Farm Vestn 2022; 73: 285–348; UDK 615 CODEN FMVTA, SLO ISSN 2536-4316 oktober 2022, letnik 73

FARMACEVTSKI VESTNIK

št. 4

OSREDNJA TEMA:
NOVOSTI NA PODROČJU MAGISTRALNIH ZDRAVIL

STROKOVNO GLASILO SLOVENSKE FARMACIJE I PHARMACEUTICAL JOURNAL OF SLOVENIA
Izdaja: SLOVENSKO FARMACEVTSKO DRUŠTVO, Dunajska 184 A, SI - 1000 Ljubljana

Izkušnje štejejo.

Lipis.

Smo zvest dobavitelj lekarn, galenskih laboratorijev in industrije že od leta 1990.

Vse za magistralo in galensko recepturo.

Začetna točka vašega proizvoda.

Več kot 40 let izkušenj nam pomaga premagovati globalna pomanjkanja.

Propak Pharmaceutical Lipis Pharma

Strokovnost.

Dolgoletne izkušnje in redna izobraževanja zaposlenih zagotavljajo visoko strokovnost na področju dobave surovin in embalaže.

Kakovost.

Dobavljamo najkakovostnejše surovine, aktivne učinkovine in pomožne snovi, skupaj z analiznimi certifikati, ki ustrezajo EU-GMP normam za izdelavo visokokakovostnih magristralnih izdelkov.

Zanesljivost.

Zavedamo se, da je zanesljivost ključnega pomena. Optimizirani delovni procesi vam zagotavljajo visok nivo opravljenih storitev.

Odzivnost.

Za vašo nemoteno preskrbo poiščemo rešitev za vse težave v najkrajšem času. Tako je odzivnost ključnega pomena pri sodelovanju z vami.

„V Lipisu poskrbimo za celoten proces dobave in vsem kupcem zagotavljamo profesionalni pristop od oddanega naročila do dostave naročenih izdelkov."

Lipis.

Lipis. Vedno z vami.

Cesta v Šmartno 35, 1000 Ljubljana

T: 01/541-11-62
E: info@lipis.si

www.lipis.si
www.lipis-pharma.si

EudraGMDP

STROKOVNO GLASILO SLOVENSKE FARMACIJE | PHARMACEUTICAL JOURNAL OF SLOVENIA

FARMACEVTSKI VESTNIK

št. 4 | oktober 2022 | letnik 73

ODGOVORNI UREDNIK:
Borut Štrukelj

GLAVNA UREDNICA:
Nina Kočevar Glavač

GOSTUJOČI UREDNICI:
Mojca Kerec Kos
Marjetka Korpar

UREDNIŠKI ODBOR:
Žiga Jakopin
Marjetka Korpar
Mitja Kos
Janja Marc
Anja Pišlar
Andrijana Tivadar
Matjaž Tuš
Tomaž Vovk
Alenka Zvonar Pobirk

IZDAJATELJSKI SVET:
Mateja Cvirn Novak
Mirjana Gašperlin
Alenka Karničar
Sara Kenda
Janez Mravljak
Helena Pavšar
Janez Toni

NASLOV UREDNIŠTVA /
ADDRESS OF THE EDITORIAL OFFICE:
Slovensko farmacevtsko društvo,
Dunajska 184a, 1000 Ljubljana
T.: +386 (01) 569 26 01
Transakcijski račun pri Novi LB d.d. Ljubljana:
02010-0016686585.

Brez pisnega dovoljenja uredništva Farmacevtskega vestnika so prepovedani reproduciranje, distribuiranje, javna priobčitev, predelava in kakršna koli druga uporaba avtorskega dela ali njegovih delov v kakršnem koli obsegu in postopku kot tudi tiskanje in predelava elektronske oblike.

Izhaja petkrat letno.
Letna naročnina je 70 EUR.
Za tuje naročnike 100 US$.

Tiska: COLLEGIUM GRAPHICUM
Fotografija na naslovnici: Shutterstock
Naklada: 3.600 izvodov

Farmacevtski vestnik (Pharmaceutical Journal of Slovenia) is published 5 times a year by the Slovenian Pharmaceutical Society, Subscription rate in inland 70 EUR other countries US$ 100.

Farmacevtski vestnik sofinancira Javna agencija za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije iz sredstev državnega proračuna iz naslova razpisa za sofinanciranje domačih znanstvenih periodičnih publikacij.

Spoštovani,

po poletnem premoru Slovensko farmacevtsko društvo s polnim zamahom vstopa v jesenske aktivnosti, ki se letos odvijajo po načrtih. Sekciji farmacevtov javnih lekarn SFD čestitamo za jubilejni 20. simpozij, ki bo izveden v oktobru.

Tokratno številko Farmacevtskega vestnika smo posvetili novostim na področju magistralnih zdravil. Magistralna zdravila predstavljajo za bolnike, ki ta zdravila potrebujejo, veliko dodano vrednost, morajo pa biti tudi ta zdravila kakovostna, varna in učinkovita. Najprej predstavljamo Kodeks magistralnih zdravil, ki je pomemben pri zagotavljanju kakovosti in enotnega načina priprave magistralnih zdravil. V nadaljevanju sledi pogled na magistralna zdravila Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije ter Javne agencije Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, vključno z ugotovitvami nadzorov pri obračunu magistralnih zdravil in farmacevtskega nadzora s področja priprave magistralnih zdravil v lekarnah.

Priprava magistralnih zdravil mora potekati v okviru sistema zagotavljanja kakovosti in v skladu s standardi, ustreznimi za farmacevtsko obliko. Predstavljamo primer obvladovanje kakovosti in vodenje dokumentacije o pripravi magistralnega zdravila v javnem lekarniškem zavodu. Pomembno je tudi obvladovanje tveganj in za vsa magistralna zdravila je zahtevan dokumentiran postopek ocene tveganja. Opisan je tudi sistem zagotavljanja kakovosti in sledljivosti substanc za farmacevtsko uporabo ter vsebnikov od nabave do izdelave magistralnega zdravila, ki mora biti vzpostavljen v lekarni. Poseben izziv predstavlja priprava sterilnih magistralnih zdravil v lekarni, zato predstavljamo pogoje za njihovo pripravo glede na farmakopejske zahteve in druge mednarodne standarde in smernice. V zadnjem delu Farmacevtskega vestnika kolegi iz zunanje lekarne in terciarne bolnišnice predstavljajo novosti in izzive na področju magistralnih zdravil. Verjamemo, da boste Farmacevtski vestnik z zanimanjem prebrali, saj predstavljajo magistralna zdravila pomemben delež preskrbe prebivalstva z zdravili, farmacevtski strokovni delavci pa so odgovorni za kakovost, varnost in učinkovitost v lekarni pripravljenega magistralnega zdravila.

izr. prof. Mojca Kerec Kos in dr. Marjetka Korpar,
gostujoči urednici

prof. dr. Borut Štrukelj, odgovorni urednik

VSEBINA / CONTENT

STROKOVNI ČLANKI – PROFESSIONAL ARTICLES

287 Matejka Kumperščak Duh
Predstavitev in pomen Kodeksa magistralnih zdravil
Codex of extemporaneously prepared medicines and its relevance

293 Anita Strmljan, Vitoslava Samaluk, Majda Povše, Jurij Fürst
Pogled Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije na področje magistralnih zdravil
View of the Health Insurance Institute of Slovenia on the field of extemporaneously prepared medicines

301 Tadeja Zupančič
Pogled Javne agencije RS za zdravila in medicinske pripomočke na področje magistralnih zdravil: izkušnje iz nadzorov v lekarnah
View of the Agency for Medicinal Products and Medical Devices of the Republic of Slovenia on the field of extemporaneously prepared medicines: findings from pharmacy inspections

307 Vesna Farič Tuš, Polona Gričnik Vozelj
Obvladovanje kakovosti in vodenje dokumentacije o pripravi magistralnega zdravila v Lekarnah Maribor
Quality control and documentation management on the preparation of the extemporaneously prepared medicines in Lekarne Maribor

313 Lidija Vrbovšek
Ocena tveganja za magistralna zdravila
Risk assessment for extemporaneously prepared medicines

321 Gordana Alidžanović, Ema Martinčič, Špela Perčič
Kakovost vhodnih substanc za farmacevtsko uporabo in ovojnine pri izdelavi magistralnih zdravil ter ustrezna zaščitna oprema
The quality of incoming substances for pharmaceutical use and packaging in the production of pharmacy preparations and appropriate protective equipment

327 Venceslava Bavčar, Simona Mitrović, Mateja Tršan
Priprava sterilnih magistralnih zdravil v lekarni
Compounding sterile extemporaneous preparations in pharmacy

336 Barbara Vatovec Rojc
Novosti in izzivi na področju magistralnih zdravil v zunanji lekarni – primeri iz prakse
Novelties and challenges in the field of extemporaneous preparations in community pharmacy – examples from practice

343 Tomislav Laptoš, Simona Mitrović
Izzivi in novosti pri pripravi magistralnih zdravil v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana
Challenges and novelties in preparation of extemporaneously prepared medicines in University medical centre Ljubljana

PREDSTAVITEV IN POMEN KODEKSA MAGISTRALNIH ZDRAVIL

CODEX OF EXTEMPORANEOUSLY PREPARED MEDICINES AND ITS RELEVANCE

AVTORICA / AUTHOR:
mag. Matejka Kumperščak Duh, mag. farm., spec.

Javni lekarniški zavod Mariborske lekarne Maribor
Minařikova ulica 6, 2000 Maribor

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: mateja.duh@mb-lekarne.si

POVZETEK

Magistralna zdravila so zdravila, ki jih pripravimo v lekarni posameznemu pacientu oziroma skupini pacientov. Za bolnika, ki to zdravilo nujno potrebuje, predstavlja veliko dodano vrednost. Ne glede na to, kje so zdravila izdelana ali pripravljena, morajo biti kakovostna, varna in učinkovita. Z objavo Kodeksa magistralnih pripravkov smo v Sloveniji prvič dobili uradno zbirko monografij magistralnih zdravil, kar je nedvomno prispevalo k enotnosti priprave in dvigu kakovosti v lekarni pripravljenih zdravil. S spremembo zakonodaje na področju lekarniške dejavnosti so se spremenili pogoji priprave magistralnih zdravil, s sprejetjem Pravilnika o vključevanju magistralnih zdravil v Kodeks magistralnih zdravil pa smo pred novim izzivom, da strokovno pripravimo in v Kodeks uvrstimo čim več monografij magistralnih zdravil.

KLJUČNE BESEDE:
Kodeks magistralnih zdravil, lekarniška dejavnost, magistralno zdravilo, zagotavljanje kakovosti

ABSTRACT

Extemporaneously prepared medicines are medicines prepared in a pharmacy for an individual patient or a group of patients. They represent great added value for patients who need special medicine. Regardless of where medicines are manufactured or prepared, they must be safe, effective, and of good quality. Codex of extemporaneously prepared medicines is the first official collection of monographs of extemporaneously prepared medicines in Slovenia, which undoubtedly contributed to the uniformity of preparation and raised the quality of medicine prepared in pharmacies. With the change in legislation for pharmacy practice, the conditions of preparation of extemporaneously prepared medicines have changed, and with the adoption of the Rules on the inclusion of extemporaneously prepared medicines in the Codex of extemporaneously prepared medicines, we face a new challenge to professionally prepare and include in the Codex as many monographs of extemporaneously prepared medicines as possible.

KEY WORDS:
Codex of extemporaneously prepared medicines, extemporaneously prepared medicines, pharmacy practice, quality assurance

1 UVOD

Magistralna zdravila in njihova priprava imajo v Sloveniji tradicijo in velik pomen. Kadar industrijsko ali galensko izdelano zdravilo ni na voljo, ali ni na voljo v ustrezni jakosti ali farmacevtski obliki, lahko v lekarni pripravimo magistralno zdravilo. Magistralna zdravila predstavljajo bolniku, ki to zdravilo nujno potrebuje, veliko dodano vrednost.
V prispevku navajamo, kaj so magistralna zdravila, kakšen je pomen magistralnih zdravil za paciente in odgovornost farmacevtskih strokovnih delavcev pri njihovi pripravi. Pred-

stavljamo nastanek, vsebino in pomen Kodeksa magistralnih zdravil, Pravilnik o vključevanju magistralnih zdravil v Kodeks magistralnih zdravil in Smernice za pripravo monografij magistralnih zdravil.

