

Strokovni prispevek/Professional article

KONTROLA KAKOVOSTI KRVNIH IZDELKOV V REPUBLIKI SLOVENIJI

QUALITY CONTROL OF HUMAN BLOOD PRODUCTS IN REPUBLIC OF SLOVENIA

Martina Cvelbar, Jasna Kočevar-Nared

Zavod za farmacijo in za preizkušanje zdravil, Ptujška ulica 21, 1000 Ljubljana

Prispelo 2004-02-13, sprejeto 2004-03-08; ZDRAV VESTN 2004; 73: Suppl. I: 143-6

Ključne besede: zdravila; krvni izdelki; posebna kontrola kakovosti; sprostitveni certifikat

Izvleček – Izhodišča. Zavod za farmacijo in za preizkušanje zdravil – Ljubljana je pristojen za analizno preizkušanje zdravil. Namen preizkušanja je preverjanje njihove kakovosti in varnosti na trgu Republike Slovenije. Krvni izdelki so zaradi možnosti prenosa nekaterih virusov lahko potencialno nevarni za prejemnika. Naša zakonodaja s področja zdravil jih zato uvršča v rizično skupino zdravil. Zanje je predpisan strožji nadzor glede njihove kakovosti pred sprostitvijo v promet, t. i. posebna kontrola kakovosti. To je skupina izdelkov, ki se tudi v evropskem prostoru obravnava posebej skrbno. Obravnavajo jo po postopku enotne kontrole in sproščanja krvnih izdelkov na trg (Official Control Authority Batch Release – postopek OCABR).

Zaključki. V članku so predstavljeni rezultati štiriletnega izvajanja posebne kontrole kakovosti humanih krvnih izdelkov, ki so v prometu na slovenskem trgu. Najpogostejši vzrok za odstop od kakovosti je bila nepopolna, zakonsko določena, spremljajoča dokumentacija za vsako serijo zdravila, ki je šla v promet. Druge ugotovljene pomanjkljivosti in neskladnosti smo razvrstili v štiri večje skupine: neskladnosti z zahtevami zakonodaje glede označevanja zdravila, neskladnosti z veljavno dokumentacijo, pravilnost strokovnega izrazoslovja in ostale ugotovljene pomanjkljivosti in neskladnosti.

Uvod

Farmaceutska dejavnost verjetno sodi med najbolj zakonsko urejene dejavnosti. Zakonodaja nalaga stroge zahteve tako za samo opravljanje proizvodnje in prometa z zdravili kot tudi stroge zahteve glede učinkovitosti, kakovosti in varnosti zdravila samega. Nadzor nad zdravilom se pojavlja v vseh korakih njegovega razvoja in se nadaljuje, vse dokler se zdravilo pojavlja na trgu. Zavedajoč se pomena kakovosti in varnosti zdravila za javno zdravje so zahteve še posebej stroge pri t. i. rizični skupini zdravil, med katere sodijo imunološka zdravila, krvni izdelki in radiofarmaceutski izdelki (1).

Krvni izdelki so zdravila, izdelana s farmacevtskimi in kemičnimi postopki iz človeške plazme. Mednje sodijo albumini, faktorji koagulacije krvi in imunoglobulini (2). Krvni izdelki veljajo za zdravila, katerih uporaba predstavlja zelo veliko potenci-

Key words: medicines; blood products; special quality control; release certificate

Abstract – Background. Institute of Pharmacy and Drug Research is a competent authority for post-licensing analytical control of medicines on their quality and safety on Slovenian market. Human blood products as a possible way for transmitting some viruses, represent potential danger for the donor patient. Slovenian act on medicines classifies these products as risky medicines and put more strict post-licensing quality control prior to release of each batch on the market, so called a special quality control. Equally, human blood products in EU market are subjects to a more unitary post-licensing quality control and release procedure named the Official Control Authority Batch Release (OCABR procedure).

Conclusions. In present article four years experiences on special quality control of human blood products on Slovenian market are presented. The most frequent reason for negative results after special control of human blood products is uncomplete documentation for every batch of the human blood products prior to its placement to the market. Other deficiencies are classified into four major groups: disaccordances with the demands of Slovenian subsidiary act, disaccordances with marketing authorisation dossier, disaccordances with the nomenclature and group of others deficiencies and disaccordances.

alno nevarnost za zdravje uporabnikov. Ne smemo pozabiti, da so prejemniki omenjenih zdravil navadno ljudje s hudimi poškodbami oziroma boleznimi in zato odstop od zahtevane kakovosti zdravila lahko privede do smrtnega izida. Pri tej skupini zdravil je možnost okužbe s povzročitelji različnih bolezni zelo velika (npr. aids). To so pglavitni vzroki, da je potrebno za izdelavo in sprostitvev krvnih izdelkih v promet izpolniti izredno stroga merila glede kakovosti kot tudi zagotoviti njihovo sledljivost od krvodajalca do končnega uporabnika (3, 4).

