



STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Informace o SÚKL - Výroční zpráva 1999 - část 3.



Klinické hodnocení léčiv a farmakovigilance

V roce 1999 došlo k výraznému rozšíření náplně činnosti sekce klinického hodnocení a farmakovigilance o oblast posuzování žádostí o prodloužení registrace. Ostatní činnosti navazovaly na činnost sekce v předchozích letech. Sekce byla personálně posílena z důvodu převzetí agendy týkající se prodloužení registrace a zahájení práce v oblasti farmakovigilance, zejména dozoru nad léčivými přípravky a prováděním případných bezpečnostních opatření v návaznosti na rozhodnutí Evropské komise a stanoviska Evropské lékové agentury a ostatních zahraničních kontrolních úřadů. Nadále byly posuzovány žádosti o povolení/ohlášení klinických hodnocení v souladu s platnou legislativou a principy správné klinické praxe. V průběhu celého roku probíhaly práce na tvorbě vyhlášky a novele zákona o léčivech. Ve formě pokynů byl ve Věstníku SÚKL zkompletován překlad směrnice ICH E6 (Good Clinical Practice). Tyto pokyny významně pomáhají při praktickém provádění klinických hodnocení doplnit stávající neúplnou legislativu. Posuzování předkládaných klinických hodnocení probíhá již druhým rokem v souladu se standardním pracovním postupem, ve kterém byly provedeny drobné úpravy tak, aby bylo zajištěno posuzování studií v časovém rámci 60 dnů. Proběhl vnitřní audit na proces posuzování klinických hodnocení, při kterém nebyly zjištěny nedostatky.

V průběhu roku 1999 bylo podáno celkem 267 žádostí o povolení/ohlášení klinického hodnocení, z toho bylo 45 klinických hodnocení podléhajících ohlášení. Zpracovávalo bylo rovněž dalších 52 žádostí předložených již koncem roku 1998. Pouze jedna z žádostí o povolení studie III fáze nebyla financována farmaceutickým průmyslem. Celkový počet podaných žádostí byl stejný jako v roce 1998, ale o 13 studií se snížil podíl povolovaných klinických hodnocení a o stejný počet se zvýšil podíl studií IV fáze. Celkem bylo za rok 1999 vydáno 188 kladných a 3 záporná rozhodnutí k povolení klinického hodnocení; akceptováno bylo 23 ohlášení klinického hodnocení a k 11 ohlášením byl vyjádřen nesouhlas. U 21 žádostí o povolení a 2 ohlášení ustoupili žadatelé v průběhu posuzování ohlášení od původního záměru zahájit studii a řízení bylo proto zastaveno, aniž by bylo uzavřeno závěrečným rozhodnutím. Nejčastějšími příčinami zamítnutí či nesouhlasu bylo nevhodné uspořádání klinického hodnocení z hlediska splnění jeho cíle a nedostatečné zajištění bezpečnosti zařazených subjektů. Celkem 61 žádostí o povolení/ohlášení zůstává v procesu posuzování. Tak jako v minulých letech převažují mezinárodní, multicentrická klinická hodnocení III. fáze prováděná zahraničními zadavateli, jak dokládá tabulka 9 a obrázek 14, nicméně ve významnějším počtu se objevily i studie fáze I. Z hlediska indikací hodnocených přípravků bylo stejně jako v loňském roce nejvíce žádostí z oblasti kardiologie, onkologie a psychiatrie, jak ukazuje obrázek 15. Spektrum indikací se oproti roku 1998 výrazně neodlišovalo. Průměrný čistý čas posouzení žádostí o povolení klinického hodnocení byl 41 dní, což je výrazně pod časovým limitem navrhovaným do novely zákona (60 dní). Ve srovnání s rokem 1998 došlo k dalšímu zkrácení doby posuzování žádostí v SÚKL o 15 dní. Celkový čas vyřizování žádostí byl však v průměru 77 dnů, z čehož je vidět, že významné časové rezervy jsou v reakcích zadavatelů na připomínky SÚKL. U klinických hodnocení podléhajících ohlášení, kde je zákonná lhůta 30 dní, byl průměrný čistý čas zpracování SÚKLe 15 dní, průměrný celkový čas činil 29 dní (viz obr. 16 a 17). Údaje o tom, jak se při povolování klinického hodnocení daří plnit výkonnostní parametry, které si ústav stanovil, jsou pravidelně zveřejňovány ve Věstníku SÚKL. Celoroční údaje jsou znázorněny na obrázku 18. V průběhu roku 1999 byla v návaznosti na nové poznatky o nežádoucích účincích klinická hodnocení jednoho přípravku jeho zadavatelem zastavena, u dalšího přípravku se přistoupilo k rozšíření informací o nežádoucích účincích přípravku pro zkoušející i dobrovolníky.

K posuzování periodických zpráv o bezpečnosti léčivých přípravků přistoupilo v roce 1999 jako výpomoc registrační sekci ústavu i hodnocení žádostí o prodloužení registrace, zejména návrhů textu souhrnu údajů o přípravku, příbalové informace a textu na obalech přípravku a konečné dopracování těchto textů ve spolupráci s žadateli a vydání stanoviska k vhodnosti prodloužení registrace léčivého přípravku pro registrační sekci. Bylo přijato celkem 459 žádostí, konečné stanovisko však bylo vydáno pouze u 152 žádostí, ostatní žádosti jsou v procesu posuzování.

V rámci žádostí o prodloužení registrace bylo přijato 455 periodických zpráv o bezpečnosti přípravku (PSUR) a 155 jich bylo posouzeno. Mimo žádosti o prodloužení bylo přijato 399 periodických zpráv a posouzeno bylo 332. Kvalita předkládaných periodických zpráv se výrazně zlepšila, z důvodu nedostatečné periodické zprávy nebyla žádná žádost o prodloužení zamítnuta. V návaznosti na posuzování PSUR se do databáze SÚKL doplňují i orientační zkrácené údaje o terapeutických indikacích.