2 MAGISTRALNA ZDRAVILA

Vsa zdravila so nekoč izdelovali farmacevti v lekarnah, na začetku 20. stoletja pa se je izdelava zdravil začela seliti v galenske laboratorije, iz katerih so se razvila tudi farmacevtska podjetja. Danes je večina zdravil pripravljenih vnaprej – v farmacevtski industriji ali galenskih laboratorijih, vloga farmacevtov pa se je usmerila v svetovanje o pravilni in varni uporabi zdravil. Manjši del zdravil se še vedno izdeluje v lekarnah – to so magistralna zdravila, ki so pripravljena za določenega uporabnika in po natančno predpisani recepturi. Izdelujejo se na podlagi predpisanega recepta ali tudi na željo uporabnika.

Zakon o zdravilih (ZZdr-2) navaja (1):
»Magistralno zdravilo za uporabo v humani medicini je zdravilo, ki ga, kadar za doseganje terapevtskega učinka na trgu ni industrijsko proizvedenega ali galensko izdelanega zdravila z enako sestavo učinkovin in pomožnih snovi v ustrezni jakosti ali farmacevtski obliki, izdelajo v lekarni po zdravniškem receptu za posameznega pacienta oziroma skupino pacientov in ga izdajo neposredno po izdelavi.«
Zakon o lekarniški dejavnosti (ZLD-1) nadalje navaja (2):
»Pri izvajalcu lekarniške dejavnosti se pripravi magistralno zdravilo, kadar ga predpiše zdravnik za določenega pacienta oziroma skupino pacientov, če na trgu ni industrijsko ali galensko izdelanega zdravila z enako učinkovino, v enaki jakosti in enaki farmacevtski obliki.
Ne glede na prejšnji odstavek se lahko pri izvajalcu lekarniške dejavnosti izdela magistralno zdravilo, čeprav je na trgu industrijsko ali galensko izdelano zdravilo z enako učinkovino, jakostjo in farmacevtsko obliko, z drugo sestavo pomožnih snovi, če ga predpiše zdravnik v predpisani jakosti, farmacevtski obliki in pakiranju ter le za posebne potrebe posameznega pacienta zaradi medicinskih razlogov.«

2.1 POMEN MAGISTRALNIH ZDRAVIL

Iz zgoraj navedenih definicij sledi, da so magistralna zdravila nujna za zadostitev posebnih potreb pacientov. Pogosto industrijsko proizvedeno ali galensko izdelano zdravilo ni na voljo, pacient pa zdravilo nujno potrebuje. To opredeljuje tudi Resolucija CM/RES (2016)1 o zahtevah za zagotavljanje kakovosti in varnosti zdravil, pripravljenih v lekarnah za posebne potrebe pacientov, ki navaja, da so farmacevti v javnih lekarnah zdravstveni delavci, ki so pacientom najlaže dostopni in pripomorejo k personalizirani oskrbi pacientov, da industrijsko proizvedena zdravila niso vedno dostopna za zadostitev posebnih potreb pacientov, da farmacevti lahko pripravljajo zdravila v lekarni na podlagi svoje strokovne izobrazbe, licence in odobritve lekarniških prostorov, ob poudarku, da morajo zaradi varnosti pacientov in doseganja terapevtskih učinkov zdravila, pripravljena v lekarni, izpolnjevati ustrezna in specifična merila kakovosti, varnosti in dodane vrednosti, tudi če zanje dovoljenje za promet ni nujno. Magistralna zdravila imajo dodano vrednost, če jih iz medicinskih, farmacevtskih ali osebnih razlogov potrebuje posamezen pacient ali posamezne skupine prebivalstva z določenimi potrebami (3).
Razlogov, zakaj v lekarni pripravimo magistralno zdravilo, je več:

- Prvi je pomanjkanje oz. nedosegljivost zdravila na trgu. To pomeni, da za pacienta primerno zdravilo v Sloveniji ni registrirano in/ali ga ni na trgu. Pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom je namreč dolgotrajen postopek. Prav tako so proizvajalci včasih prisiljeni umakniti se s trga, saj po zdravilu ni zadostnega povpraševanja.
- Drugi razlog je neprimerna jakost zdravila. Zdravila, ki imajo dovoljenje za promet, so prisotna v jakostih, ki ustrezajo večini pacientov. Za boleznijo, značilno za odrasle, lahko zbolijo tudi otroci, ki običajno potrebujejo bistveno nižje koncentracije zdravila. Ustrezna jakost zdravila je lahko odvisna tudi od starosti, telesne mase, presnove in stopnje bolezni.
- Tretji razlog je lahko neustrezna farmacevtska oblika zdravila. Otroci in starostniki imajo pogosto težave s požiranjem večjih tablet ali kapsul. Zdravljenje jim lahko olajšamo s pripravo sirupov, suspenzij ali praškov.
- Četrti razlog so alergije na pomožne snovi. Pri pripravi magistralnih zdravil lahko izbiro pomožnih snovi prilagodimo pacientu (4).

Pomen priprave magistralnih zdravil za paciente v Sloveniji nam pokaže Pregled izdanih zdravil na recept v letu 2021 (5). V letu 2021 je bilo izdanih 17.768.421 receptov, od tega 313.464 za magistralna zdravila. Delež magistralnih zdravil je 1,76 %, kar pomeni, da je vsako 57. izdano zdravilo bilo magistralno zdravilo. Med desetimi najpogosteje izdanimi zdravili v letu 2021 so na petem mestu magistralna zdravila (5).

2.2 ODGOVORNOST PRI PRIPRAVI MAGISTRALNIH ZDRAVIL

Pri pripravi magistralnih zdravil imajo farmacevtski strokovni delavci, tako magistri farmacije kot farmacevtski tehniki, veliko odgovornost. ZLD-1 navaja, da je izvajalec lekarniške dejavnosti, ki zdravilo pripravi, odgovoren za kakovost in varnost tega zdravila (2). Magistralna zdravila morajo biti pripravljena ob upoštevanju ustreznega sistema zagotavljanja kakovosti. Pred pripravo se mora vedno oceniti tveganje, da se določi raven sistema zagotavljanja kakovosti, ki jo je treba zagotoviti pri pripravi zdravila (3).

Za dosego kakovostno pripravljenega magistralnega zdravila moramo pri pripravi upoštevati določila Evropske farmakopeje, Slovenskega dodatka k Evropski farmakopeji – Formularium Slovenicum, Resolucijo CM/RES (2016)1 o zahtevah za zagotavljanje kakovosti in varnosti zdravil, pripravljenih v lekarnah za posebne potrebe pacientov, ter načela Dobre lekarniške prakse (4).

Magistri farmacije pri izdaji magistralnega zdravila niso odgovorni le za pravilno izdajo, predajo navodila za uporabo in vseh informacij o zdravilu, kot je to pri zdravilih z dovoljenjem za promet, temveč tudi za kakovost, varnost in učinkovitost v lekarni pripravljenega magistralnega zdravila.

3 KODEKS MAGISTRALNIH PRIPRAVKOV

Zaradi velike odgovornosti farmacevtskih strokovnih delavcev pri pripravi magistralnih zdravil se je pojavila potreba po poenotenju receptur za pripravo magistralnih zdravil. Želja in ideja je bila, da se tudi v Sloveniji, po vzoru nekaterih držav, pripravi zbirka predpisov in monografij magistralnih zdravil, ki se pripravljajo v naših lekarnah.

Delovna skupina za pripravo Kodeksa magistralnih pripravkov se je v okviru Lekarniške zbornice Slovenije oblikovala leta 2009. Leta 2013 je bila objavljena tiskana verzija Kodeksa magistralnih pripravkov. Tako smo v Sloveniji prvič dobili uradno tiskano obliko predpisov in monografij magistralnih zdravil, ki je bila v pomoč tako magistrom farmacije v lekarnah pri pripravi kot zdravnikom pri predpisovanju magistralnih zdravil. Do leta 2018, ko je bila članicam Lekarniške zbornice Slovenije, torej lekarnam, poslana zadnja monografija, je bilo pripravljenih približno 150 monografij magistralnih zdravil.

Kodeks magistralnih pripravkov, ki je bil izdan leta 2013, je sestavljen iz splošnega dela, kjer je opis in obrazložitev poglavij monografij, monografij in postopkov priprave magistralnih pripravkov. Monografije so razdeljene po farmacevtskih oblikah. V Kodeks smo vključili monografije magistralnih pripravkov, ki so z vidika priprave in zagotavljanja kakovosti zahtevnejši. Pri izbiri magistralnih pripravkov smo se osredotočili na tiste, za katere so objavljeni in dokumentirani podatki o stabilnosti. V posebni poglavji smo vključili postopke za pripravo tehnološko zahtevnejših skupin magistralnih pripravkov in oceno tveganja pri pripravi zdravil v lekarni (4).

3.1 POMEN KODEKSA MAGISTRALNIH PRIPRAVKOV

Kodeks magistralnih pripravkov je imel in še ima za lekarniške farmacevte velik pomen. Prvič smo pridobili uradno veljavne monografije magistralnih zdravil, ki jih je pripravila skupina strokovnjakov s področja magistralne priprave zdravil. Na ta način se je poenotila tako sestava kot priprava zahtevnejših magistralnih zdravil, kar ima nedvomno vpliv na dvig kakovosti v lekarni pripravljenih zdravil. Kodeks vsebuje tudi postopke priprave določenih skupin magistralnih zdravil, kot so tekoče peroralne suspenzije, raztopine v elastomernih črpalkah, peroralni praški, kapljice za oči, kar lekarniškim farmacevtom omogoča boljše poznavanje in razumevanje zahtevnejših oblik magistralnih zdravil in jim širi znanje o njih. Zagotovo so zaradi zapisanih in preverjenih podatkov nekatere lekarne razširile nabor priprave magistralnih zdravil, kar vodi do povečane dostopnosti magistralnih zdravil po lekarnah v Sloveniji.

Kodeks magistralnih pripravkov je v pomoč tudi zdravnikom pri predpisovanju magistralnih zdravil. Nenazadnje pa predstavlja veliko dodano vrednost tudi pacientom oz. uporabnikom magistralnih zdravil, ki z uporabo enotnih receptur in postopkov priprave v vseh lekarnah prejmejo enako kakovostno, varno in učinkovito magistralno zdravilo.

4 KODEKS MAGISTRALNIH ZDRAVIL

Z novim Zakonom o lekarniški dejavnosti (ZLD-1) iz leta 2016 in Pravilnikom o pogojih za izvajanje lekarniške dejavnosti iz leta 2018 so se zgodile nekatere spremembe na področju magistralnih zdravil. Zakonodaja je jasno opredelila, kakšne so zahteve in pogoji za pripravo določenih

skupin magistralnih zdravil. Ime magistralni pripravek je zamenjalo ime magistralno zdravilo.
Skladno z uzakonjenim terminom magistralno zdravilo se je spremenilo tudi ime kodeksa – Kodeks magistralnih zdravil (v nadaljevanju Kodeks). Leta 2020 se je spremenila sestava članov delovne skupine za pripravo Kodeksa. Po sprejetju Pravilnika o vključevanju magistralnih zdravil v Kodeks magistralnih zdravil s strani Ministrstva za zdravje čaka člane delovne skupine veliko strokovnega dela.

4.1 ZAKONODAJA

Deseto (X) poglavje ZLD-1 opredeljuje pripravo in izdelavo zdravil v lekarni (2):
»Priprava magistralnih zdravil poteka pri izvajalcu lekarniške dejavnosti v okviru ustreznega sistema kakovosti in v skladu s standardi, ustreznimi za farmacevtsko obliko zdravila.
Izvajalec lekarniške dejavnosti lahko pripravlja magistralna zdravila, če izpolnjuje pogoje v skladu s tem zakonom. Izdeluje in pripravlja lahko le tiste farmacevtske oblike, za katere izpolnjuje pogoje ter za katere je v skladu s tem zakonom pridobil dovoljenje.
Izvajalec lekarniške dejavnosti za vsa magistralna zdravila izvede dokumentiran postopek ocene tveganja v skladu z Evropsko farmakopejo in Resolucijo o zahtevah za zagotavljanje kakovosti in varnosti farmacevtskih izdelkov, pripravljenih v lekarnah za posebne potrebe pacientov.
Izvajalec lekarniške dejavnosti lahko za zagotavljanje preskrbe z magistralnimi zdravili sklene pogodbo o preskrbi z njimi z drugim izvajalcem lekarniške dejavnosti, ki to dovoljenje ima.«
Tako je zakon jasno določil, da lekarni ni treba pripravljati vseh magistralnih zdravil, ampak lahko pripravlja le tiste, za katere ima ustrezne pogoje in dovoljenje. Za druge lahko sklene pogodbo z drugimi izvajalci lekarniške dejavnosti. To je lekarnam predstavljalo velike spremembe, saj so do uveljavitve ZLD-1 sterilna magistralna zdravila in druge tehnološko zahtevnejše oblike pripravljale skoraj vse lekarne.
ZLD-1 je opredelil tudi Kodeks magistralnih zdravil (2):
»Kodeks magistralnih zdravil je zbirka receptur za pripravo magistralnih zdravil, ki ga izdaja pristojna zbornica. Pristojna zbornica zagotavlja nenehno posodabljanje kodeksa v skladu z novimi znanstvenimi spoznanji.
Način in postopek vključevanja magistralnih zdravil v Kodeks magistralnih zdravil sprejme pristojna zbornica po predhodnem mnenju organa, pristojnega za zdravila, in v soglasju z ministrom.«
Pravilnik o pogojih za izvajanje lekarniške dejavnosti, sprejet leta 2018, je določil, da mora lekarna za pripravo magistralnih zdravil imeti fizično ločen prostor (6). Tudi to določilo je za lekarne pomenilo veliko spremembo tako za samo razporeditev prostorov v lekarni, kot za dojemanje, kaj pomeni priprava zdravil v lekarni in s kakšnimi pogoji in odgovornostmi je povezana.
Pravilnik o pogojih za izvajanje lekarniške dejavnosti je določil tudi (6, 7):
»Izvajalec lekarniške dejavnosti, ki pripravlja magistralna zdravila z nizko stopnjo tveganja po Evropski farmakopeji in Resoluciji, mora izpolnjevati pogoje za pripravo magistralnih zdravil v skladu z dobro lekarniško prakso.
Izvajalec lekarniške dejavnosti, ki pripravlja magistralna zdravila z visoko stopnjo tveganja po Evropski farmakopeji in Resoluciji, mora izpolnjevati pogoje za pripravo magistralnih zdravil v skladu z dobro lekarniško prakso, usklajeno z dobro prakso pri pripravi zdravil pri izvajalcih zdravstvene dejavnosti, ob upoštevanju dodatkov, ki urejajo pogoje za sterilno pripravo zdravil.«
Dobra lekarniška praksa je veljavna od leta 2012 (8), posodobljena pa kljub delu in prizadevanjem še ni sprejeta.