Kontrola kakovosti krvnih izdelkov v evropskem prostoru

Zahteve za kakovost krvnih izdelkov v Evropski skupnosti (EU) postavlja Evropska farmakopeja, ki je temeljni zakonik kako-

vosti na področju preizkušanja zdravil. Za razliko od sinteznih zdravil, pri katerih farmakopeja opredeljuje kakovost učinkovin in pomožnih snovi, so pri krvnih izdelkih postavljena merila za kakovost končne farmacevtske oblike – zdravila.

Zavedajoč se velike potencialne nevarnosti za javno zdravje, če bi prišlo do uporabe neustreznih krvnih izdelkov, so v skupnem evropskem prostoru leta 1998 uvedli enotno kontrolo in sproščanje krvnih izdelkov na trg (5). Zakonsko podlago za t. i. postopek poenotene kontrole in sproščanja krvnih izdelkov (Official Control Authority Batch Release – postopek OCABR) najdemo v evropski direktivi, ki ureja področje zdravil (6). Sproščanje krvnih izdelkov je torej uzakonjeno, rezultati analiznega preizkušanja pa priznani v vseh evropskih državah.

S tem postopkom se je odpravilo podvajanje analiznega preizkušanja. Postopek sproščanja na trg je enak za vse proizvajalce oziroma imetnike dovoljenja za promet z zdravilom. Enoten je postopek glede pregleda vzorcev, spremljajoče dokumentacije vsake serije, števila pregledanih parametrov (npr. videz, lastnosti, pH, aktivnost, neškodljivost, ...) glede na vrsto izdelka, uporabljene analizne metode (npr. test sterilnosti, test neškodljivosti, test apirogenost, ...) in čas, v katerem mora biti preizkušanje končano (5). Po opravljenem analiznem preizkušanju vsaka serija humanega krvnega izdelka dobi t.i. enoten EU sprostivni certifikat (Official Control Authority Batch Release Certificate), ki dovoljuje promet z zdravilom v vseh državah EU in EEA ter Švici (5).

Kontrola kakovosti krvnih izdelkov v Sloveniji

Slovenija je sprejela Evropsko farmakopejo kot državno farmakopejo in jo uzakonila v prvem slovenskem zakonu o zdravilih leta 1996. S postopkom pridruženja EU se je naša država zavezala uskladiti slovensko zakonodajo z evropskim pravnim redom tudi na področju zdravil. Tako je bila že v letu 1996 z zakonom uvedena nova, evropsko naravnana oblika nadzora nad kakovostjo zdravil, ki se nahajajo v prometu, imenovana strokovni nadzor s svetovanjem (7). S spremembo zakonodaje, ki je stopila v veljavo leta 2000, se je ta nadzor preimenoval v kontrolo kakovosti zdravil v prometu. Kontrola krvnih izdelkov je vsebinsko zajeta v posebni kontroli zdravil in je predpisana za vsako serijo krvnega izdelka, ki je sproščena v promet v Republiki Sloveniji (1).

Ustanova, pooblaščenca s strani Vlade Republike Slovenije za opravljanje posebne kontrole kakovosti je Zavod za farmacijo in za preizkušanje zdravil – Ljubljana (v nadaljevanju ZAF), ki je že od svoje ustanovitve dalje povezan z analiznim preizkušanjem zdravil in torej s skrbjo za javno zdravje uporabnikov zdravil. ZAF s tem zagotavlja strokovno podporo upravni dejavnosti na področju registracije in prometa z zdravili, ki jo opravlja Agencija RS za zdravila in medicinske pripomočke. ZAF je, kot uradni kontrolni laboratorij, hkrati vključen v dejavnost evropske mreže uradnih kontrolnih laboratorijev (Official Medicine Control Laboratories Network – OMCL Network) že od njenega nastanka leta 1994.

Postopek posebne kontrole kakovosti humanih krvnih izdelkov

Cilj izvajanja posebne kontrole kakovosti krvnih izdelkov je bil preveriti kakovost vsake serije registriranega ali neregistriranega krvnega izdelka še pred njegovo sprostitvijo v promet na ozemlju Slovenije. Vzorce za preizkušanje krvnih izdelkov za posebno kontrolo kakovosti je opravljal proizvajalec oziroma imetnik dovoljenja za promet s krvnim izdelkom. Odvzete vzorce je skupaj z zakonsko predpisano dokumentacijo dostavil na ZAF (1, 7).