Potvrdila se zahraniční zkušenost, že ani legislativní zakotvení povinnosti hlášení nežádoucích účinků lékařem nezvýší samo celkový počet těchto hlášení. V roce 1999 bylo přijato pouze 391 hlášení nežádoucích účinků, což je o 35 hlášení méně než v roce 1998. Počty hlášení nežádoucích účinků z jednotlivých krajů ukazuje obrázek 19, na kterém je vidět, v kterých krajích je zejména potřebné se zaměřit na informovanost zdravotnických pracovníků o nutnosti a způsobu hlášení nežádoucích účinků léčivých přípravků. Hlášení byla vyhodnocována z hlediska úplnosti potřebných informací k vyhodnocení kauzality a u neúplných, nepřesných či nejasných hlášení bylo vyžadováno

doplnění. Byl vypracován a předán Ministerstvu zdravotnictví návrh nového formuláře pro hlášení nežádoucích účinků v souladu s mezinárodně používaným formulářem CIOMS, což do budoucna pomůže zajistit dostatečné informace o hlášeném případě. Byl připraven návrh projektu "Národní plán farmakovigilance" v návaznosti na aktivity Evropské lékové agentury v projektu PERF, který by měl zajistit jednotný přístup ve farmakovigilanci a spolupráci všech zemí přidružujících se k EU. V návaznosti na stanoviska Výboru pro hromadně vyráběné léčivé přípravky (CPMP) při Evropské lékové agentuře byla provedena ve spolupráci s držiteli rozhodnutí o registraci u 6 léčivých přípravků opatření z hlediska bezpečnosti. U 4 přípravků bylo pozastaveno jejich používání.

Další činností sekce bylo posuzování volnoprodejnosti léčivých přípravků. Bylo přijato 58 žádostí o výdej bez lékařského předpisu, vyřízeno bylo 44, z nichž u 2 léčivých přípravků nebyl jejich volný prodej doporučen z důvodu neúměrného zdravotního rizika pro pacienty. V procesu posuzování zůstává 14 žádostí. Od poloviny roku začal být sledován problém zneužívání volně prodejných léčivých přípravků obsahujících pseudoefedrin k nelegální výrobě drog.

V průběhu roku 1999 začala sekce posuzovat tzv. hraniční přípravky a vydávat stanoviska k tomu, zda výrobek je léčivým přípravkem podléhajícím registraci či ne. V tomto směru probíhá úzká spolupráce především se Státním zdravotním ústavem. Byl vypracován návrh standardního postupu pro posuzování těchto žádostí. Celkem bylo přijato 51 žádostí, které se vztahovaly k 226 hraničním přípravkům, z nichž 136 bylo vyhodnoceno jako léčivý přípravek, 62 jako kosmetika či potravní doplněk, 28 nebylo možné posoudit z důvodu neúplných podkladů a byly vyžádány doplňující údaje.

Sekce dále vydávala stanoviska k žádostem o udělení výjimky z registrace z hlediska klinické potřeby léčivého přípravku, byl vypracován návrh standardního postupu pro posuzování výjimek a upřesněny požadavky pro jejich posouzení. Koncem roku se sekce začala podílet na hodnocení zaměnitelnosti názvů léčivých přípravků při žádostech o registraci.

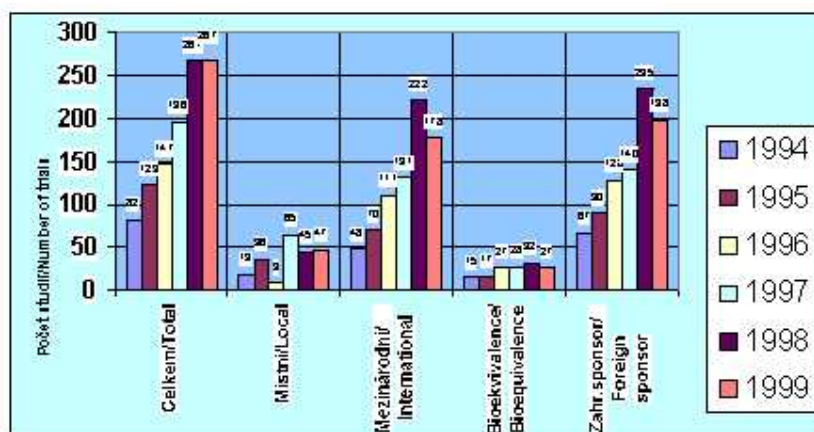
Tabulka 9. Počty posouzených žádostí o povolení/ohlášení v roce 1999 -rozděleno podle typů studií
Table 9. Numbers of assessed applications for approval/notifications in the year 1999 - by type of study

	Počet kladně posouzených žádostí/ohlášení <i>Number of applications /notifications assessed positively</i>	Počet zamítnutých žádostí/nesouhlasů <i>Number of rejected applications/notifications</i>
Fáze I <i>Phase I</i>	6	0
Fáze II <i>Phase II</i>	33	2
Fáze III <i>Phase III</i>	122*	1
Fáze IV <i>Phase IV</i>	23	11
Bioekvivalence <i>Bioequivalence</i>	27	0
Celkem Total	211	14
V procesu Pending	61	

*Jedna studie nesponzorována farmaceutickým průmyslem/*One study not sponsored by pharmaceutical industry*