5 PRAVILNIK O VKLJUČEVANJU MAGISTRALNIH ZDRAVIL V KODEKS MAGISTRALNIH ZDRAVIL

Skladno z ZLD-1, ki pravi, da način in postopek vključevanja magistralnih zdravil v Kodeks magistralnih zdravil sprejme pristojna zbornica po predhodnem mnenju organa, pristojnega za zdravila, in v soglasju z ministrom, smo člani delovne skupine za Kodeks magistralnih zdravil že leta 2018 začeli pripravljati pravilnik in predlog monografije. Po številnih usklajevanjih z Javno agencijo za zdravila in medicinske pripomočke je bil Pravilnik o vključevanju magistralnih zdravil v Kodeks magistralnih zdravil maja 2022 sprejet na skupščini Lekarniške zbornice Slovenije in poslan v soglasje ministru za zdravje.
Pravilnik o vključevanju magistralnih zdravil v Kodeks magistralnih zdravil ureja način in postopek vključevanja magistralnih zdravil v Kodeks, ki ga izdaja Lekarniška zbornica Slovenije. Pravilnik ureja tudi način in postopek posodabljanja Kodeksa.
Kodeks vsebuje splošni in posebni del. V splošnem delu so splošne monografije, ki opisujejo načela, pravila in postopke priprave posameznih farmacevtskih oblik ali skupin magistralnih zdravil. Posebni del Kodeksa so monografije magistralnih zdravil.

Monografija magistralnega zdravila je v Kodeks vključena v obliki, kot je opredeljena v prilogi 1 pravilnika – Smernice za pripravo monografije magistralnega zdravila.

Komisija zbornice za pripravo Kodeksa magistralnih zdravil pripravlja vse posodobitve in spremembe splošnega dela Kodeksa ter odloča o vključitvi monografije magistralnega zdravila v posebni del Kodeksa in izločitvi iz njega ter revidira monografije po tem pravilniku. Član komisije je magister farmacije z licenco, ki opravlja strokovno delo v lekarniški dejavnosti in izpolnjuje najmanj enega od pogojev:

- ima najmanj 5 let delovnih izkušenj pri izdelavi magistralnih zdravil v lekarniški dejavnosti ali
- ima opravljeno specializacijo s farmacevtskega področja in najmanj 2 leti delovnih izkušenj pri izdelavi magistralnih zdravil v lekarniški dejavnosti.

Član komisije je tudi strokovnjak s področja farmacevtske tehnologije, ki se imenuje na predlog Fakultete za farmacijo Univerze v Ljubljani.

Vloga za vključitev monografije magistralnega zdravila v Kodeks mora vsebovati podatke o predlagatelju, monografijo magistralnega zdravila in druge podatke po presoji komisije. Vlogo lahko podajo izvajalci lekarniške dejavnosti, drugi izvajalci zdravstvene dejavnosti, Fakulteta za farmacijo, Ministrstvo za zdravje in drugi. Komisija najpozneje v 90 dneh po prejeti popolni vlogi s sklepom odloči, ali se monografija magistralnega zdravila vključi v Kodeks.

Monografije magistralnih zdravil, ki so vključene v Kodeks, se revidirajo najmanj enkrat na pet let skladno s kliničnim, znanstvenim in regulativnim razvojem. Monografije magistralnih pripravkov, ki jih je zbornica vključila v Kodeks magistralnih pripravkov, izdan leta 2013, komisija uskladi s tem pravilnikom najkasneje v dveh letih od sprejetja tega pravilnika, in jih kot monografije magistralnih zdravil vključi v Kodeks magistralnih zdravil, oblikovan na podlagi tega pravilnika.

Komisija s sklepom izloči monografijo magistralnega zdravila iz Kodeksa po lastni presoji ali na pobudo katerega od predlagateljev, kadar se ugotovi, da magistralnega zdravila trajno ni več mogoče pripravljati po navedeni monografiji iz kakršnega koli razloga.

Lekarniška zbornica Slovenije na svoji spletni strani objavlja Kodeks v celoti in po posameznih monografijah (9).

5.1 SMERNICE ZA PRIPRAVO MONOGRAFIJE MAGISTRALNEGA ZDRAVILA

Smernice vsebujejo navodila za pripravo monografij magistralnih zdravil, ki bodo vključena v Kodeks magistralnih zdravil. Cilj dokumenta je zagotoviti enoten pristop pri pripravi monografij magistralnih zdravil, s čimer se zagotavlja ustrezna in ponovljiva kakovost magistralnih zdravil pri katerem koli izvajalcu lekarniške dejavnosti.

Monografija magistralnega zdravila vsebuje naslednje podatke:

1. Ime magistralnega zdravila, ki je tudi naslov monografije; ime magistralnega zdravila je navedeno v slovenskem jeziku in je lahko dopolnjeno z navedbo imena v latinskem jeziku.
2. ATC klasifikacijo.
3. Farmacevtsko obliko.
4. Kakovostno in količinsko sestavo, imena substanc za farmacevtsko uporabo so navedena v latinskem jeziku.
5. Postopek priprave, ki zagotavlja kakovost izdelanega magistralnega zdravila.
6. Osnovne lastnosti zdravila – oblika, videz, barva, vonj.
7. Polnjenje in ovojnino: navedena morata biti stična ovojnina in pripomoček za odmerjanje, kadar je treba.
8. Označevanje, pri katerem je treba upoštevati pravilnik, ki ureja označevanje magistralnih zdravil.
9. Kontrolo kakovosti, pri čemer ločimo kontrolo kakovosti v fazi razvoja magistralnega zdravila, kadar ni na voljo ustreznih podatkov iz literature, in kontrolo kakovosti pred izdajo pacientu. Kontrola kakovosti v fazi razvoja magistralnega zdravila vsebuje analizno preizkušanje glede na vrsto magistralnega zdravila, kontrola kakovosti pred izdajo pacientu pa kontrolo odmerjanja volumna oz. tehtanja učinkovine, kontrolo polnjenja, organoleptični pregled in pregled signature ter spremne dokumentacije.
10. Pogoje shranjevanja.
11. Rok uporabnosti, podan na podlagi podatkov iz literature ali lastnih stabilnostnih študij.
12. Dodatne informacije, opombe.
13. Literaturo in vire (10).

5.2 POGLED V PRIHODNOST

Želja in vizija vseh, ki se ukvarjamo z magistralnimi zdravili, je, da bo čim več monografij magistralnih zdravil vključenih v Kodeks. Kot že zapisano, s tem poenotimo tako sestavo kot pripravo magistralnih zdravil in zagotovimo ustrezno kakovost. Glede na predstavljen pravilnik in smernice bo v Kodeks lažje uvrstiti magistralna zdravila, za katera so na voljo verodostojni podatki iz literature. Kadar teh ni, je to razvoj magistralnega zdravila, kjer je stabilnost in rok uporabe treba določiti s pomočjo analiznega preizkušanja in

lastnih stabilnostnih študij, kar pa je zelo zahtevno in dolgotrajno. Kaj naj storimo, kadar pacient magistralno zdravilo potrebuje takoj, saj je zanj zadnja rešitev, ki mu lahko reši življenje? K razmisleku nas spodbuja Resolucija o zahtevah za zagotavljanje kakovosti in varnosti zdravil, pripravljenih v lekarnah za posebne potrebe pacientov (3):
»Za magistralna zdravila farmacevt in predpisovalec recepta vedno pretehtata tveganje za pacienta, vključno s tveganjem, ki ga predstavlja zdravilo brez dokumentacije, ki določi dodano vrednost zdravila in sistem zagotavljanja kakovosti pri njegovi izdelavi, proti tveganju, če to zdravilo za pacienta ni na razpolago.«

6 SKLEP

Magistralna zdravila imajo za paciente velik pomen. Kot vsa zdravila, morajo biti tudi magistralna zdravila kakovostna, varna in učinkovita. Pred pripravo magistralnega zdravila je treba vedno oceniti tveganje, da se določi raven sistema zagotavljanja kakovosti, ki jo je treba zagotoviti pri pripravi zdravila.
Z uvrstitvijo magistralnih zdravil v Kodeks magistralnih zdravil povečamo enotnost priprave in zagotovimo ustrezno kakovost magistralnih zdravil, zato si moramo prizadevati, da bo čim več monografij magistralnih zdravil uvrščenih v Kodeks.

7 LITERATURA

1. *Zakon o zdravilih (ZZdr-2). Uradni list RS, št. 17/14 z dne 7. 3. 2014.*
2. *Zakon o lekarniški dejavnosti (ZLD-1). Uradni list RS, št. 85/16 z dne 28. 12. 2016.*
3. *Resolution CM/RES (2016) on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients (Resolucija CM/RES (2016)1 o zahtevah za zagotavljanje kakovosti in varnosti zdravil, pripravljenih v lekarnah za posebne potrebe pacientov). Formularium Slovenicum 5.1/XVII Posebni del/Resolucija CM/RES(2016).*
4. *Grm S. et al. Kodeks magistralnih pripravkov. Lekarniška zbornica Slovenije, Ljubljana, 2013.*
5. *Bilten LZS, Lekarniška zbornica Slovenije, marec 2021.*
6. *Pravilnik o pogojih za izvajanje lekarniške dejavnosti. Uradni list RS, št. 28/18 z dne 20. 4. 2018.*
7. *PIC/S guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments. Pharmaceutical Inspection Convention, March 2014. https://picscheme.org/docview/3443. Dostop: julij 2022.*
8. *Dobra lekarniška praksa. Lekarniška zbornica Slovenije, 2012.*
9. *Pravilnik o vključevanju magistralnih zdravil v Kodeks magistralnih zdravil (delovna verzija). Lekarniška zbornica Slovenije, 2022.*
10. *Pravilnik o vključevanju magistralnih zdravil v Kodeks magistralnih zdravil, priloga 1: Smernice za pripravo monografije magistralnega zdravila (delovna verzija). Lekarniška zbornica Slovenije, 2022.*

POGLED ZAVODA ZA ZDRAVSTVENO ZAVAROVANJE SLOVENIJE NA PODROČJE MAGISTRALNIH ZDRAVIL

VIEW OF THE HEALTH INSURANCE INSTITUTE OF SLOVENIA ON THE FIELD OF EXTEMPORANEOUSLY PREPARED MEDICINES

AVTORJI / AUTHORS:
Anita Strmljan, mag. farm.
Vitoslava Samaluk, mag. farm.
Majda Povše, mag. farm., spec.
prim. mag. Jurij Fürst, dr. med., spec.

Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije, Miklošičeva cesta 24, Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: anita.strmljan@zzzs.si

POVZETEK

V prispevku je kratek pregled delovanja Zavoda za zdravstveno zavarovanje na področju magistralnih zdravil. Leta 1999 so se začeli izvajati nadzori predpisovanja in izdajanja zdravil na recept v lekarnah. Leta 2002 je Zavod za zdravstveno zavarovanje izdal prvo navodilo za predpisovanje in izdajanje magistralno pripravljenih zdravil v breme obveznega zdravstvenega zavarovanja. Od leta 2018 se razvrščena magistralna zdravila vodijo v Centralni bazi zdravil. Prikazana je njihova struktura po farmacevtskih oblikah ter podatki o izdatkih za magistralna zdravila, ki so v letu 2021 znašali 9,7 milijona evrov iz obveznega in dopolnilnih zavarovanj, kar predstavlja 1,6 % vseh izdatkov teh zavarovanj za zdravila na recept. Opisane so tudi najpogostejše napake pri obračunavanju zdravil. Analize podatkov in ugotovitve nadzorov so podlaga za nadaljnje sistemsko urejanje področja in optimiziranje predpisovanja in priprave zdravil v lekarnah.

KLJUČNE BESEDE:
financiranje, lista zdravil, magistralna zdravila, nadzori, obvezno zdravstveno zavarovanje

ABSTRACT

The paper briefly reviews the activities of the Health Insurance Institute of Slovenia in the field of extemporaneously prepared medicines. In 1999, audits on prescribing and dispensing of medicines were implemented in pharmacies. In 2002, the Health Insurance Institute of Slovenia published the first guideline on prescribing and dispensing extemporaneously prepared medicines. Since 2018, some extemporaneous preparations are included on the list of medicines and published in the National Medicines Database. Data are shown on expenditures of extemporaneously prepared medicines, which amounted to 9.7 million euros in 2021, representing 1.6 % of mandatory and supplementary health insurance expenditures for prescription drugs. The structure of extemporaneously prepared medicines according to pharmaceutical forms is presented. The most common errors in accounting for medicines are described. Data analyses and audits' findings

form the basis for further systemic regulation and optimization of drug prescribing and preparing in pharmacies.

KEY WORDS:
audits, compulsory health insurance, extemporaneously prepared medicines, financing, list of medicinal products

1 UVOD

V Zakonu o zdravilih in medicinskih pripomočkih iz leta 1999 je magistralno zdravilo poimenovano kot pripravek in obrazloženo kot zdravilo, ki ga izdelajo v lekarni po receptu za določenega uporabnika (1). Z razvojem stroke in spremembami potreb sistema zdravstvenega varstva se je preoblikovala tudi definicija magistralnega zdravila. Po Zakonu o zdravilih (ZZdr-2) je magistralno zdravilo za uporabo v humani medicini zdravilo, ki ga, kadar za doseganje terapevtskega učinka na trgu ni industrijsko proizvedenega ali galensko izdelanega zdravila z enako sestavo učinkovin in pomožnih snovi v ustrezni jakosti ali farmacevtski obliki, izdelajo v lekarni po zdravniškem receptu za posameznega pacienta oziroma skupino pacientov in ga izdajo neposredno po izdelavi (2).

2 PREDPISOVANJE MAGISTRALNIH ZDRAVIL V BREME ZDRAVSTVENEGA ZAVAROVANJA SKOZI ČAS

Leta 1999 so na Zavodu za zdravstveno zavarovanje (ZZZS) začeli izvajati finančno medicinske nadzore v lekarnah in odkrili, da se je zaradi različnega razumevanja dotedanjih navodil predpisovanje in izdajanje magistralnih zdravil med posameznimi regijami Slovenije močno razlikovalo. V želji, da se vsem zavarovancem omogoči enaka dostopnost magistralnih zdravil, predpisanih in pripravljenih v breme obveznega zdravstvenega zavarovanja (OZZ), je bilo leta 2002 v sodelovanju z Lekarniško zbornico Slovenije (LZS) in s posameznimi specialističnimi področji medicinske stroke pripravljeno prvo strukturirano navodilo za predpisovanje in izdajanje magistralno pripravljenih zdravil v breme OZZ (Navodilo). Navodilo je bilo objavljeno v Uradnem listu št. 22/2002 in Občasniku ZZZS leta 2002 (3). Osnovano je bilo na podlagi v Medicinskih razgledih objavljenega članka z naslovom Oficinalne farmacevtske oblike prof. dr. Jelke Šmid Korbar in prof. dr. Julijane Kristl ter v Registru zdravil RS objavljenega prispevka Magistralna receptura avtoric mag. Ane Jermol in Mihaele Tršinar (4, 5). Vsebina Navodila se je v obdobju dvajsetih let nekoliko preoblikovala in dopolnjevala in je danes zapisana v posameznih členih Pravilnika o razvrščanju, predpisovanju in izdajanju zdravil za uporabo v humani medicini ter v Pravilih obveznega zdravstvenega zavarovanja (Pravila) s prilogo Seznama magistralnih zdravil na recept (Seznam) (6, 7). Z namenom poenotenja predpisovanja magistralnih zdravil z industrijsko proizvedenimi zdravili je ZZZS v jeseni 2018 v sodelovanju s posameznimi specialističnimi področji medicinske stroke in LZS začel razvrščati posamezne skupine farmacevtskih oblik magistralnih zdravil. Z razvrščanjem so v Centralni bazi zdravil (CBZ) navedene vse informacije za poenoteno in olajšano predpisovanje, pripravo in obračun magistralnih zdravil ter s tem zagotovljena enaka dostopnost za zavarovane osebe v Sloveniji.

3 PRAVNA PODLAGA PREDPISOVANJA MAGISTRALNIH ZDRAVIL V BREME ZDRAVSTVENEGA ZAVAROVANJA

Zdravniki in farmacevti morajo magistralna, kot tudi preostala zdravila, predpisati, pripraviti in izdati skladno z naslednjimi zakonskimi in podzakonskimi akti:

- Zakon o zdravstvenem varstvu in zdravstvenem zavarovanju (ZZVZZ) (8),
- Zakon o lekarniški dejavnosti (9),
- Zakon o zdravilih (2),
- Zakon o proizvodnji in prometu s prepovedanimi drogami (ZPPPD) (10),
- Pravilnik o razvrščanju, predpisovanju in izdajanju zdravil za uporabo v humani medicini (6),
- Pravilnik o označevanju magistralnih pripravkov in o označevanju ter navodilu za uporabo galenskih izdelkov (11),
- Pravila obveznega zdravstvenega zavarovanja s prilogo Seznam magistralnih zdravil na recept (7).

Pri obračunu magistralnih zdravil morajo lekarne dodatno upoštevati še:

- pogodbene obveznosti z ZZZS,
- Splošni dogovor (12),
- Navodila o beleženju in obračunavanju zdravstvenih storitev in izdanih materialov in Prilogo 7: Navodila za zajem in posredovanje podatkov o izdanih zdravilih na recept v on-line sistemu (13).

4 IZDATKI ZA ZDRAVILA IN MAGISTRALNA ZDRAVILA V BREME ZDRAVSTVENEGA ZAVAROVANJA

Podatki ZZZS kažejo, da so se izdatki in poraba zdravil, izdanih na recept v breme OZZ in dopolnilnih zdravstvenih zavarovanj (PZZ), v obdobju zadnjih 10 let (2012–2021) močno povečali. Izdatki med leti 2012–2014 so se prehodno zmanjšali zaradi sistemskih ukrepov ZZZS in padca patentov finančno pomembnih skupin zdravil. Izdatki za zdravila so se v navedenem desetletnem obdobju povečali za 35,3 %, za magistralna zdravila pa za 54,5 % (sliki 1 in 2). Delež izdatkov za magistralna zdravila se glede na celotne izdatke za zdravila, izdana na zeleni recept, ni bistveno spreminjal. Celotni izdatki (OZZ in PZZ) za zdravila, izdana na zeleni recept, so v letu 2021 znašali 605.059.452 evrov. Vanje so vključeni tudi izdatki za magistralna zdravila, ki so znašali 9.422.450 evrov in so predstavljali 1,6 % izdatkov za zdravila na recept. Izdatki obveznega in dopolnilnih zavarovanj za magistralna zdravila, izdana na recept in po izjemnih povračilih (259. člen Pravil OZZ), so v letu 2021 znašali 9.676.955 evrov (slika 2). Izdatki OZZ za zdravila (izdana na zeleni recept in izjemna povračila zavarovanim osebam) so v letu 2021 znašali 412.903.096 evrov, kar predstavlja 11,7 % odhodkov ZZZS. Izdatki za magistralno pripravljen metadon in druga zdravila za nadomestno zdravljenje v Centrih za zdravljenje odvisnosti od drog so v letu 2021 znašali 2.563.349 evrov (14).

Slika 1: Izdatki obveznega in dopolnilnih zavarovanj (izraženi v EUR) in poraba (izražena v definiranih dnevnih odmerkih – DDD) za zdravila, izdana na recept v obdobju 2012–2021. Vir: Baza podatkov ZZZS.

Figure 1: Expenditures of mandatory and supplementary insurances (expressed in EUR) and consumption (expressed in defined daily doses – DDD) for prescription drugs in the period 2012–2021. Source: ZZZS database.

Slika 2: Izdatki obveznega in dopolnilnih zavarovanj za magistralna zdravila, izdana na recept in po izjemnih povračilih na osnovi 259. člena Pravil v obdobju 2012–2021, ter njihov delež glede na izdatke obveznega in dopolnilnih zavarovanj za zdravila, izdana na zeleni recept. Vir: Baza podatkov ZZZS.

Figure 2: Expenditures of mandatory and supplementary insurances for extemporaneously prepared medicines available on prescription or financed by the exceptional reimbursements based on Article 259 of the Rules, and their share in relation to the expenditures of mandatory and supplementary insurances for prescription drugs in the period 2012–2021. Source: ZZZS database.

Izdatki za zdravila se povečujejo predvsem zaradi večanja porabe dragih zdravil, ki so opredeljena kot strošek zdravljenja, ki presega 2.000 evrov letno na osebo. Delež izdatkov za ta zdravila je v letu 2021 predstavljal 39 % izdatkov za zdravila na recept (14). Tudi izdatki za magistralna zdravila se od leta 2016 dalje v večini povečujejo na račun dragih magistralnih zdravil, predvsem kanabinoidnih raztopin, ki so v letu 2021 ocenjeni na nekaj več kot milijon evrov.

Zdravila, vključno z magistralnimi zdravili, ki so aplicirana v času hospitalizacije, so v bolnišnični zdravstveni dejavnosti obračunana v sklopu zdravstvenih storitev, zato s podatki o izdatkih teh zdravil razpolagajo bolnišnice. ZZZS zdravstvenim ustanovam, s katerimi ima sklenjeno pogodbo, kot ločeno zaračunljiv material ločeno financira le nekatera dražja zdravila, ki se aplicirajo v specialistični in splošni zunajbolnišnični zdravstveni dejavnosti s seznama ampuliranih in dragih zdravil za ambulantno zdravljenje (Seznam A) ter bolnišnicam dodatno še draga zdravila s seznama bolnišničnih zdravil (Seznam B), na katerih ni magistralnih zdravil. Stroški za zdravila s Seznama A so v letu 2021 znašali 18.542.669 evrov, za zdravila s Seznama B pa 141.188.621 evrov.

Podatki o financiranju magistralnih zdravil se v zadnjih letih zaradi vodenja v CBZ in vse boljšega poročanja lekarn izboljšujejo. V predstavljeni analizi (preglednica 1) za leto 2021 je zajetih 98,5 % vseh receptov, iz katerih so farmacevtske oblike magistralnih zdravil določene na osnovi tipa obračunanih storitev in dodatno z nazivom magistralnega zdravila za tiste recepte, pri katerih iz obračunanih storitev ni moč določiti farmacevtske oblike. Preostalih receptov ni mogoče opredeliti. Velika večina receptov (83,4 %) je bila predpisana za dermalne oblike, ki imajo v celotni vrednosti 54,2-odstotni

delež. Sledijo peroralne oblike s 30,0-odstotnim deležem celotne vrednosti receptov in povprečno ceno 90,66 evrov na recept. Najvišjo vrednost na recept imajo subkutane farmacevtske oblike (analgetične črpalke) s povprečno ceno 264,08 evrov na recept. Celotna vrednost receptov magistralnih zdravil v analizi se razlikuje od vrednosti, navedene v Letnem poročilu ZZZS 2021 (14), zaradi naknadno prejetih popravkov obračunov (zajem podatkov v juniju 2022).