Posebna kontrola kakovosti krvnih izdelkov se je izvajala v skladu z veljavno zakonodajo tako, da se je preverila celovita kakovost zdravila (1, 8, 9). V laboratorijih ZAF so vsako serijo registriranega krvnega izdelka analizno preizkušali. Preizkušanje je vključevalo farmacevtsko, kemično, biološko in mikrobiološko preizkušanje vzorca. Natančno se je pregledala zahtevana dokumentacija za vsako serijo krvnega izdelka, ki je bila odvisna od tega, na kakšen način je bila serija zdravila sproščena na trg Evropske skupnosti. V primeru, ko je bila zadevna serija sproščena po postopku OCABR, je zadostoval enotni EU sprostivni certifikat končnega izdelka. V primeru, da je bila zadevna serija sproščena samo v eni državi, je moral predlagatelj kontrole predložiti certifikat pristojnega nacionalnega organa, ki je zdravilo v državi proizvajalca sprostil na trg, ter protokol izdelave zdravila in njegovega testiranja v skladu z zahtevami za to sprostitev.

Poleg analiznega preizkušanja in natančnega pregleda spremljajočih dokumentov se je preverila še skladnost označevanja ovojnine, pripadajoče opreme in navodila za uporabo (patient information leaflet – PIL) z dokumentacijo, predloženo v postopku pridobivanja dovoljenja za promet z zdravilom ter zahtevami zakonskih predpisov glede označevanja ter pravilnosti strokovnega izrazoslovja (1, 8–10).

Podatke o rezultatih analiznega preizkušanja posebne kontrole kakovosti so v obliki analiznega izvida za vsako serijo krvnega izdelka skupaj s kontrolno signaturo o opravljeni posebni kontroli kakovosti posredovali imetniku dovoljenja za promet z zdravilom. V skladu z veljavno zakonodajo se je vsak izvid o opravljeni posebni kontroli kakovosti posredoval tudi Uradu RS za zdravila* in Zdravstvenemu inšpektoratu RS*. (*18. februarja 2004 je bila ustanovljena Agencija RS za zdravila in medicinske pripomočke, ki je prevzela vse naloge Urada RS za zdravila, vključno s farmacevtsko inšpekcijo, ki je bila pred tem v pristojnosti Zdravstvenega inšpektorata RS.)

V primeru posebne kontrole kakovosti neregistriranega krvnega izdelka se analizno preizkušanje zdravila ni opravilo. Analizni izvid se je izdal le na podlagi strokovne ocene predložene dokumentacije. Analizno preizkušanje posameznih parametrov se je izvedlo v primeru, ko je bilo le-to zaradi varovanja javnega zdravja potrebno.

Celoletni podatki o opravljenih posebnih kontrolah kakovosti skupaj z ugotovitvami so bili zapisani v obliki letnega poročila.

Rezultati in razprava

V štiriletnem obdobju smo v posebno kontrolo kakovosti prejeli 255 vzorcev krvnih izdelkov. Število vzorcev v posameznem letu je prikazano v razpredelnici 1.

Razpr. 1. *Število vzorcev krvnih izdelkov, prejetih v posebno kontrolo kakovosti v posameznem letu za obdobje od leta 2000 do leta 2003.*

Table 1. *Number of accepted human blood products in special quality control in each year for the period 2000 to 2003.*

Leto Year	Število prejetih vzorcev Number of accepted samples
2000	83
2001	61
2002	83
2003	28
Skupaj / Total	255

V obdobju od leta 2000 do leta 2003 je ZAF analizno preizkušal 115 vzorcev registriranih krvnih izdelkov. Struktura vzorcev glede na kategorijo krvnega izdelka je razvidna iz razpredelnice 2. V tem času je v posebno kontrolo kakovosti prišlo več različnih števil serij 13 različnih zdravil.

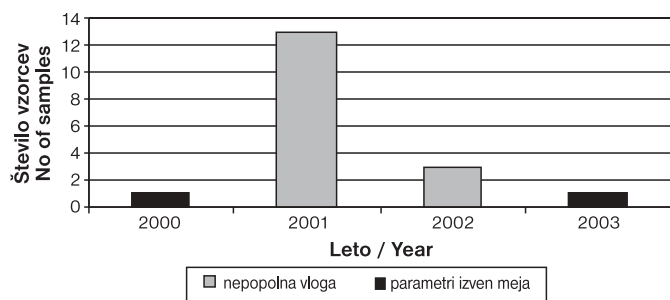
Razpr. 2. Število preizkušanih vzorcev glede na kategorijo krvnega izdelka v obdobju od leta 2000 do leta 2003.