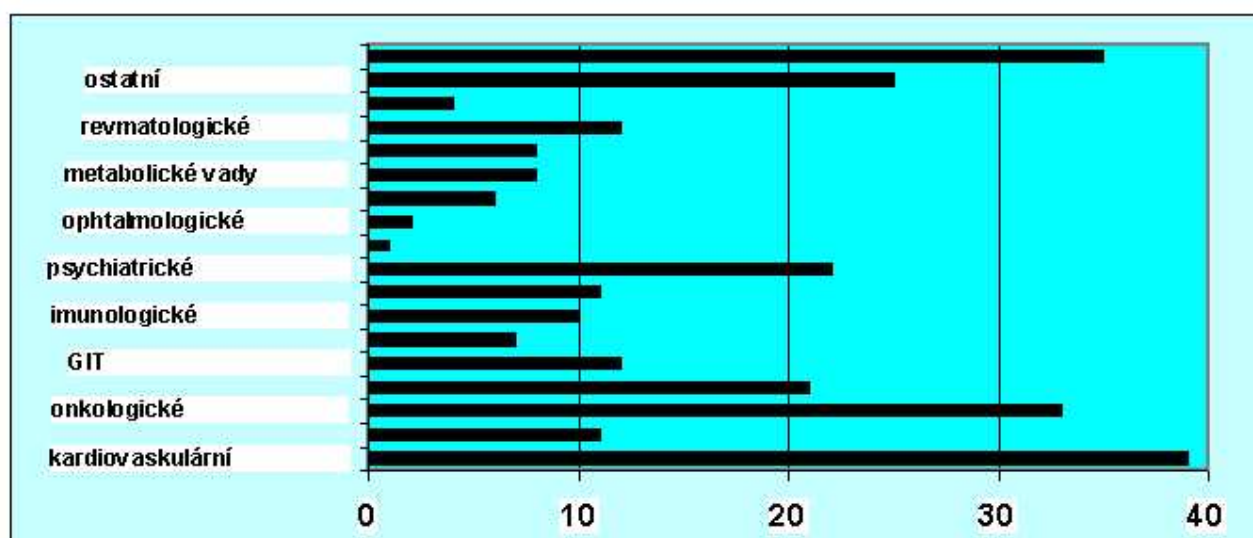
Obr. 14. Žádosti o povolení/ohlášení v letech 1994-1999

Fig. 14. Applications for approval/notifications in years 1994-1999



Obr. 15. Indikační skupiny klinických hodnocení předložených SÚKL v roce 1999

Fig. 15. Therapeutic areas of clinical trials announced to SÚKL in 1999



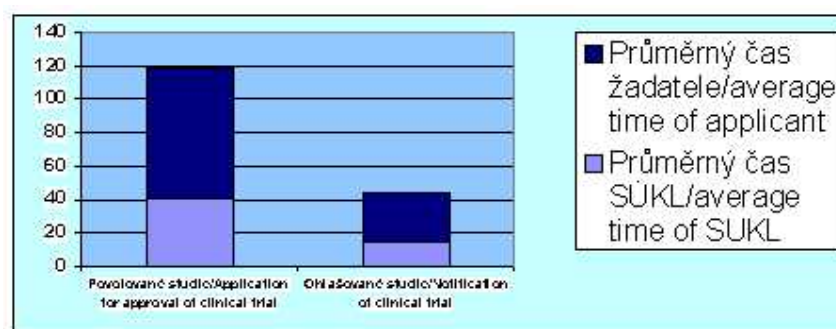
Obr. 16. Trvání posouzení žádosti o povolení klinického hodnocení v letech 1996-1999 ve dnech (*v letech 1996-97 uváděn celkový čas pro zpracování žádosti, v letech 1998-1999 uváděn čistý čas SÚKL)

Fig. 16. Times in days needed for assessment of applications for approval/notifications of clinical trial in 1996-1999 (*in 1996-1997 total processing time of applications, in 1998-1999 SÚKL's net time)



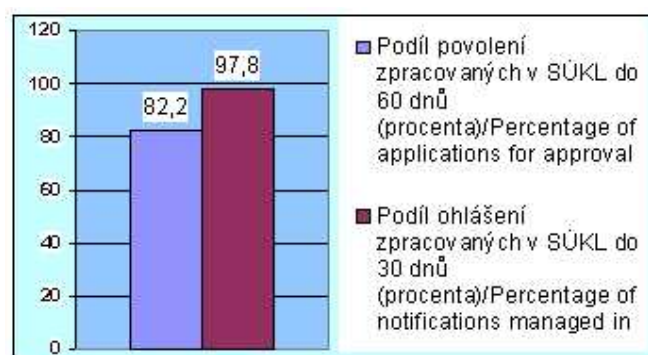
Obr. 17. Podíl času SÚKL a času žadatelů na celkovém trvání zpracování žádosti o povolení/ohlášení klinického hodnocení

Fig. 17. Proportion of SÚKL's and applicants' time throughout the processing of applications for approval/notifications of clinical trial



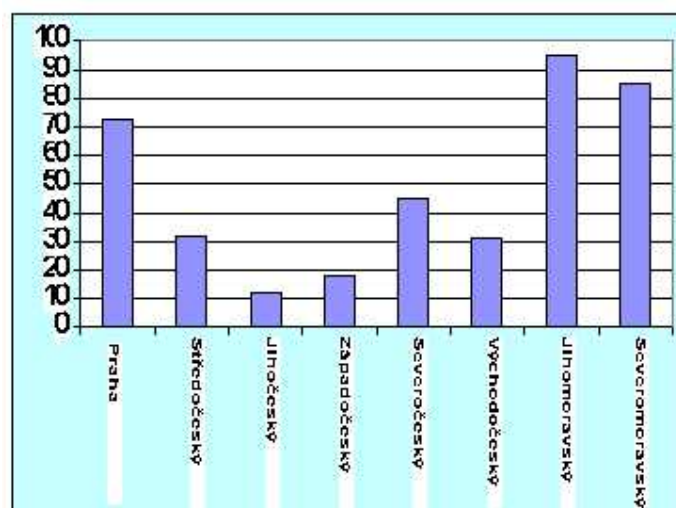
Obr. 18. Podíl žádostí o povolení klinického hodnocení, které byly zpracovány ve lhůtě 60 dnů či ohlášení zpracovaných ve lhůtě 30 dnů

Fig. 18. Proportion of applications for clinical trial processed within 60 days or notifications processed within 30 days



Obr. 19. Počty hlášení nežádoucích účinků podle krajů v ČR

Fig. 19. Numbers of adverse drug reaction reports by regions



Zdravotnické prostředky

Sekce zdravotnických prostředků se v roce 1999 orientovala zejména na schvalování zdravotnických prostředků (ZP) pro poskytování zdravotní péče, na povolování činnosti výrobců, distributorů a dovozců, na kontrolní činnost a na řešení nežádoucích příhod prostředků. K těmto činnostem byl ústav pověřen Ministerstvem zdravotnictví na základě § 62 a § 63 zákona č. 20/1966 Sb., o péči o zdraví lidu, ve znění pozdějších předpisů. Schvalovací postupy byly modifikovány tak, aby odpovídaly požadavkům na průkaz splnění základních požadavků zdravotnických

prostředků diferencovaný podle tříd rizika zdravotnických prostředků, analogicky směrnici 93/42/EHS a 90/385/EHS. Pro schvalování *in vitro* diagnostických zdravotnických prostředků byl zaveden postup předjímající ustanovení směrnice 98/79/EHS.