5 RAZVRŠČANJE MAGISTRALNIH ZDRAVIL NA LISTO ZDRAVIL

V skladu s Pravili ima zavarovana oseba pravico do magistralnih zdravil na recept, ki jih ZZZS razvrsti na pozitivno ali vmesno listo, in magistralnih zdravil, ki so navedena v Seznamu, ki je priloga Pravil. ZZZS je v sodelovanju s posameznimi specialističnimi področji medicinske stroke (npr. z Očesno kliniko UKC Ljubljana) in LZS v letu 2018 na podlagi 3. člena Pravilnika o razvrščanju zdravil na listo (15) začel razvrščati na listo zdravil magistralna zdravila, ki se na podlagi recepta zdravnika pripravljajo v lekarni, ker na trgu ni industrijsko proizvedenega ali galenskega zdravila z enako ali primerljivo sestavo učinkovin in v primerljivi jakosti ali farmacevtski obliki. V postopku razvrščanja se magistralnemu zdravilu določi naziv, nacionalni identifikator zdravila (nacionalna šifra zdravila, kot je poimenovana v CBZ ali delovna šifra zdravila), listo zdravila, omejitev predpisovanja ter ostale podatke magistralnega zdravila, ki jih je potrebno vnesti v CBZ v skladu s Pravilnikom o centralni bazi zdravil za uporabo v humani medicini (16). Magistralna zdravila, ki so bila pred razvrstitvijo navedena v prilogi Pravil, so iz priloge umaknjena in se ne smejo več obračunavati z navedbo šifre 000000. Iz določene razvrščene skupine magistralnih zdravil (npr. oftalmiki) se lahko predpišejo in pripravijo v breme OZZ le tista magistralna zdravila, ki so razvrščena na listo. V kolikor medicinska ali farmacevtska stroka zazna potrebo po uporabi novih, še nerazvrščenih magistralnih zdravil, lahko zdravstvene institucije na ZZZS podajo strokovno obrazloženo pobudo za razvrstitev. Pobuda za razvrstitev magistralnega zdravila mora biti skladna s 30. členom Pravilnika o razvrščanju zdravil na listo (15). Obrazec je dostopen na spletni strani ZZZS (17).

Predpis razvrščenega magistralnega zdravila v e-receptu je primerljiv predpisu industrijsko proizvedenega zdravila. Zdravnik poišče v sistemu magistralno zdravilo z nazivom ali nacionalnim identifikatorjem, ali pa uporabi v CBZ vneseno recepturo magistralnega zdravila. Z razvrstitvijo magistralnega zdravila so definirane tudi storitve, ki jih lekarna sme obračunati za posamezno magistralno zdravilo. Raz-

Preglednica 1: Izdatki obveznega in dopolnilnih zavarovanj za magistralna zdravila, izdana na recept v letu 2021, glede na farmacevtsko obliko. Vir: Baza podatkov ZZZS.

Table 1: Expenditures of mandatory and supplementary insurances for extemporaneously prepared medicines according to pharmaceutical form, issued on prescriptions in 2021. Source: ZZZS database.

Farmacevtska oblika (FO) magistralnega zdravila	Število receptov in delež (%)	Količina izdanega zdravila (število pakiranj)	OZZ vrednost receptov (€)	Celotna vrednost receptov (€)	Povprečna vrednost receptov (€)
Dermalne FO	266.349 (83,38)	279.233	4.170.086	5.084.430	19,09
Peroralne FO	30.994 (9,70)	86.697	2.747.910	2.809.918	90,66
Subkutane FO	2481 (0,78)	3573	571.204	655.176	264,08
FO za oko	7190 (2,25)	11.533	255.979	412.559	57,38
FO za inhaliranje	1009 (0,32)	19.788	139.077	145.728	144,43
Oralne FO	5980 (1,87)	7399	118.937	145.837	24,39
Rektalne FO	126 (0,04)	1028	20.879	26.766	212,43
Vaginalne FO	526 (0,16)	678	15.198	19.251	36,60
Nazalne FO	63 (0,02)	133	1990	1990	31,59
Neopredeljena mag. zdravila	4703 (1,47)	6048	60.383	74.502	15,84
Skupaj	319.421 (100,00)	416.110	8.101.643	9.376.157	29,35

vrščanje magistralnih zdravil je poenostavilo in poenotilo postopek predpisovanja in obračunavanja magistralnih zdravil ter omogočilo sledljivost porabe magistralnih zdravil po zavarovanih osebah, farmacevtskih oblikah, farmakoloških skupinah in izvajalcih zdravstvenega varstva.

Trenutno (september 2022) so na listo zdravil razvrščena magistralna zdravila v farmacevtskih oblikah za oko in inhaliranje ter vaginalne in rektalne farmacevtske oblike. V letu 2022 so v pripravi za razvrstitev na listo še tekoče peroralne farmacevtske oblike (raztopine/suspenzije), peroralni praški, analgetične črpalke in farmacevtske oblike za oralno uporabo. Na listi so tudi posamezna magistralna zdravila, ki so bila razvrščena na osnovi strokovnih pobud. Seznam vseh na listo razvrščenih magistralnih zdravil je dostopen na vstopni strani CBZ med vnaprej pripravljenimi seznami zdravil (slika 3) (18).

Zdravnik ob predpisu magistralnega zdravila, ki je pravica na podlagi Pravil, preveri, ali je razvrščeno na listo zdravil. Razvrščena zdravila imajo v CBZ poleg naziva navedeno oznako liste, nacionalni identifikator, oznako ATC in ime ATC skupine. Predpiše ga z nazivom oziroma recepturo, s katero je magistralno zdravilo razvrščeno na listo. V primerih, ko zdravnik pomotoma na recept predpiše magistralno zdravilo, ki je le zavedeno v CBZ, ni pa razvrščeno na listo (npr. Ciklosporin 0,5 % kapljice za oko s šifro 601104), ali predpiše magistralno zdravilo, ki ni navedeno v Seznamu in ni razvrščeno na listo magistralnih zdravil, je zavarovana oseba samoplačnik. Pred samo pripravo, izdajo in obračunom magistralnega zdravila farmacevt v lekarni preveri, ali je predpisano magistralno zdravilo pravica iz OZZ in ga obračuna z ustrezno nacionalno šifro, s katero je zdravilo razvrščeno. Lekarna sme v breme OZZ obračunati le magistralna zdravila, predpisana z ustrezno recepturo ali nazivom magistralnega zdravila, ki so razvrščena na listo in tista magistralna zdravila, ki so navedena v Seznamu.

Če zdravnik želi predpisati npr. Vitaminsko mazilo za oko, ga vpiše le s tem nazivom, izpolni ostale rubrike e-recepta in ga pošlje v sistem. Na papirnatem receptu navede le naziv ali ustrezno recepturo magistralnega zdravila, s katero je magistralno zdravilo razvrščeno. V lekarni farmacevt pripravi, izda in obračuna Vitaminsko mazilo za oko s šifro 601257, v standardni recepturi v tubi s 5 g mazila. V primeru predpisa Vitaminskega mazila za oko na recept z ustrezno recepturo lahko lekarna obračuna magistralno zdravilo v breme OZZ le v primeru, da ga obračuna in pošlje v sistem s šifro, s katero je magistralno zdravilo razvrščeno. V primeru, da lekarna obračuna nerazvrščeno magistralno zdravilo s šifro 000000, ki ni več na Seznamu, ZZZS obračuna magistralnega zdravila v nadzornem postopku ne bo priznal. Podobno lahko obrazložimo v primeru predpisa paracetamola 500 mg s splošnim imenom. Lekarna lahko obračuna v breme OZZ le na listo razvrščeno zdravilo z dodeljeno nacionalno šifro 034487, ne pa nerazvrščenega zdravila z dodeljeno nacionalno šifro 041360, čeprav gre v obeh primerih za enako zdravilo.

6 NADZORNA DEJAVNOST OBRAČUNAVANJA MAGISTRALNIH ZDRAVIL

V nadzorni dejavnosti preverjamo, ali je obračun magistralnih zdravil v lekarnah skladen s Pravili, Seznamom, Splošnim dogovorom ter ostalimi predpisi, ki urejajo predpisovanje zdravil za uporabo v humani medicini in splošnimi akti ZZZS. Pri tem opažamo, da izvajalci še vedno pripravljajo in obračuna-

Slika 3: Hitra izbira za razvrščena magistralna zdravila na spletni Centralni bazi zdravil (CBZ).
Figure 3: A quick choice for a complete list of extemporaneously prepared medicines at the online National Medicines Database (CBZ).

vajo magistralna zdravila neskladno s Seznamom ter s tretjim odstavkom 59. člena Pravil, čeprav se ta odstavek člena Pravil v bistvenih točkah ni spreminjal vse od leta 2002 (3).

Magistralna zdravila morajo biti pripravljena strokovno, vendar hkrati tudi racionalno in obračunana na podlagi dejanskih stroškov izdelave. Opažamo, da so nekatera magistralna zdravila zaradi neracionalne priprave, obračunana v bistveno višjem znesku, kot bi bila ob racionalni pripravi. Osnovno načelo je, da se, ne glede na predpis zdravnika, magistralno zdravilo izdela v optimalnem pakiranju glede na predpisano količino in obdobje zdravljenja. Ob tem se upošteva rok uporabnosti zdravila, definiran v Kodeksu magistralnih zdravil.

V nadzorih pri izvajalcih opažamo odklone tako pri obračunavanju sestavin kot storitev. Ugotavljamo neracionalno obračunavanje sestavin (učinkovin v obliki tablet ali kapsul, mazil ter mazilnih podlag, potrošnega materiala, zaščitne opreme (npr. kapa, maska, rokavice, plašč), signatur ter kala. V aktih ZZZS kalo ni naveden kot strošek, ki bi ga lahko lekarne obračunale ZZZS. Pri storitvah pa opažamo obračunavanje nepravilnih storitev, preveliko ali premajhno količino obračunanih storitev in sočasen obračun storitev za dve različni farmacevtski obliki.

ZZZS je v obdobju od konca leta 2018 preko LZS izvajalce večkrat pozval k ustreznemu obračunavanju razvrščenih magistralnih zdravil. Vendar izvajalci še vedno obračunavajo nerazvrščena magistralna zdravila s šifro 000000, ki niso navedena na Seznamu, čeprav so na trgu prisotna na listo zdravil razvrščena magistralna zdravila z dodeljeno nacionalno šifro, galenska zdravila ali industrijsko proizvedena zdravila. Dodatno je ZZZS z okrožnico ZAE 48/18 (19) izvajalce lekarniške dejavnosti pozval k ustrezni navedbi naziva izdanega in obračunanega magistralnega zdravila, vendar je bil v letu 2020 še vedno pri več kot polovici obračunanih receptov neustrezno naveden naziv magistralnega zdravila (npr. Magistralno zdravilo, Mazilo XXX (ime in priimek zavarovane osebe), sedemmestno zaporedje števil, navedba le ene sestavine magistralnega zdravila, prazno polje ali delno izpolnjeno polje), iz katerega ni mogoče razbrati vsebine in količine pripravljenega magistralnega zdravila.

7 SKLEP

Področje magistralnih zdravil je z vidika ZZZS zelo pomembno, saj dopolnjuje področje industrijsko proizvedenih zdravil. Prof. dr. Jelka Šmid Korbar in prof. dr. Julijana Kristl sta v članku Oficinalne farmacevtske oblike zapisali, da magistralna zdravila zdravniku omogočajo individualno odmerjanje in kombiniranje zdravilnih učinkovin ter pomožnih snovi, vendar morajo biti kombinacije smiselne, kompatibilne ter strokovno argumentirane. Preudarno pripravljeno magistralno zdravilo pa odraža sposobnost farmacevta, da bolniku izda najprimernejše zdravilo glede na zdravnikov predpis. S tem prihrani tudi čas, potreben za delo, in zmanjša okoljske obremenitve. Vsi udeleženci v sistemu javnega zdravstvenega varstva smo zavezani k skrbnemu ravnanju z zaupanimi sredstvi in enotni obravnavi zavarovanih oseb.

