné metody je tedy nutné hledat mezi těmi nejlepšími, co má farmaceutická analýza k dispozici. Evropský lékopis (potažmo i Český lékopis) reaguje na potřebu zkoušení nitrosaminů a v roce 2022 zavedl kapitolu 2-5-42 N-nitrosaminy v léčivých látkách, kde je popsána analýza 7 nitrosaminů v 5 API ze skupiny sartanů. 3 lékopisné metody využívají kapalinovou chromatografii s hmotnostní detekcí s trojitým kvadrupólem nebo plynovou chromatografii opět s hmotnostní detekcí s jednoduchým nebo trojitým kvadrupólem. Častý lékopisný limit pro příbuzné látky bývá 0,1 % (tj. 1 mg nečistoty v 1 g API). Limit pro nitrosaminy u sartanů je 30 ppb (tj. leží více než 33 000× níže, tj. 1 mg nečistoty v 33 kg API). Obdobné statě najdeme i v United States Pharmacopeia.

Amesův test

Roku 1973 Bruce Ames a jeho spolupracovníci na University of California v Berkeley navrhli test pro detekci mutageneze indukované chemikáliemi (20) a dále jako screennig genotoxicity, tedy zda má studovaná látka potenciál indukovat poškození DNA (21). Amesův test je stále jedním z nejčastěji používaných krátkodobých testů pro testování mutagenity chemických sloučenin, a tedy i léčiv.

Závěr

Přítomnost nitrosaminů v léčivech či uvolňování nitrosaminů z léčiv je pro pacienty závažným rizikovým faktorem zejm. z hlediska vzniku nádorových onemocnění. Je nezbytné zajistit, aby výrobci a příslušné orgány usilovali o zavedení co nejpřísnější kontroly přítomnosti nitrosaminů v léčivech a zároveň minimalizovali možnosti jejich výskytu jak během jejich výroby, tak v hotovém léčivém přípravku. Bylo navrženo a zavedeno několik preventivních opatření pro predikci a řízení podezření na kontaminaci nitrosaminy nebo potenciálními mutagenními nečistotami ve farmacii. Kontrola kvality léčiv v průběhu výrobních procesů samotnými výrobci je nezbytná pro sledování a snižování rizik potenciální tvorby nečistot, aby se předcházelo pozdějšímu finančně nákladnému stahování léků z trhu. Na druhé straně je však důležité si uvědomit, že případné stažení léčivého přípravku z trhu je signálem, že „systém funguje“ a že dříve neidentifikované a neobjevené zdroje kontaminace, jako jsou nitrosaminy, jsou nyní detekovány a z klinické praxe včas eliminovány, což pomáhá vylepšovat bezpečnost farmakoterapie. Bezpečnost pacientů je prvořadou prioritou, farmaceutický průmysl a regulační orgány musí zajistit, aby léky byly nejen účinné, ale i bezpečné.