Celkový počet přijatých žádostí o povolení k použití při poskytování zdravotní péče v roce 1999 se zvýšil o 705 žádostí oproti roku 1998 a dosáhl čísla 3.155 (obr. 20). K nárůstu došlo v oblasti neaktivních ZP a *in-vitro* diagnostických ZP. Žádostí o povolení výroby, dovozu nebo distribuce ZP bylo přijato celkem 368.

Celkový počet vydaných rozhodnutí v roce 1999 se zvýšil o 26 % v porovnání s předcházejícím rokem. (obr. 21). Celkový počet vydaných rozhodnutí v období let 1996 až 1999 se v průměru navyšoval meziročně o 25 %. Podstatný nárůst vzhledem k roku 1998 byl zaznamenán v oblasti neaktivních ZP, a to o 42 %, a v případě *in-vitro* diagnostických zdravotnických prostředků (o 75 %). V oblasti aktivních ZP byl zaznamenán jak pokles přijatých žádostí (o 30 %), tak úměrný pokles vydaných rozhodnutí oproti roku 1998 (o 33 %). Důvodem bylo uskutečnění akce tzv. "dodatečného schvalování přístrojové zdravotnické techniky", která v roce 1998 probíhala na základě podnětu Lékařské a Stomatologické komory. V rámci povolování výroby, dovozu a distribuce bylo vydáno celkem 305 rozhodnutí. Důležitým aspektem práce sekce byla snaha zpracovat žádosti v přijatelném časovém termínu. Příznivých výsledků bylo dosaženo u žádostí vztahujících se k ZP s nízkým stupněm rizika pro uživatele. Díky lépe vymezeným požadavkům, rostoucí zkušenosti žadatelů a přesněji vymezeným pracovním postupům se zvýšila průchodnost schvalovacích postupů. Dosažení správného termínu 30 dnů se nicméně ukázalo jako nereálné při zachování potřebného standardu prověření bezpečnosti u komplikovaných zdravotnických prostředků s vyšším stupněm rizika pro uživatele.

U celkového počtu žádostí rozpracovaných k 31.12. 1999 (obr. 22) byl proti roku 1998 zaznamenán nárůst. Tento nárůst byl způsoben především navýšením počtu žádostí v roce 1999, kdy se žadatelé v očekávání legislativních změn snažili volit raději osvědčené postupy, které byly zajišťovány zdarma. U povolení výroby, dovozu a distribuce bylo k 31.12.1999 rozpracováno 87 žádostí.

Jednou z činností sekce zdravotnických prostředků je také provádění kontrolní činnosti v oblasti zdravotnických prostředků. Tato kontrolní činnost byla v roce 1999 prováděna v širokém rozsahu s různým zaměřením. Jednalo se zejména o kontrolu

- správné výrobní praxe u výrobců zdravotnických prostředků,
- systému jakosti (ve smyslu norem ISO 900+/EN 46 00+) u výrobců aktivních zdravotnických prostředků jak tuzemských (celkem 15 prověrek), tak zahraničních (celkem 4 prověrky),
- plnění základních požadavků u výrobců zdravotnických prostředků třídy I nesterilní/bez měřicí funkce (celkem 8),
- zařízení transfuzní služby (2 kontroly) sledující používání povolených zdravotnických prostředků v těchto zdravotnických zařízeních,
- lékáren a oddělení zásobujících nemocnice zdravotnickými prostředky se zaměřením na přítomnost schválených/neschválených zdravotnických prostředků a jejich kontrolu, zejména s ohledem na užité vlastnosti (celkem 80 inspekci těchto zařízení zaměřených na 10 vytipovaných druhů zdravotnických prostředků).

Další oblastí činností sekce zdravotnických prostředků je šetření nežádoucích příhod. V rámci zajištění bezpečnosti výrobků pro uživatele bylo sekcí zdravotnických prostředků prošetřeno a řešeno 139 hlášení nežádoucích příhod předaných ústavu v roce 1999 a dalších 11 hlášení převzatých z roku 1998. K 31.12.1999 bylo 134 těchto případů uzavřeno a řešení 16 případů přešlo do roku 2000 (obr. 23). Počet hlášených případů narůstá a zvyšuje se i počet uzavřených případů v této oblasti.

Pracovníci sekce ZP se rovněž podíleli aktivně na zavádění systému jakosti ústavu, ať již prostřednictvím svého zástupce v koordinační skupině ústavu, prováděním interních auditů nebo vypracováváním standardních postupů pro činnosti v sekci ZP i s celou ústavní platností. Pracovníci sekce jsou členy celé řady národních a nadnárodních společností, organizací a pracovních skupin (Česká společnost pro jakost, Česká stomatologická komora, Komise pro zdravotnickou techniku, ČSNI, Česká společnost pro zdravotnickou techniku, Česká společnost chemická, Technická normalizační komise č. 81 - Zdravotnická technika, Česká lékařská komora, Medical Experts Group, Global Harmonization Task Force - SG-2). Pracovníci sekce ZP v roce 1999 oponovali 53 překladů evropských norem (EN) a podíleli se také prostřednictvím ČSNI na činnosti šesti evropských normalizačních komisí (TC-062, TC-194, TC-206, TC-210, TC-215, TC-316) v oblasti ZP. Vybraní experti sekce jsou externími posuzovateli a tvůrci nových metodik posuzování pro akreditaci orgánů provádějících certifikaci systému jakosti dle norem ISO EN 900+/EN 4600+ při Českém institutu pro akreditaci.