8 LITERATURA

1. *Zakon o zdravilih in medicinskih pripomočkih (ZZMP). Dostopno 15. 9. 2022 na naslovu: https://www.uradni-list.si/glasilo-uradni-list-rs/vsebina/1999-01-4814/zakon-o-zdravilih-in-medicinskih-pripomockih-zzmp?h=zakon%20o%20zdravilih*
2. *Zakon o zdravilih (ZZdr-2). Uradni list RS, št. 17/14 in 66/19.*
3. *Novak-Gosarič D. Predpisovanje in izdajanje magistralnih zdravil v breme zdravstvenega zavarovanja. Občasnik ZZZS. 2002; X (1): 35 – 40. Dostopno 20. 7. 2022 na naslovu: https://api.zzzs.si/zzzs/info/egradiva.nsf/0/be2cf537ac16164dc1256b9f0026f951/$FILE/m102x.pdf*
4. *Šmid-Korbar J, Kristl J. Oficinalne farmacevtske oblike. Med Razgl. 1999 (4); 38: 569–89. Dostopno 20. 7. 2022 na naslovu: https://medrazgl.si/oficinalne-farmacevtske-oblike/*
5. *Jermol A, Tršinar M. Magistralna receptura. Register zdravil Republike Slovenije VI. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, 2000: 545-7.*
6. *Pravilnik o razvrščanju, predpisovanju in izdajanju zdravil za uporabo v humani medicini. Uradni list RS, št. 86/08, 45/10, 38/12 in 17/14 – ZZdr-2.*
7. *Pravila obveznega zdravstvenega zavarovanja. Uradni list RS, št. 79/94, 73/95, 39/96, 70/96, 47/97, 3/98, 3/98, 51/98 – odl. US, 73/98 – odl. US, 90/98, 6/99 – popr., 109/99 – odl. US, 61/00, 64/00 – popr., 91/00 – popr., 59/02, 18/03, 30/03, 35/03 – popr., 78/03, 84/04, 44/05, 86/06, 90/06 – popr., 64/07, 33/08, 7/09, 88/09, 30/11, 49/12, 106/12, 99/13 – ZSVarPre-C, 25/14 – odl. US, 25/14, 85/14, 10/17 – ZČmIS, 64/18, 4/20, 42/21 – odl. US, 61/21, 159/21 – ZZVZZ-P, 183/21 in 196/21 – ZDOsk)*
8. *Zakon o zdravstvenem varstvu in zdravstvenem zavarovanju (ZZVZZ). Uradni list RS, št. 72/06, 114/06 – ZUTPG, 91/07, 76/08, 62/10 – ZUPJS, 87/11, 40/12 – ZUJF, 21/13 – ZUTD-A, 91/13, 99/13 – ZUPJS-C, 99/13 – ZSVarPre-C, 111/13 – ZMEPIZ-1, 95/14 – ZUJF-C, 47/15 – ZZSDT, 61/17 – ZUPŠ, 64/17 – ZZDej-K, 36/19, 189/20 – ZFRO, 51/21, 159/21, 196/21 – ZDOsk, 15/22, 43/22 in 100/22 – ZNUZSZS).*
9. *Zakon o lekarniški dejavnosti (ZLD-1). Uradni list RS, št. 85/16, 77/17, 73/19 in 186/21.*
10. *Zakon o proizvodnji in prometu s prepovedanimi drogami (ZPPPD). Zakon o proizvodnji in prometu s prepovedanimi*

drogami. Uradni list RS, št. 108/99, 44/00, 2/04 – ZZdrl-A in 47/04 – ZdZPZ.

11. *Pravilnik o označevanju magistralnih pripravkov in o označevanju ter navodilu za uporabo galenskih izdelkov. Uradni list RS, št. 15/07 in 85/16 – ZLD-1.*
12. *ZZZS, e-gradiva. Splošni dogovor. Dostopno 14. 9. 2022 na naslovu: https://partner.zzzs.si/wps/portal/portali/aizv/zdravstvene_storitve/splosni_dogovori_in_aneksi/splosni_dogovori_in_aneksi*
13. *ZZZS, e-gradiva. Navodilo o beleženju in obračunavanju zdravstvenih storitev in izdanih materialov. Dostopno 14. 9. 2022 na naslovu: https://www.zzzs.si/?id=126&detail=8B39572A03527FECC12585A0002C4D20*
14. *ZZZS, e-gradiva. Letno poročilo ZZZS 2021. Dostopno 21. 7. 2022 na naslovu: https://www.zzzs.si/?id=126&detail=12ED7829B4BE74DCC12587F80044EABD*
15. *Pravilnik o razvrščanju zdravil na listo. Uradni list RS, št. 35/13.*
16. *Pravilnik o centralni bazi zdravil za uporabo v humani medicini. Uradni list RS, št. 21/17.*
17. *ZZZS, e-gradiva. Priloga 1, Pravilnik o razvrščanju zdravil, pobude. Dostopno 20. 7. 2022 na naslovu: https://www.zzzs.si/?id=126&detail=9D6FC5C27555EC9EC125853F002CCEDB*
18. *Centralna baza zdravil. Dostopno 20. 7. 2022 na naslovu: http://www.cbz.si*
19. *ZZZS, e-gradiva. Okrožnica ZAE 48/18: Dopolnitev podatkov o izdanih zdravilih na recept s podrobnimi podatki o magistralnih zdravilih ter dopolnitev kontrol lekarniških storitev za magistralna zdravila brez dodeljene šifre. Dostopno 20. 7. 2022 na naslovu: https://www.zzzs.si/?id=126&detail=33C5ECCD2B9D6BA5C12583290028E92A*

POGLED JAVNE AGENCIJE RS ZA ZDRAVILA IN MEDICINSKE PRIPOMOČKE NA PODROČJE MAGISTRALNIH ZDRAVIL: IZKUŠNJE IZ NADZOROV V LEKARNAH

VIEW OF THE AGENCY FOR MEDICINAL PRODUCTS AND MEDICAL DEVICES OF THE REPUBLIC OF SLOVENIA ON THE FIELD OF EXTEMPORANEOUSLY PREPARED MEDICINES: FINDINGS FROM PHARMACY INSPECTIONS

AVTORICA / AUTHOR:
Tadeja Zupančič, mag. farm.

Javna agencija RS za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmacevtsko inšpekcijo, Slovenčeva ulica 22, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: tadeja.zupancic@jazmp.si

POVZETEK

Vsa zdravila morajo biti kakovostna, varna in učinkovita, to velja tudi za zdravila, pripravljena v lekarnah. Pripravljena morajo biti tako, da ustrezajo predvidenemu namenu in da njihova kakovost dosledno ustreza opredeljenim zahtevam. Za zanesljivo doseganje tega cilja mora obstajati celovito zasnovan in pravilno izveden sistem zagotavljanja kakovosti, ki vključuje načela dobrih praks in smernic. Sistem zagotavljanja kakovosti je treba dokumentirati in spremljati njegovo učinkovitost. V prispevku so predstavljene ugotovitve farmacevtskega nadzora s področja priprave magistralnih zdravil v lekarnah z vidika usklajenosti z zakonodajo.

KLJUČNE BESEDE:
farmakovigilanca, magistralno zdravilo, ocena tveganja, preskrba, sistem kakovosti

ABSTRACT

All medicines must be of high quality, safe and effective, this also applies to medicines prepared in pharmacies. They must be prepared in such a way that they correspond to the intended purpose and that their quality consistently meets the defined requirements. In order to reliably achieve this goal, there must be a comprehensively designed and properly implemented quality assurance system that incorporates the principles of good practices and guidelines. The quality assurance system must be documented and its effectiveness monitored. The article presents the findings of pharmaceutical inspections in the field of preparation extemporaneously prepared medicines in pharmacies from the perspective of compliance with legislation.

KEY WORDS:
extemporaneously prepared medicine, pharmacovigilance, quality system, risk assessment, supply

1 UVOD

Javna agencija RS za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP) ima poleg regulatorne in nadzorne funkcije na

področju zdravil tudi nadzorno funkcijo na področju lekarniške dejavnosti. V januarju 2017 je stopil v veljavo Zakon o lekarniški dejavnosti (ZLD-1), ki je kot novost vpeljal pristojnost farmacevtskih inšpektorjev JAZMP za nadzor nad izvajanjem nekaterih določb tega zakona (1). Prve nadzore smo izvedli v začetku leta 2020, najprej v javnih zavodih, kasneje tudi pri koncesionarjih, in sicer na podlagi ocene tveganja lekarniških dejavnosti, pri čemer je priprava magistralnih zdravil eden izmed ključnih faktorjev. Inšpekcijski nadzor, kot ga opredeljuje Zakon o inšpekcijskem nadzoru (ZIN) (2), je nadzor nad izvajanjem oziroma spoštovanjem zakonov in drugih predpisov. Pri preverjanju priprave magistralnih zdravil farmacevtski inšpektor s pregledom prostorov, opreme in dokumentacije ugotavlja, ali postopek priprave magistralnih zdravil poteka v okviru ustreznega sistema kakovosti in v skladu s standardi, ustreznimi za farmacevtsko obliko zdravila.

2 DOVOLJENJE ZA IZVAJANJE LEKARNIŠKE DEJAVNOSTI

Izvajalec lekarniške dejavnosti lahko pripravlja magistralna zdravila, če izpolnjuje pogoje v skladu z ZLD-1. Izdeluje in pripravlja lahko le tiste farmacevtske oblike, za katere izpolnjuje pogoje ter za katere je v skladu s tem zakonom pridobil dovoljenje v skladu s prvim odstavkom 67. člena tega zakona (1).

Postopek pridobitve dovoljenje se začne z vlogo izvajalca lekarniške dejavnosti, ki jo ta vloži pred začetkom izvajanja lekarniške dejavnosti. V vlogi označi tiste dejavnosti, ki jih namerava izvajati. Izpolnjevanje pogojev za pridobitev dovoljenja ugotavlja verifikacijska komisija, med drugim preverja tudi izpolnjevanje pogojev za pripravo v vlogi navedenih farmacevtskih oblik. Na podlagi ugotovitev komisije Ministrstvo za zdravje izda dovoljenje za izvajanje lekarniške dejavnosti, v katerem so navedene vse dejavnosti, ki jih lekarna lahko izvaja. Navedene so tudi vse farmacevtske oblike, ki jih lekarna lahko pripravlja.

Izvajalec lekarniške dejavnosti vloži vlogo za spremembo dovoljenja za izvajanje lekarniške dejavnosti v primeru i) selitve prostorov obstoječe oblike izvajanja lekarniške dejavnosti, ii) prenovitve prostorov obstoječe oblike izvajanja lekarniške dejavnosti, ki ima za posledico spremembo pogojev, določenih s tem pravilnikom, iii) spremembe obsega strokovnega dela (3).

V primeru, da lekarna želi spremeniti obseg priprave magistralnih zdravil (uvesti ali prenehati s pripravo določene farmacevtske oblike), mora na Ministrstvo za zdravje vložiti vlogo za spremembo dovoljenja za izvajanje lekarniške dejavnosti.

Primer iz inšpekcijskega nadzora: V dovoljenju za izvajanje lekarniške dejavnosti je bila navedena priprava sterilnih farmacevtskih oblik. Na nadzoru je vodja lekarne pojasnila, da le-teh že dolgo ne pripravljajo več. Aseptična komora je bila še vedno v prostoru za pripravo magistralnih zdravil, opremljena z obvestilom »ni v uporabi«. Inšpektorica je ugotovila, da rednih validacij in mikrobiološke kontrole aseptične komore lekarna ne izvaja. Iz izpisa priprave in izdaje magistralnih zdravil je bilo razvidno, da v zadnjih šestih mesecih v lekarni niso pripravili nobenega sterilnega magistralnega zdravila. Na nadzoru je bila ugotovljena pomanjkljivost: »Lekarna ima dovoljenje za pripravo sterilnih magistralnih zdravil, vendar te dejavnosti ne izvaja«, z obrazložitvijo: »V odločbi za izvajanje lekarniške dejavnosti so navedena strokovna dela, ki jih lekarna lahko opravlja, kar pomeni, da za ta strokovna dela izpolnjuje pogoje, ki so določeni z ZLD-1. V primeru, da se lekarna preseli, prenovi ali spremeni obseg strokovnega dela, je potrebno podati novo vlogo za verifikacijo lekarne takoj po opravljeni spremembi.« Lekarna je na Ministrstvo za zdravje vložila vlogo za izdajo novega dovoljenja za izvajanje lekarniške dejavnosti s pojasnilom, da sterilnih farmacevtskih oblik ne pripravljajo več in s tem ustrezno odpravila na nadzoru ugotovljeno pomanjkljivost.

3 SISTEM KAKOVOSTI

Priprava magistralnih zdravil poteka pri izvajalcu lekarniške dejavnosti v okviru ustreznega sistema kakovosti in v skladu s standardi, ustreznimi za farmacevtsko obliko zdravila (1).

Pripravo magistralnih zdravil opredeljuje 83. člen ZLD-1, natančnejši pogoji v zvezi s pripravo magistralnih zdravil v lekarni pa so opredeljeni v Pravilniku o pogojih za izvajanje lekarniške dejavnosti (3) in v Pravilih dobre lekarniške prakse (4). Pravilnik o označevanju magistralnih pripravkov in o označevanju ter navodilu za uporabo galenskih izdelkov (5) ni več veljaven, se pa še vedno uporablja (ker novega pravilnika še ni), Dobra praksa pri pripravi zdravil pri izvajalcih zdravstvene dejavnosti (Pharmaceutical Inspection

Convention) (6) pa še ni implementirana v Pravila dobre lekarniške prakse.
Na nadzoru je farmacevtski inšpektor pozoren na zavedanje vseh sodelujočih pri pripravi magistralnih zdravil o pomenu zagotavljanja kakovosti. Sistem zagotavljanja kakovosti mora biti v skladu z načeli in smernicami dobrih praks in kontrole kakovosti.

