

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, Bhandi M, Jaywant MA, et al. A GC-MS/MS method for trace level quantification of six nitrosamine impurities (NDMA, N-dea, 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. [zřít 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. [zřít 2024]. Available from <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/cder-nitrosamine-impurity-acceptable-intake-limits>.
7. Eisenbrand G, Spiegelhalter 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, Vongsutiters 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. Pharmacoeconomic 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, Miletin M, Kučerová M, et al. Farmaceutická chemie léčiv kardiovaskulárního, trávicího a vylučovacího systému. 1. vyd., Praha, Karolinum, 2022, 320 str. [ISBN 9788024651026].
13. Wichitnithad W, Nantaphol S, Noppakhunsomboon K, Rojsittithak 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, Metwally 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, Cordeiro 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/cder-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**