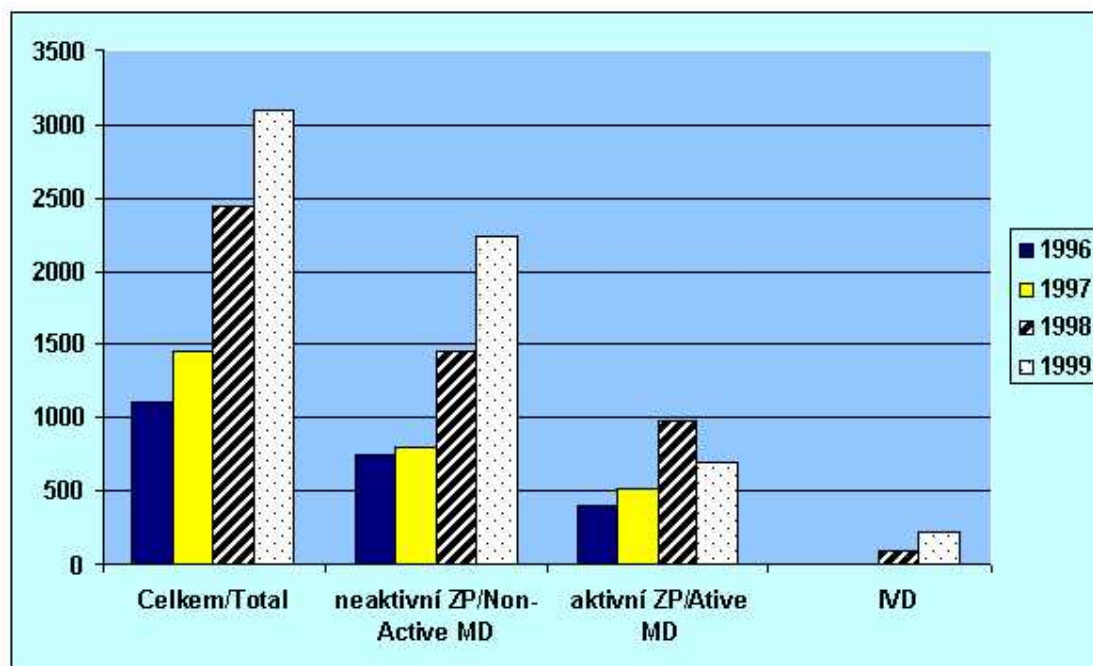
S výjimkou agendy nežádoucích příhod bylo pověření ústavu k výše uvedeným činnostem ústavu v posledních dnech roku 1999 zrušeno a odpovědnost za výkon příslušných činností přešla zpět na Ministerstvo zdravotnictví.

Tím byly zahájeny přípravy na změnu činnosti ústavu v oblasti zdravotnických prostředků, která nastane po přijetí a nabytí platnosti nové legislativy. Předpokládá se, že činnosti odpovídající pojetí "kompetentní autority", tak jak jsou

vymezeny předpisy Evropské unie, budou rozděleny mezi Ministerstvo zdravotnictví, Ústav zdravotnických informací a statistiky, Úřad pro normalizaci, metrologii a zkušebnictví a Státní ústav pro kontrolu léčiv. Činnost SÚKL bude pravděpodobně směřována na vykonávání kontrolní činnosti v oblasti zdravotnických prostředků a na řešení nežádoucích příhod. K těmto krokům dochází přesto, že zkušenost států Evropské unie jednoznačně ukazuje, že výhodnějším regulačním modelem je soustředění státem garantovaných činností do jediné instituce, která dokáže syntetizovat poznatky z jednotlivých činností a těžit ze souvislostí mezi nimi, má dostatečnou erudici v posuzování poměru rizika a bezpečnosti a systémů jakosti a případně může využít zkušenosti s posuzováním jiných rizikových výrobků, například léčiv. Na plnění těchto úloh se pracovníci ústavu soustavně připravovali.

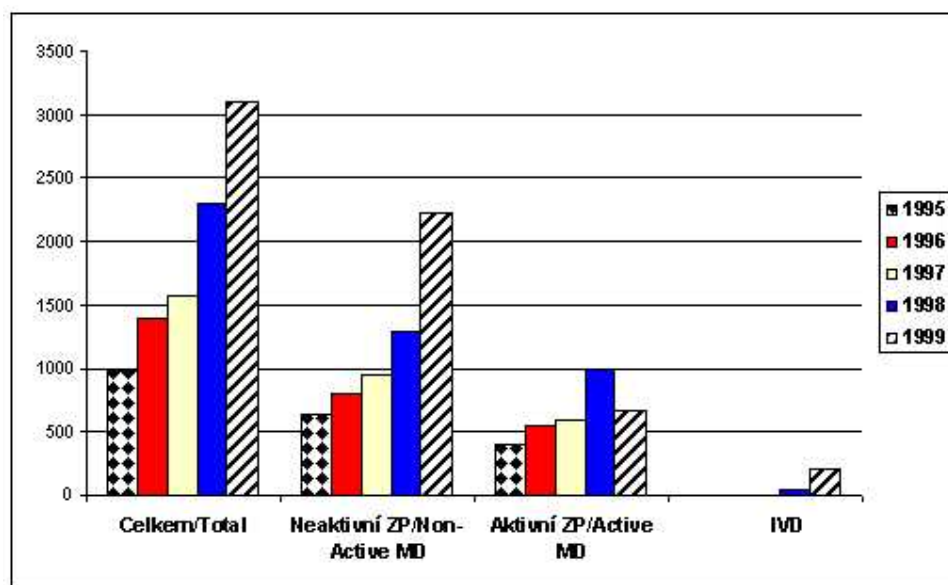
Obr. 20. Počet žádostí přijatých k 31.12. v letech 1996–1999