Table 2. Number of analysed samples in each group of human blood product for the period 2000–2003.

Vrsta / Type	Leto / Year				Skupaj Total
	2000	2001	2002	2003	
Albumini Albumins	1	15	7	7	30
Koagulacijski faktorji Clotting factors	1	12	8	6	27
Imunoglobulini Human immunoglobulins	1	18	5	6	30
Antitrombin Antithrombin	0	2	2	2	6
Tkivni adhezivi Fibrin sealants	1	9	5	7	22
Skupaj Total	4	56	27	28	115

V tem obdobju je bil 18 vzorcem izdan negativni analizni izvid zaradi ugotovljenih odstopov od kakovosti. Za izdani negativni izvid je bila pri 16 (89%) vzrok nepopolna zakonsko določena spremljajoča dokumentacija. V največjem številu primerov je manjkal dokument o dovoljenih zajetih plazme, to je v 56,6%. V tretjini primerov pa skupaj s krvnim izdelkom ni bil predložen tudi protokol izdelave in preizkušanj v skladu z zahtevami za sprostitev zdravila. Le pri 2 (11%) je bil za odstop od kakovosti, ki je predpisana v dokumentaciji zdravila, vzrok parameter, katerega vrednost ni bila znotraj predpisanih meja.

Na sliki 1 so prikazani vzroki za ugotovljen odstop od kakovosti registriranih krvnih izdelkov v posebni kontroli kakovosti po posameznih letih. Iz slike je razvidno, da je bil prevladujoči vzrok za izdajo negativnega izvida nepopolna pripadajoča dokumentacija zdravila.



Sl. 1. Število vzorcev v posebni kontroli kakovosti, pri katerih je bil ugotovljen odstop od kakovosti v obdobju od leta 2000 do leta 2003.

Figure. 1. Number of samples in special quality control with found quality deficiencies for the period 2000–2003.

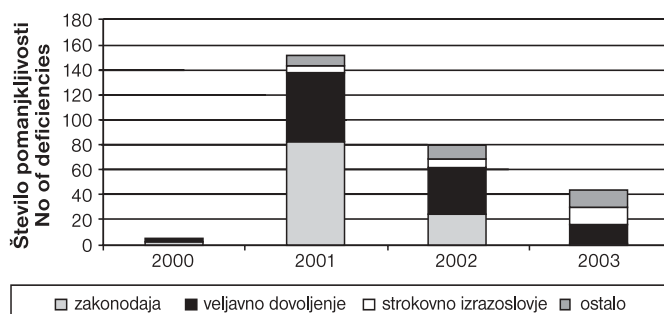
Poleg analiznega preizkušanja je bila pri vseh vzorcih pregledana ovojnina, pripadajoča oprema ter navodilo za uporabo v slovenskem jeziku. Preverjeno je bilo poimenovanje učinkovin, pomožnih snovi, farmacevtske oblike in ovojnine. Med pregledanimi vzorci v posebni kontroli kakovosti nismo našli krvnega izdelka, ki ne bi imel ugotovljene neskladnosti oziroma pomanjkljivosti glede označevanja in poimenovanja sestavin. Za en vzorec smo v povprečju ugotovili tri pomanjkljivosti. Ugotovimo lahko, da je število pomanjkljivosti na posamezen vzorec veliko, če upoštevamo dejstvo, da smo v posebni kontroli kakovosti imeli različne serije istega zdravila. Pomanjkljivosti in neskladnosti smo zaradi večje preglednosti razdelili v štiri večje skupine:

- neskladnosti z zahtevami zakonodaje glede označevanja;
 - neskladnosti z veljavno dokumentacijo (dovoljenjem za promet z zdravilom) oziroma objavo v Bazi podatkov Urada RS za zdravila (BPZ);
 - pravilnost strokovnega izrazoslovja ob upoštevanju standarda Formularium Slovenicum (FS) in
 - druge ugotovljene pomanjkljivosti in neskladnosti.
- Pogostnost opaženih pomanjkljivosti in neskladnosti po posameznih skupinah so prikazane v razpredelnici 3.

Razpr. 3. Ugotovljeno število pomanjkljivosti pri označevanju registriranih krvnih izdelkih v posebni kontroli kakovosti v obdobju od leta 2000 do leta 2003.

Table 3. Number of deficiencies at labelling of registered human blood products found out during special quality control for the period 2000–2003.