Izvajalec lekarniške dejavnosti, ki pripravlja magistralna zdravila z nizko stopnjo tveganja po Evropski farmakopeji in Resoluciji, mora izpolnjevati pogoje za pripravo magistralnih zdravil v skladu z dobro lekarniško prakso. Izvajalec lekarniške dejavnosti, ki pripravlja magistralna zdravila z visoko stopnjo tveganja po Evropski farmakopeji in Resoluciji, mora izpolnjevati pogoje za pripravo magistralnih zdravil v skladu z dobro lekarniško prakso, usklajeno z dobro prakso pri pripravi zdravil pri izvajalcih zdravstvene dejavnosti, ob upoštevanju dodatkov, ki urejajo pogoje za sterilno pripravo zdravil (3).
Dobra lekarniška praksa, usklajena z dobro prakso pri pripravi zdravil pri izvajalcih zdravstvene dejavnosti, ob upoštevanju dodatkov, ki urejajo pogoje za sterilno pripravo zdravil, je še v pripravi. Za sterilno pripravo magistralnih zdravil so izvajalci lekarniške dejavnosti iz EU smernic in strokovne literature povzeli bistvene zahteve in jih opisali v svojih internih dokumentih (SOP, Navodilo, Pravilnik …). Na inšpekcijskih nadzorih se je izkazalo, da se takšna začasna rešitev večinoma ustrezno izvaja, se pa kljub temu pojavljajo vprašanja in nejasnosti glede zagotavljanja ustreznih pogojev.
Veliko izvajalcev lekarniške dejavnosti je ocenilo, da so zahteve za pripravo sterilnih magistralnih zdravil za njih neizvedljive, zato so se odločili, da sterilne priprave ne bodo več izvajali. Javni zavodi so ta problem rešili tako, da sterilno pripravo magistralnih zdravil za vse njihove enote izvaja lekarna, ki zagotavlja ustrezne pogoje. Pri koncesionarjih pa smo na nadzorih zaznali, da paciente pošiljajo v najbližjo lekarno, ki pripravlja sterilna magistralna zdravila, ali pa z njo sklenejo pogodbo, s katero uredijo preskrbo s sterilnimi magistralnimi zdravili v svoji lekarni. Vse omenjene rešitve so ustrezne, je pa potrebno postopek natančno opisati (SOP, Navodilo, …) ter opredeliti naloge in odgovornosti.

4 DOKUMENTIRAN POSTOPEK OCENE TVEGANJA

Tretji odstavek 83. člena ZLD-1 določa, da mora izvajalec lekarniške dejavnosti za vsa magistralna zdravila, ki jih pripravlja, izvesti dokumentiran postopek ocene tveganja v skladu z Evropsko farmakopejo in Resolucijo o zahtevah za zagotavljanje kakovosti in varnosti farmacevtskih izdelkov, pripravljenih v lekarnah za posebne potrebe pacientov *(Resolution CM/ResAP(2011)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients)* (10).
Na nadzorih se je sprva pokazalo, da te določbe zakona izvajalci lekarniške dejavnosti ne poznajo ali pa je niso razumeli, kasneje so to ustrezno uredili.

Izvajalec lekarniške dejavnosti, ki pripravlja magistralna zdravila z visoko stopnjo tveganja, mora vlogi priložiti oceno tveganja iz tretjega odstavka 83. člena Zakona o lekarniški dejavnosti (Uradni list RS, št. 85/16 in 77/17), ki jo odobri organ, pristojen za zdravila (3).
V skladu s Pravilnikom o pogojih za izvajanje lekarniške dejavnosti (Pravilnik) mora izvajalec lekarniške dejavnosti, ki pripravlja magistralna zdravila z visokim tveganjem, vlogi za pridobitev dovoljenja za izvajanje lekarniške dejavnosti priložiti oceno tveganja iz tretjega odstavka 83. člena ZLD-1, ki jo potrdi organ, pristojen za zdravila. JAZMP je na osnovi Resolucije o zahtevah za zagotavljanje kakovosti in varnosti farmacevtskih izdelkov, pripravljenih v lekarnah za posebne potrebe pacientov pripravila Smernice za izdelavo ocene tveganja za izdelavo magistralnih in galenskih zdravil, in jih objavila na svoji spletni strani (9). Te smernice temeljijo na predpostavki, da imajo izvajalci lekarniške dejavnosti vpeljan ustrezen sistem kakovosti, vzdrževano in kvalificirano opremo ter zadostno število ustrezno usposobljenega osebja skladno z zahtevami Pravilnika. Dejavniki, ki jih predvideva Resolucija, in jih je potrebno upoštevati pri oceni tveganja, so: farmacevtska oblika in način aplikacije, letna pripravljena količina, farmakološki učinek zdravilne učinkovine, način priprave in oskrba. Resolucija predvideva dve stopnji ocene tveganja, in sicer visoko in nizko tveganje. Vsak izmed odločitvenih dejavnikov se opredeli s faktorjem tveganja od 1 (najnižje tveganje) do 5 (najvišje tveganje). Zmnožek vseh določenih faktorjev tveganja določi stopnjo ocene tveganja. V kolikor je zmnožek večji od 100, se izdelki opredelijo kot taki z visokim tveganjem, v kolikor je zmnožek manjši ali enak 100, pa kot izdelki z nizkim tveganjem (10).
Za pomoč pri pripravi vloge za potrditev ocene tveganja je na spletni strani JAZMP objavljen še obrazec Ocena tveganja za izdelavo galenskih in magistralnih zdravil (9).
V Tarifi Javne agencije Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (Uradni list RS, št. 209/21), je bila s 1. 1. 2022 za odobritev ocene tveganja za pripravo ma-

gistralnih zdravil z visoko stopnjo tveganja uvedena pristojbina v znesku 250,00 EUR (11).

5 KONTROLA KAKOVOSTI VHODNIH SNOVI

Izvajalec lekarniške dejavnosti lahko za pripravo magistralnih zdravil uporablja učinkovine, ki ustrezajo monografijam Evropske farmakopeje, ali kadar snov ni opisana v posebni monografiji Evropske farmakopeje, drugim veljavnim farmakopejam, in industrijsko izdelana zdravila (1).

Za kontrolo kakovosti vhodnih snovi, ki jih uporabljajo pri pripravi magistralnih zdravil, izvajalci lekarniške dejavnosti vpisujejo in evidentirajo analizne liste, in izvajajo organoleptično kontrolo farmacevtskih substanc. Za pripravo magistralnih zdravil uporabljajo učinkovine, ki ustrezajo monografijam Evropske farmakopeje ali drugim veljavnim farmakopejam, in industrijsko izdelana zdravila.

Na nadzorih je bilo ugotovljeno, da ima večina lekarn dostop do monografij, ki jim morajo vhodne substance ustrezati, vendar skladnosti analiznih izvidov s predpisom, ki mu ustrezajo, ne preverjajo ali pa preverjanje skladnosti ne evidentirajo ustrezno.

Primer iz inšpekcijskega nadzora: Pri izvajalcu lekarniške dejavnosti, kjer skladnosti analiznih izvidov s predpisom, ki mu ustrezajo, ne preverjajo, je vodstvo lekarne pojasnilo, da nimajo dostopa do monografij, ki jim morajo vhodne substance ustrezati. Farmacevtska inšpektorica je ocenila, da to pojasnilo ni ustrezno, saj mora lekarna imeti, v skladu s Pravilnikom (18. člen), sodobno strokovno literaturo in vire za informiranje in svetovanje o zdravilih, o izdelavi in zagotavljanju kakovosti zdravil, v pisni ali elektronski obliki.

6 FARMAKOVIGILANCA MAGISTRALNIH ZDRAVIL

Sistem farmakovigilance opredeljujeta Zakon o zdravilih (ZZdr-2) (7) in Pravilnik o farmakovigilanci zdravil za uporabo v humani medicini (Pravilnik o farmakovigilanci) (8). Spremljanje podatkov in poročanje o neželenih učinkih zdravil ali sumu nanje ter vzpostavitev in vzdrževanje sistema farmakovigilance za magistralna in galenska zdravila so v Zakonu o lekarniški dejavnosti (ZLD-1) vključeni v obseg lekarniške dejavnosti.

6.1 POROČANJE O NEŽELENIH UČINKIH ZDRAVIL ALI SUMU NANJE

Za poročanje izvajalca lekarniške dejavnosti o domnevnih neželenih učinkih magistralnih in galenskih zdravil se uporabljajo postopki poročanja nacionalnemu centru za farmakovigilanco v skladu s predpisi, ki urejajo zdravila (1).

ZLD-1 posebej poudarja obveznost poročanja o domnevnih neželenih učinkih magistralnih in galenskih zdravil ter nas vodi na postopke, ki so opisani v ZZdr-2 in Pravilniku za farmakovigilanco. Po ZZdr-2 in Pravilniku o farmakovigilanci je poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravil za zdravstvene delavce obvezno (7). O neželenih učinkih zdravil se poroča nacionalnemu centru za farmakovigilanco (JAZMP), in sicer najpozneje v 15 dneh od ugotovitve (8). Poroča se o vseh resnih domnevnih neželenih učinkih, vseh nepričakovanih domnevnih neželenih učinkih, ki niso resni, in vseh domnevnih neželenih učinkih, ki so posledica napake, povezane z uporabo zdravila, nepravilne uporabe, zlorabe, prevelikega odmerjanja, neodobrene uporabe in poklicne izpostavljenosti zdravilu, vseh domnevnih neželenih učinkih zdravil za uporabo v humani medicini, ki so na seznamu zdravil pod dodatnim nadzorom, ki ga v skladu s 23. členom Uredbe 726/2004/ES objavi EMA (7); poroča se tudi, kadar je uporaba zdravila povzročila, ali se sumi, da je povzročila škodljivo medsebojno delovanje z drugim zdravilom, o kakršnemkoli sumu na povečanje pogostnosti pojavljanja domnevnega neželenega učinka zdravila, o sumu na neučinkovitost zdravila, katere posledica je ocenjena kot klinično pomembna (8). Poročilo o domnevnem neželenem učinku zdravila se posreduje na način, kot je objavljeno na spletni strani JAZMP (12).

Inšpektor v lekarni pregleda opisan postopek poročanja neželenih učinkov zdravil (SOP, Navodilo …) in evidenco poročanih neželenih učinkov zdravil ter preveri, ali se zaposleni izobražujejo in izpopolnjujejo tudi s področja farmakovigilance.

6.2 VZPOSTAVITEV IN VZDRŽEVAJE SISTEMA FARMAKOVIGILANCE ZA MAGISTRALNA IN GALENSKA ZDRAVILA

Vzpostavitev in vzdrževanje sistema farmakovigilance za magistralna in galenska zdravila nista natančneje opisana

v nobenem predpisu. Za sistem farmakovigilance, ki bi ga morale po ZLD-1 vzpostaviti in voditi lekarne za magistralna in galenska zdravila (1), bi lahko smiselno uporabili določila ZZdr-2 in Pravilnika o farmakovigilanci. ZZdr-2 namreč v 133. členu določa naloge imetnika dovoljenja za promet z zdravilom za vzpostavitev, vzdrževanje in upravljanje sistema farmakovigilance, od zbiranja in vodenja dokumentacije o vseh domnevnih učinkih, znanstvenega vrednotenja vseh informacij, preučevanja možnosti za zmanjšanje in preprečevanje tveganj, do sprejetja potrebnih ukrepov in izmenjave podatkov z organi, pristojnimi za zdravila (7). V Pravilniku o farmakovigilanci so te naloge natančneje opredeljene (8).

7 PRESKRBA Z MAGISTRALNIMI ZDRAVILI

Izvajalec lekarniške dejavnosti lahko za zagotavljanje preskrbe z magistralnimi zdravili sklene pogodbo o preskrbi z njimi z drugim izvajalcem lekarniške dejavnosti, ki to dovoljenje ima. Preskrba z magistralnimi zdravili iz prejšnjega stavka se ne šteje za promet na debelo, kot ga opredeljuje zakon, ki ureja zdravila (1).

Izvajalec lekarniške dejavnost, ki izpolnjuje pogoje za pripravo magistralnih zdravil, jih lahko pripravlja za svojo ali za drugo lekarno ter je odgovoren za kakovost in varnost teh zdravil. Lekarna »naročnik« ima pravico in dolžnost pred sklenitvijo pogodbe preveriti, ali ima lekarna »izvajalec« dovoljenje za pripravo magistralnih zdravil in ali izpolnjuje predpisane pogoje. V pogodbi o zagotavljanju preskrbe z magistralnimi zdravili je potrebno opredeliti naloge in odgovornosti obeh pogodbenih strank.

Izvajalec lekarniške dejavnosti, ki izvaja preskrbo z magistralnimi zdravili drugim izvajalcem lekarniške dejavnosti, mora smiselno upoštevati pogoje za dostavo zdravil v skladu z dobro distribucijsko prakso (3).