Fig. 20. Numbers of applications submitted before Dec. 31 each year during 1996-1999



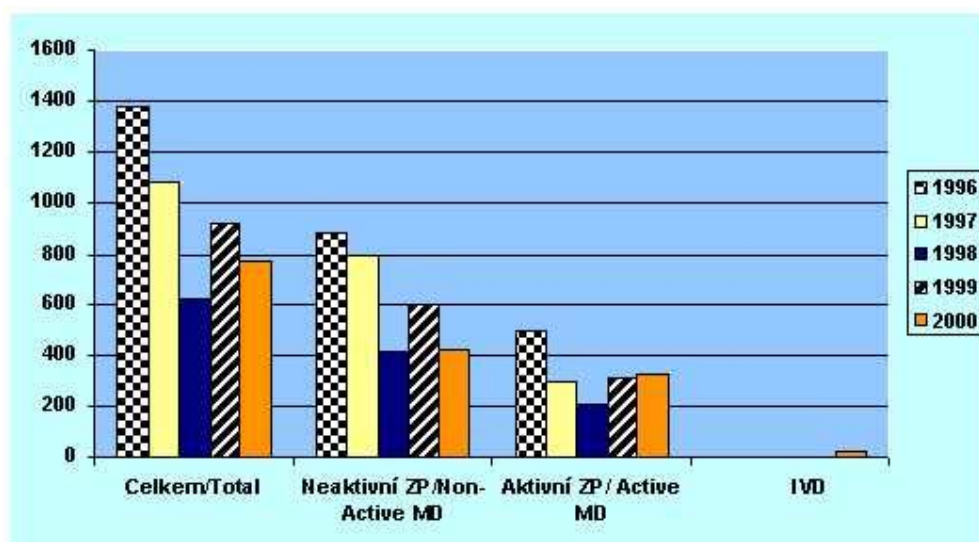
Obr. 21. Počet vydaných rozhodnutí k 31.12. v letech 1995-1999

Fig. 21. Numbers of decisions issued before Dec. 31 each year during 1995-1999



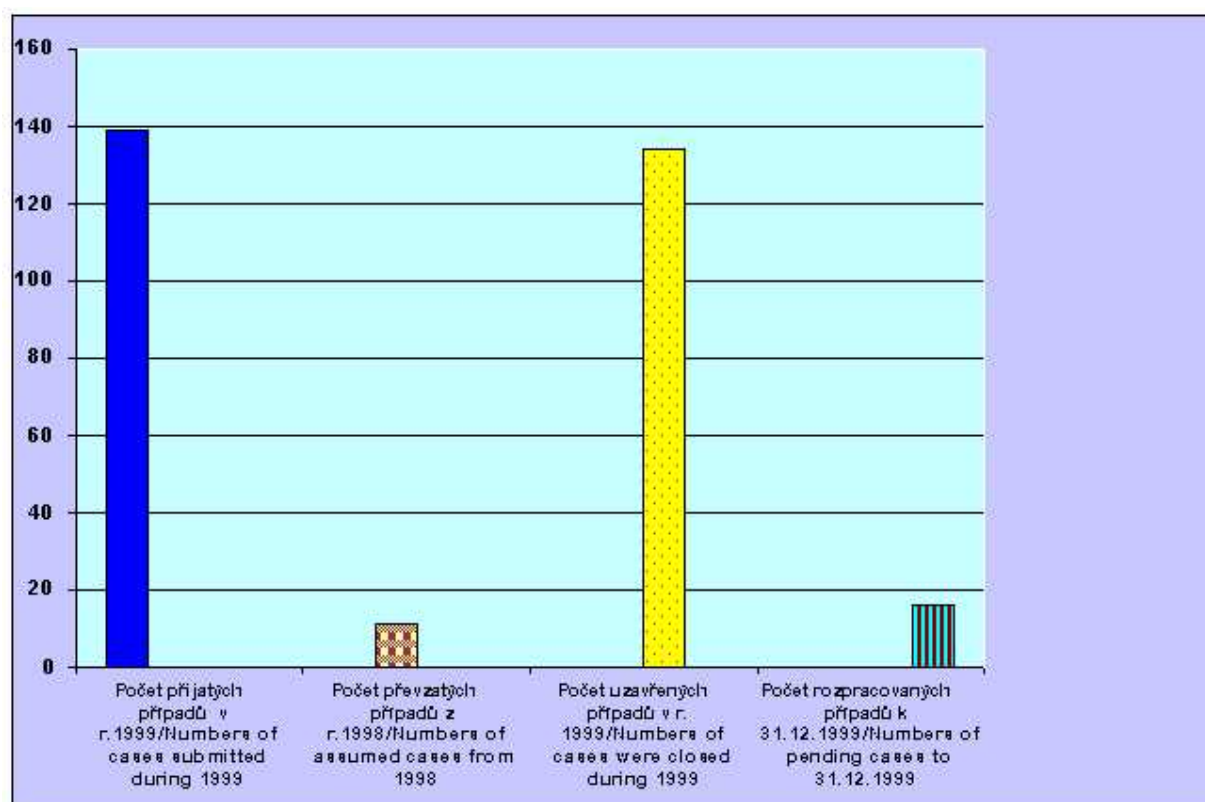
Obr. 22. Počty rozpracovaných žádostí k 1.1. 1995-2000

Fig. 22. Numbers of pending applications in the beginning of each year during 1995-2000



Obr. 23. Hlášení nežádoucích příhod za rok 1999

Fig. 23. Reporting of adverse incidents in the year 1999



Laboratorní kontrola

V roce 1999 provedla oddělení sekce laboratorní kontroly rozborů vzorků a hodnocení dokumentací podle níže uvedených tabulek.