Vrsta neskladnosti Group of deficiencies	Število Number	Delež Share
Neskladnost z zakonodajo glede označevanja Disaccordances with subsidiary act	126	40,5%
Neskladnost z veljavno dokumentacijo Disaccordances with marketing authorisation dossier	122	39,2%
Strokovno izrazoslovje Nomenclature	26	8,4%
Ostalo Other disaccordances	37	11,9%
Skupaj Total	311	100,0%



Sl. 2. Prikaz razmerja ugotovljenih pomanjkljivosti glede označevanja registriranih krvnih izdelkih glede na skupino pomanjkljivosti po posameznih letih.

Figure 2. Changes in number of non quality deficiencies observed in labelling of registered human blood products in four year's period.

Iz slike 2 je razvidno, da se število ugotovljenih pomanjkljivosti z leti zmanjšuje. Zmanjšuje se število neskladnosti z zakonski predpisi in veljavnim dovoljenjem za promet. Povečuje pa se število drugih ugotovljenih nepravilnosti, med katere uvrščamo nedoslednosti v navajanju podatkov na ovojnini in navodilu za uporabo, kot so: imena in naslovi imetnikov dovoljenja za promet, navedba pogojev za shranjevanje krvnega izdelka, navedba proizvajalca in podobno. Najpogostejše pomanjkljivosti, ki so bile ugotovljene in so se nanašale prav na označevanje zdravil, so bile naslednje: zdravilo je imelo ovojnino samo v tujem jeziku oziroma nalepko v slovenskem jeziku, ki pa je Urad RS za zdravila* ni odobril. Zelo pogosto ugotovljena pomanjkljivost se je nanašala na slovensko navodilo za uporabo, ki sploh ni bilo priloženo vzorcu. Ena pogostejših pomanjkljivosti pa je bila neskladnost analiznega certifikata za končni izdelek s specifikacijami v veljavni dokumentaciji zdravila.

Zaključki

Z vstopom v EU se bo tudi Zavod za farmacijo in za preizkušanje zdravil – Ljubljana vključil v sistem poenotene sproščanja krvnih izdelkov v EU. S tem bodo krvni izdelki, izdelani iz slovenske plazme, kljub temu da se uporabljajo samo v Sloveniji, postali del enotnega trga EU. V Sloveniji bodo torej pred sprostitvijo v promet analizo preizkušali le še krvne izdelke, izdelane iz slovenske plazme.

Glede krvnih izdelkov, ki jih bo sprostil v promet že eden izmed uradnih evropskih kontrolnih laboratorijev v EU, bo Zavod za farmacijo in za preizkušanje zdravil – Ljubljana podal oceno oz. mnenje na podlagi predložene dokumentacije. Smiselnost posebne kontrole kakovosti krvnih izdelkov tudi po vstopu v enoten evropski prostor narekujejo tudi izsledki posebne kontrole kakovosti zadnjega triletnega obdobja.

Literatura

1. Zakon o zdravilih in medicinskih pripomočkih (ZZMP). Uradni list RS, Ljubljana 1999; 9: 15013–27.
2. Pravilnik o zdravilih, ki so izdelane iz človeške krvi ali plazme. Uradni list RS, Ljubljana 2001; 11: 144–5.
3. Zakon o preskrbi s krvjo (ZPKRV). Uradni list RS, Ljubljana 2000; 10: 6943–48.
4. Pravilnik o vsebini vodene dokumentacije o uporabi krvi, krvnih pripravkov in zdravil iz krvi, vključno z biotehnološkimi nadomestki za kri. Uradni list RS, Ljubljana 2003; 13: 10817–9.
5. Biological Substances Submitted To The Official Control Authority Batch Release (Compilation Of Relevant Documentation In Relation To Official Control Authority Batch Release for Biologicals Concerned By the Procedure In EC/EEA Member States, EDQM, Council of Europe, 2003.
6. Directive 2001/83/EC. Official Journal of the European Communities, 2001: L311; 67–128.
7. Zakon o zdravilih (ZZdr). Uradni list RS, Ljubljana 1996; 6: 661–71.
8. Pravilnik o analiznem preizkušanju zdravila z namenom kontrole kakovosti. Uradni list RS, Ljubljana 2002; 12: 4889–92.
9. Pravilnik o označevanju zdravil in navodilu za uporabo. Uradni list RS, Ljubljana 2000; 10: 9910–25.
10. Slovenski dodatek k Evropski farmakopeji s petim dopolnilom – Formularium Slovenicum. Ljubljana: Zavod za farmacijo in za preizkušanje zdravil, 2003.