proLékaře.cz | 21.7.2025

LITERATURA

1. Witt ON. On aromatic nitrosamines. J Chem Soc. 1878;33:202-211.
2. Magee PN, Barnes JM. The production of malignant primary hepatic tumours in the rat by feeding dimethylNitrosamine. Br J Cancer. 1956;10(1):114-22.
3. Mirvish SS. Role of N-nitroso compounds (NOC) and N-nitrosation in etiology of gastric, esophageal, nasopharyngeal and bladder cancer and contribution to cancer of known exposures to NOC. Cancer Lett. 1995;93(1):17-48.
4. Kosuri ER, Bhanti M, Jaywant MA, et al. A GC-MS/MS method for trace level quantification of six nitrosamine impurities (NDMA, Ndea, NEIPA, NDIPA, NDPA, and NDBA) in commercially used organic solvents: Dichloromethane, ethyl acetate, toluene, and O-xylene. J Pharm Sci. 2023;112(5):1225-1230.
5. ICH M7 Assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk – Scientific guidelines. [Internet] European Medicines Agency. 2021. [září 2024]. dostupné: https://www.ema.europa.eu/en/ich-m7-assessment-control-dna-reactive-mutagenic-impurities-pharmaceuticals-limit-potential.
6. CDER Nitrosamine Impurity Acceptable Intake Limits. FDA Guidance Documents, 10/01/2024. [září 2024]. Available from https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/cder-nitrosamine-impurity-acceptable-intake-limits.
7. Eisenbrand G, Spiegelhalder B, Kann J, et al. Carcinogenic N-nitrosodimethylamine as a contamination in drugs containing 4-dimethylamino-2,3-dimethyl-1-phenyl-3-pyrazolin-5-one (amidopyrine, aminophenazone). Arzneimittelforsch. 1979;29(6)867-869.
8. Ibáñez L, Vidal X, Ballarín E, Laporte JR. Agranulocytosis associated with dipyrone (metamizol). Eur J Clin Pharmacol. 2005;60:821-829.
9. Tuesuwan B, Vongsutilers V. Nitrosamine contamination in pharmaceuticals: Threat, impact, and control. J Pharm Sci. 2021;110(9):3118-3128.
10. Wang CH, Chen I, Chen CH, Tseng YT. Pharmacoepidemiological research on N-nitrosodimethylamine contaminated ranitidine use and long-term cancer risk: A population-based longitudinal cohort study. Int J Environ Res Public Health. 2022;19:12469-12484.
11. King FJ, Searle AD, Urquhart MW. Ranitidine-Investigations into the Root Cause for the Presence of N-Nitroso-N,N-dimethylamine in Ranitidine Hydrochloride Drug Substances and Associated Drug Products. J Pharm Sci. 2020;24(12):2915-2926.
12. Doležal M, Miletín M, Kučerová M, et al. Farmaceutická chemie léčiv kardiovaskulárního, trávícího a vylučovacího systému. 1. vyd., Praha, Karolinum, 2022, 320 str. [ISBN 9788024651026].
13. Wichitnithad W, Nantaphol S, Noppakhunsomboon K, Rojsitthisak P. An update on the current status and prospects of nitrosation pathways and possible root causes of nitrosamine formation in various pharmaceuticals. Saudi Pharm J. 2023;31(2):295-311.
14. Nasr NEH, Metwaly GM, Ahmed EO, et al. Investigating the root cause of N-nitrosodimethylamine formation in metformin pharmaceutical products. Exp Opin Drug Saf. 2021;20(7):1-8.
15. Helguera AM, Cordeíro MND, Pérez MÁC, et al. Quantitative structure carcinogenicity relationship for detecting structural alerts in nitroso-compounds; Sex: Male; Route of administration: Water Toxicol Appl Pharmacol. 2008;231(2):197-207.
16. Jackson SE, Brown J, Tattan-Birch H, Shahab L. Impact of the disruption in supply of varenicline since 2021 on smoking cessation in England: A population study. Addiction. 2024;119(7):1203-1210.
17. Schlingemann J, Burns MJ, Ponting DJ, et al. The landscape of potential small and drug substance related nitrosamines in pharmaceuticals. J Pharm Sci. 2023;112(5):1287-1304.
18. FDA Guidance for Industry, Aug 2023, Recommended Acceptable Intake Limits for Nitrosamine Drug Substance-Related Impurities (NDSRIs), and published AIs. [Cited september 2024]. Available from https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/cderer-nitrosamine-impurity-acceptable-intake-limits#predicted.
19. Alshehri YM, Alghamdi TS, Aldawsari FS. HS-SPME-GC-MS as an alternative method for NDMA analysis in ranitidine products. J Pharm Biomed Anal. 2020;191:113582.
20. Ames BN, Durston WD, Lee FD. An Improved Bacterial Test System for the Detection and Classification of Mutagens and Carcinogens. Proc Nat Acad Sci. 1973;70(3):782-786.
21. Ames BN, Cann Mc J. Detection of carcinogens as mutagens in the Salmonella/microsome test: assay of 300 chemicals: discussion. Proc Natl Acad Sci. 1976;73(3):950-954.

Rizika pro české lékárny spojená s odchodem Severního Irska ze společného evropského trhu

Informace Národní organizace pro ověřování pravosti léčiv

Po odchodu Velké Británie z EU (tzv. Brexit) došlo z důvodu neexistence pevné hranice mezi Severním Irskem (NI) a Irskou republikou k dohodě, která upravovala podmínky pohybu zboží (i léků). Díky ní platí v NI pravidla daná Směrnicí EU pro ověřování pravosti léčiv (FMD, Falsified Medicines Directive; EU 2016/161). Napětí kvůli rozdílnému regulačnímu stavu NI ve srovnání se zbytkem Velké Británie vedlo k úpravě této dohody platné k 1. lednu 2025. Za schvalování všech léků uváděných na trh v NI tak bude zodpovědný britský Úřad pro regulaci léčiv a zdravotnických prostředků (MHRA).

Dopady na evropský trh

Nepředpokládá se, že odchod NI ze společného trhu (tzv. NIXIT) a odpojení z Evropského systému pro ověřování pravosti léčiv (EMVS) vyvolá v českých lékárnách problémy.

Všechny léky prodávané na území Velké Británie (UK) musí být označeny „UK only“, aby se zabránilo dovozu těchto léčiv do EU. Tzv. „joint packs“, tedy balení pro UK i EU již nebude možné distribuovat na obou trzích s výjimkou těch, která již jsou v oběhu a byla zařazena do distribuce před 1. lednem 2025. Léčiva dovážená z NI do EU stále musí splňovat požadavky FMD. Došlo k úpravě všech národních systémů pro ověřování pravosti léčiv tak, aby zohlednily nadcházející novou situaci (např. vznikem nového alertu atd.).

NIXIT: možná rizika

Padělky nesoucí falešná data z legitimních britských balení by se mohly dostat do dodavatelského řetězce EU. Evropská organizace pro ověřování pravosti léčiv (EMVO) i Národní organizace pro ověřování pravosti léčiv (NOOL) proto doporučují věnovat zvýšenou pozornost při ověřování, vyřazování a výdeji léků s britskými identifikátory. Pokud je takové balení načteno, systém vygeneruje alert „A70 – trh není dostupný“, respektive alert „A1 – produktový kód není znám“ nebo „A2 – šarže nenalezena“ v případě, že v EMVS neexistují kmenová data či nebyla nahrána šarže.

Jak v takových případech postupovat, v současnosti řeší NOOL se Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

NOOL doporučuje hledat aktuální informace na stránkách www.czmvo.cz a www.sukl.cz, které budou postupně zveřejňovány od konce listopadu 2024.

Národní organizace pro ověřování pravosti léčiv