Tabulka 10. Podíl jednotlivých oddělení sekce

Table 10. Share of the individual departments of the branch in its activities

Oddělení Department	Rozborů vzorků Sample analysis	Hodnocení dokumentace Assessment of documentation

	vlastní complete	dílčí partial	vlastní complete	dílčí partial
201 anal. chemie I	0	512	0	210
207 mikrobiologie	107	860	0	118
208 biologické kontroly	345	66	48	62
242 radiofarmaka	77	0	81	7
244 anal. chemie II	469	137	0	25

Tabulka 11. Celková činnost (bez dílčích vyšetření)
Table 11. Total activity (without partial assessments)

Rok Year	Rozbory vzorků Sample analyses	Farmaceutické posudky Pharmaceutical assessments	Hodnocení dokumentace / % Assessments of documentation / %	
	%	%	registrační registration	jiné other
1995	80,0	1,0	17,6	1,7
1996	88,1	0,6	9,2	2,7
1997	84,2	0,9	11,7	3,3
1998	84,0	1,2	10,9	3,9
1999	88,6	0	10,9	0,5

Tabulka 12. Rozbory vzorků
Table 12. Sample analyses

Rok Year	Kontrola léčivých přípravků Quality control of medicinal products %	Kontrola léčivých a pomocných látek Quality control of pharm. substances and excipients %	Reklamáce Complaints %	Vzorky k registraci Samples submitted with registration applications %	Jiné vyžádané rozbory Other requested analyses %
1995	50,3	11,8	5,4	16,7	15,8
1996	44,0	29,6	2,9	5,6	17,9
1997	40,1	26,2	3,2	5,0	25,6
1998	24,9	34,8	4,8	4,8	30,7
1999	26,2	22,3	6,6	4,1	40,8

Tabulka 13. Počty hodnocených vzorků a zastoupení jednotlivých typů rozborů podle jejich účelu
Table 13. Numbers of samples evaluated and percent representation of the various types of samples according to intended use

--	--	--	--	--	--

	1998		1999	
	Počet hodnocených vzorků <i>Number of samples evaluated</i>	Počet dílčích stanovení <i>Number of partial analyses made</i>	Počet hodnocených vzorků <i>Number of samples evaluated</i>	Počet dílčích stanovení <i>Number of partial analyses made</i>
Kontrola léčivých přípravků <i>Quality control of medicinal products</i>	299 (24,9 %)	210 (12,0 %)	261 (26,2 %)	208 (13,2 %)
Kontrola léčivých a pomocných látek <i>Quality control of pharm. substances and excipients</i>	418 (34,8 %)	870 (49,9 %)	223 (22,3 %)	714 (45,4 %)
Reklamac <i>Complaints</i>	57 (4,8 %)	13 (0,7 %)	66 (6,6 %)	51 (3,2 %)
Vzorky k registraci <i>Samples submitted with registration applications</i>	57 (4,8 %)	19 (1,1 %)	41 (4,1 %)	13 (0,8 %)
Jiné vyžádané rozbor <i>Other requested analyses</i>	369 (30,7 %)	633 (36,3 %)	407 (40,8 %)	589 (37,4 %)
Celkem <i>Total</i>	1.200 (100 %)	1.745 (100 %)	998 (100 %)	1.575 (100 %)

Tabulka 14. Počty vyhovujících a nevyhovujících vzorků
Table 14. Numbers of compliant and non-compliant samples

Povaha vzorku <i>Type of sample</i>	Vyhovuje <i>Complies</i>	Nevyhovuje <i>Does not comply</i>	Celkem <i>Total</i>
Vzorky z terénu <i>Field samples</i>	891	66	957
Vzorky k registraci <i>Samples submitted with registration applications</i>	41	0	41
Celkem <i>Total</i>	932	66	998

Z výše uvedených tabulek vyplývá, že sekci laboratorní kontroly bylo provedeno 998 kompletních rozborů vzorků, celkem včetně dílčích vyšetření 2.573. Tato čísla prakticky odpovídají předpokladu pro tento rok, nižší počet rozborů oproti roku 1998 byl způsoben vyšší náročností prováděných rozborů, výpomocí pracovníků sekce v I. pololetí 1999 sekci registrační, dlouhodobým onemocněním několika pracovníků i sníženým počtem pracovníků v biologických odděleních. Tomu odpovídá i podíl jednotlivých oddělení na činnosti celé sekce (tabulka 10). Práce na projektech sekce byla vzhledem k výše uvedeným důvodům zpomalena a byl proveden poněkud nižší počet rozborů hromadně vyráběných léčivých přípravků než v jiných letech. V loňském roce se zastavil nárůst rozborů léčivých a pomocných látek určených pro přípravu v lékárnách v rámci jejich atestace. Pokračoval trend zvyšování náročnosti zkoušek, zejména podílu instrumentálních metod (HPLC, GC, IR, AAS) a tím i počet dílčích rozborů. Stále docházelo k nárůstu jiných rozborů, kde v loňském roce významně pokračovala spolupráce v rámci mezinárodní sítě OMCL, připravovaly se referenční látky použité v národních lékopisných člancích a pracovní standardy, prováděly se rozbor vyžádané z terénu (např. velikost částic, stanovení zbytkových rozpouštědel, stanovení zbytkového ethylenoxidu, bakteriální endotoxiny, mikrobiologická jakost čištěné vody pro lékárny, kontrola sterilizátorů pro Policii ČR, sterility krevních přípravků pro zařízení transfúzní služby) a významně vzrostl i podíl dílčích zkoušek pro OKL. Ostatní hodnocené kategorie přibližně odpovídají předcházejícímu roku. V tabulce 13 již nejsou samostatně uváděny rozbor vzorků k farmaceutickým posudkům v rámci povolování klinického hodnocení, protože v posledních dvou letech nebyl prováděn ani jeden takový rozbor. Laboratorní kontrola v rámci registrace léčiv byla prováděna pouze výjimečně (ověřování nových metod a postupů, nejasností v textu apod.), zvýšená pozornost v rámci laboratorní kontroly byla věnována dováženým i tuzemským přípravkům se zvýšeným rizikem (krevní deriváty, imunopřípravky), dále pak byly prováděny rozbor léčiv reklamovaných z terénu, příp. v rámci hlášení nežádoucích účinků, rozbor

vyžádané inspektory SÚKL a léčiv namátkově odebraných v terénu, zejména u distributorů podle předem vypracovaných projektů.

Počet vzorků hodnocených jako nevyhovující činil 6,6 % (v roce 1998 6,8 %, v roce 1997 6,5 %, v roce 1996 3,8 %), což odpovídá průměrné hodnotě uváděné i ostatními OMCL. Závady léčiv a pomocných látek zjištěné sekci laboratorní kontroly jsou uvedeny v tabulce 15, nejčastější zjištěné závady byly ve zkouškách na čistotu léčivých (pomocných) látek. V návaznosti na šetření inspekční sekce byl v loňském roce poprvé prováděn i rozbor padělků s průkazem totožnosti jeho obsahu.

Tabulka 15. Závady hromadně vyráběných léčivých přípravků a léčivých a pomocných látek pro přípravu v lékárnách zjištěné sekci laboratorní kontroly

Table 15. Defects of proprietary medicinal products, active ingredients and excipients for preparation in pharmacies found by the Laboratory Control Branch

závady DEFECTS	1999
Chybějící účinná látka <i>Missing active substance</i>	1
Obsah účinné látky pod limit <i>Content of active substance under limit</i>	5
Obsah účinné látky nad limit <i>Content of active substance over limit</i>	
Rozpadavost, otěr <i>Disintegration, friability</i>	3
Disoluce <i>Dissolution</i>	
Fyzikální konstanty (index lomu, hustota ad.) <i>Physical constants (refractive index, density etc.)</i>	1
Velikost částic <i>Particle size</i>	18
Anionty, kationty <i>Anions, cations</i>	6
Rozkladné produkty, příbuzné látky <i>Decomposition, related substances</i>	14
pH, kysele nebo zásaditě reagující látky <i>pH, acidity and alkalinity</i>	2
Vzhled, barva, chuť, pach <i>Appearance, colour, taste, odour</i>	1
Podvrh, ilegální výrobek <i>Counterfeit, illegal product</i>	1
Závady ve značení (obaly, PI) <i>Declaration (labelling, leaflet)</i>	1
Mikrobiologická čistota <i>Microbiological purity</i>	8
Sterilita <i>Sterility</i>	1
Pyrogenita <i>Pyrogens</i>	
Nedostatky metod v registračních dokladech <i>Faulty analytical procedure as presented in dossier</i>	
Jiné závady <i>Other defects</i>	4
Celkem Total	66

Podle předem vypracovaných projektů probíhala kontrola léčiv odebíraných z terénu. V roce 1999 byly rozpracovány následující projekty, které budou dokončeny v roce 2000, a jejich závěry budou opět uveřejněny ve Věstníku SÚKL.

- Kontrola obsahu a příbuzných látek metodou HPLC v suspenzích a sirupech obsahujících penicilinová antibiotika – studie jakosti a stability po naředění přípravků s velkou spotřebou, indikovaných hlavně pro dětskou populaci.
- Tetracyklinové přípravky - studie jakosti přípravků a ověření metody pro účely registračního řízení.
- Nově registrované přípravky v letech 1996-1997 - prověření postupů a jakosti přípravků nově zavedených do oběhu.
- Enzymatické přípravky - ověření metod, stanovení účinnosti enzymů v enzymatických přípravcích, srovnání jednotek (pepsin, chymotrypsin).

V roce 1999 uspořádala sekce opět 2 kruhové testy pro regionální laboratoře ústavu a pro laboratoře certifikované inspektory ústavu. Vzhledem k vybavení některých laboratoří a povaze jimi prováděných rozborů je nutno pro tyto testy vybírat odpovídající metody. Proto byl jeden test zaměřen na stanovení teploty tání 3 vybraných léčivých látek s rozdílnou teplotou tání a druhý na určení maxima absorbance a stanovení specifické absorbance 2 léčivých látek postupem podle ČL 97. Prvního testu se zúčastnilo 15 laboratoří, které v závěru roku obdržely vyhodnocení, druhý test byl proveden až v závěru roku a výsledky budou teprve dodány.

Sekce laboratorní kontroly v roce 1999 spolupracovala na následujících kolaborativních mezinárodních studiích v rámci sítě OMCL řízené EDQM Štrasburk:

- Proficiency Testing Study PTS 019 Hepatitis C Virus Testing Plasma Pools – stanovení virové kontaminace, studie byla provedena ve spolupráci s Národní referenční laboratoří pro virové hepatitidy Státního zdravotního ústavu, která pro nás tyto testy provádí.
- Proficiency Testing Study PTS 021 Ultraviolet Spectrophotometry – stanovení obsahu 3 léčiv pomocí specifické absorbance.
- Market Surveillance Study MSS 008 Tamoxifen Citrate Tablets – srovnávací studie neznámých vzorků a vzorků odebraných v terénu, kompletní rozbor podle jednotné metodiky.
- Market Surveillance Study MSS 009 Salbutamol/Salbutamol Sulphate Metered-Dose Preparations for Inhalation – ověření nové metody a zařízení na stanovení stejnoměrnosti podané dávky podle Ph.Eur.
- International Collaborative Study – Calibration of Replacement International Standard and European Biological Reference Preparation for Diphtheria Toxoid Adsorbed – ověření nového difterického anatoxinu metodami in vivo a in vitro.

Posuzování registrační dokumentace komplexně zůstalo v sekci pouze pro oblast radiofarmak. Celkově však pokračuje pokles dílčích posuzování registračních dokumentací, zejména v oblasti mikrobiologie. Pracovníci sekce laboratorní kontroly se podíleli na inspekční činnosti ústavu jako členové skupin vedených inspektory SVP, zejména na inspekcích výrobních závodů zaměřených na oblast radiofarmak a imunopřípravků a mikrobiologických laboratoří.

[zpět na obsah](#)

(c) 1999 Státní ústav pro kontrolu léčiv
výroba: EuroNet.CZ, spol. s r.o.
optimalizováno pro rozlišení: 800x600