Lekarna »izvajalec« mora za dostavo pripravljenih magistralnih zdravil lekarni »naročniku« zagotavljati pogoje, ki smiselno ustrezajo dobri distribucijski praksi (DDP) (Smernice z dne 5. novembra 2013 o dobri distribucijski praksi za zdravila za uporabo v humani medicini (2013/C 343/01)). V primeru, da dostavo opravlja tretja oseba (prevzemnik naročila) mora lekarna »izvajalec« z njo skleniti pisno pogodbo, v kateri so jasno določene naloge in odgovornosti obeh strank (13).

Vsi, ki so udeleženi v zagotavljanju preskrbe z magistralnimi zdravili, morajo z vodenjem ustrezne dokumentacije zagotavljati sledljivost in varstvo osebnih podatkov.

8 ZAKLJUČEK

Pri pripravi magistralnih zdravil morajo izvajalci lekarniške dejavnosti zagotavljati zahtevano kakovost, pripravo pa izvajati in nadzorovati usposobljene osebe. Odgovornosti in pristojnosti morajo biti jasno opredeljene. Prostori in oprema morajo ustrezati predvidenemu namenu. Vse procese zagotavljanja kakovosti je treba oceniti glede njihove primernosti in opisati z ustreznimi navodili in postopki. Oceniti je treba kakovost pripravljenih izdelkov; ocena mora biti dokumentirana, vključevati mora pregled dokumentacije za pripravo in oceno morebitnih odstopanj. S pripravljenimi magistralnimi zdravili, vhodnimi materiali in embalažo je ves čas treba ravnati in jih shranjevati tako, da je zagotovljena njihova kakovost. Eventualne reklamacije je potrebno skrbno oceniti, raziskati vzrok za napake v kakovosti ter sprejeti in izvajati ustrezne ukrepe, da se napake ne ponovijo.

9 LITERATURA IN VIRI

1. *Zakon o lekarniški dejavnosti (Uradni list RS, št. 85/16, 77/17, 73/19 in 186/21)*
2. *Zakon o inšpekcijskem nadzoru (Uradni list RS, št. 43/07 – uradno prečiščeno besedilo in 40/14)*
3. *Pravilnik o pogojih za izvajanje lekarniške dejavnosti (Uradni list RS, št. 28/18, 71/18 in 5/20)*
4. *Pravila dobre lekarniške prakse. Pravila dobre proizvodne prakse. Ljubljana, Lekarniška zbornica Slovenije, 2015*
5. *Pravilnik o označevanju magistralnih pripravkov in o označevanju ter navodilu za uporabo galenskih izdelkov (Uradni list RS, št. 15/07 in 85/16 – ZLD-1)*
6. *PIC/S Guide to Good Practices for the preparation of Medicinal Products in Healthcare Establishments, PE 010-4, 1 March 2014*
7. *Zakon o zdravilih (Uradni list RS, št. 17/14 in 66/19)*
8. *Pravilnik o farmakovigilanci zdravil za uporabo v humani medicini (Uradni list RS, št. 57/14 in 27/17)*
9. *Nadzor nad lekarniško dejavnostjo, spletna stran JAZMP, https://www.jazmp.si/nadzor/nadzor-nad-lekarnisko-dejavnostjo/, datum dostopa 4. 7. 2022*
10. *Resolucija o zahtevah za zagotavljanje kakovosti in varnosti zdravil, pripravljenih v lekarnah za posebne potrebe pacientov*

(Resolution CM/ResAP(2011)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients)

11. *Tarifa Javne agencije Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (Uradni list RS, št. 209/21)*
12. *Farmakovigilanca. Spremljanje varnosti zdravil, spletna stran JAZMP, https://www.jazmp.si/humana-zdravila/farmakovigilanca/, datum dostopa 4. 7. 2022*
13. *Smernice z dne 5. novembra 2013 o dobri distribucijski praksi za zdravila za uporabo v humani medicini (Guidelines of 5 November 2013on Good Distribution Practice of medicinal products for human use (2013/C 343/01))*

OBVLADOVANJE KAKOVOSTI IN VODENJE DOKUMENTACIJE O PRIPRAVI MAGISTRALNEGA ZDRAVILA V LEKARNAH MARIBOR

QUALITY CONTROL AND DOCUMENTATION MANAGEMENT ON THE PREPARATION OF THE EXTEMPORANEOUSLY PREPARED MEDICINES IN LEKARNE MARIBOR

AVTORICI / AUTHORS:
Vesna Farič Tuš, mag. farm., spec.
Polona Gričnik Vozelj, mag. farm., spec.

Javni lekarniški zavod Mariborske lekarne Maribor, Minařikova ulica 6, 2000 Maribor

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: vesna.tus@mb-lekarne.si

POVZETEK

Pomemben del preskrbe prebivalstva z zdravili še vedno predstavljajo magistralno pripravljena zdravila. Za razliko od industrijsko proizvedenih zdravil magistralna zdravila nimajo dovoljenja za promet, kar pomeni, da pred »sproščanjem na trg« ni preverjena njihova varnost, učinkovitost in kakovost, zato je bistvenega pomena, da priprava magistralnih zdravil poteka v okviru ustreznega sistema kakovosti in v skladu s standardi, ustreznimi za farmacevtsko obliko zdravila. Dobra lekarniška praksa opredeljuje, da morajo biti izpolnjena pravila, ki obravnavajo farmacevtske strokovne delavce, prostore, opremo, strokovno dokumentacijo in strokovno odgovornost delavcev, zato smo v Lekarnah Maribor sprejeli številne ukrepe za zmanjšanje tveganja na najnižjo možno raven.

KLJUČNE BESEDE:
magistralno zdravilo, sistem zagotavljanja kakovosti, standardni operativni postopek

ABSTRACT

Extemporaneously prepared medicines still represent an important part of the population's supply of medicines. Unlike industrially produced drugs, extemporaneously prepared medicines do not have a marketing authorization, which means that their safety, effectiveness and quality have not been checked before being "released on the market", so it is essential that the preparation of extemporaneously prepared medicines takes place within the framework of an appropriate quality system and in accordance with the standards appropriate for the pharmaceutical form of the drug. Good pharmacy practice defines that the rules dealing with pharmaceutical professionals, premises, equipment, professional documentation and the professional responsibility of personnel must be met, which is why Lekarne Maribor has taken a number of measures to reduce the risk to the lowest possible level.

KEY WORDS:
extemporaneously prepared medicine, quality assurance system, standard operating procedure

1 UVOD

V Lekarnah Maribor se zavedamo in spoštujemo določbo veljavnih Pravil dobre lekarniške prakse (1), ki pravi, da je poslanstvo lekarniške prakse zagotavljati zdravila ter druge izdelke in storitve za varovanje zdravja ter pomagati ljudem in družbi, da jih najbolje uporabijo. Naši uporabniki upravičeno pričakujejo, da bodo vsa zdravila varna, učinkovita in kakovostna, ne glede na to, ali so proizvedena industrijsko ali pripravljena v lekarni. Za zagotavljanje kakovosti imamo ustrezno usposobljene farmacevtske strokovne delavce, ustrezne prostore, opremo in pripomočke, vpeljano ustrezno vodenje dokumentacije kot del sistema zagotavljanja kakovosti in definirano strokovno odgovornost delavcev.

2 MAGISTRALNO ZDRAVILO

Magistralno zdravilo za uporabo v humani medicini je definirano kot zdravilo, ki ga pripravimo v lekarni po zdravniškem receptu za posameznega pacienta oziroma skupino pacientov in ga izdamo neposredno po pripravi (2). Pripravimo ga takrat, ko na trgu ni industrijsko proizvedenega ali galensko izdelanega zdravila z enako učinkovino, v enaki jakosti in enaki farmacevtski obliki (3). Magistralna zdravila še vedno predstavljajo pomemben del preskrbe prebivalstva z zdravili, saj omogočajo, da se z ustrezno farmacevtsko obliko in prilagojeno jakostjo usmerimo k individualizaciji terapije za posameznega pacienta in zapolnimo vrzel v primeru pomanjkanja določenega zdravila na trgu. Magistralna zdravila imajo dodano vrednost, če jih iz medicinskih, farmacevtskih ali osebnih razlogov potrebuje posamezni pacient ali posamezne skupine prebivalstva z določenimi potrebami (4). Priprava magistralnih zdravil poteka v okviru ustreznega sistema kakovosti in v skladu s standardi, ustreznimi za farmacevtsko obliko zdravila.
Izvajalec lekarniške dejavnosti, ki magistralno zdravilo pripravi, je odgovoren za kakovost in varnost tega zdravila (3). Magistralna zdravila nimajo dovoljenja za promet, kar pomeni, da njihova varnost, učinkovitost in kakovost pred sproščanjem na trg ni preverjena. Iz tega stališča je bistvenega pomena, da s pravilnim načrtovanjem, preverjanjem in vodenjem kakovosti obvladujemo morebitna tveganja. Za pripravo varnega, učinkovitega in kakovostnega magistralnega zdravila smo v Lekarnah Maribor, z namenom minimizirati tveganje pri pripravi magistralnih zdravil, sprejeli več ukrepov na različnih nivojih.

2.1 PREVERJANJE KAKOVOSTI SUBSTANC ZA FARMACEVTSKO UPORABO

Vsa magistralna zdravila pripravimo iz substanc za farmacevtsko uporabo preverjene kakovosti. Kot izvajalec lekarniške dejavnosti smo dolžni za pripravo magistralnih zdravil uporabiti učinkovine, ki ustrezajo monografijam Evropske farmakopeje, ali kadar snov ni opisana v posebni monografiji Evropske farmakopeje, drugim veljavnim farmakopejam, in industrijsko proizvedena zdravila (3).
Izdelali smo standardni operacijski postopek *Preverjanje kakovosti substanc za farmacevtsko uporabo*, s katerim smo predpisali način preverjanja kakovosti substanc za farmacevtsko uporabo, vodenje evidenc nabave, označevanje in zagotavljanje sledljivosti vseh nabavljenih substanc za farmacevtsko uporabo (5). S predpisanim postopkom pregleda, evidentiranja in označevanja zagotavljamo njihovo preverjanje oz. potrjevanje skladnosti z Evropsko farmakopejo oziroma drugim veljavnim predpisom.
Z namenom neprekinjenega zagotavljanja predpisane kakovosti farmacevtskih substanc do konca roka uporabnosti, preprečevanja škodljivih vplivov okolja na farmacevtske substance in obratno ter preprečevanj zamenjave ali napačne uporabe smo izdelali in sledimo standardnemu operacijskemu postopku *Navodilo za označevanje in shranjevanje farmacevtskih substanc* (6).

2.2 PROSTOR ZA PRIPRAVO MAGISTRALNIH ZDRAVIL

Lekarne, ki pripravljajo izključno magistralna zdravila z nizko stopnjo tveganja po Evropski farmakopeji in Resoluciji o zahtevah za zagotavljanje kakovosti in varnosti zdravil, pripravljenih v lekarnah za posebne potrebe pacientov, izpolnjujejo pogoje za pripravo magistralnih zdravil v skladu z dobro lekarniško prakso. V kolikor lekarna pripravlja tudi magistralna zdravila z visoko stopnjo tveganja, izpolnjuje pogoje za pripravo magistralnih zdravil v skladu z dobro lekarniško prakso, usklajeno z dobro prakso pri pripravi zdravil pri izvajalcih zdravstvene dejavnosti (PIC/S GPP), ob upoštevanju dodatkov, ki urejajo pogoje za sterilno pripravo zdravil (7).

Magistralna zdravila, kot izhaja iz Pravilnika o pogojih za izvajanje lekarniške dejavnosti (7), pripravljamo v ločenih prostorih, ki so prilagojeni vrstam magistralnih zdravil, ki jih pripravljajo v posamezni lekarni. Priprava sterilnih magistralnih zdravil poteka v Lekarnah Maribor le v eni lekarni, kjer smo za pripravo sterilnih zdravil načrtovali prostore v skladu z zahtevami PIC/S GPP smernic (8). V tej lekarni smo z namenom predpisati način dela v prostorih za pripravo magistralnih zdravil, izdelali standardni operacijski postopek *Navodilo za delo v prostorih za pripravo magistralnih zdravil* (9). S predpisanim postopkom definiramo način vstopa v prostore, pripravo na delo, postopek priprave magistralnega zdravila in izstop iz prostorov. S postopkoma *Navodilo za delo pod aseptičnimi pogoji* (10) in *Navodilo za čiščenje in pripravo mikrobiološko zaščitne in biološko varne komore* (11) smo natančno predpisali način dela pri pripravi magistralnih zdravil pod aseptičnimi pogoji oziroma način zagotavljanja pogojev za pripravo magistralnih zdravil pod aseptičnimi pogoji. V smislu zagotavljanja in potrjevanja predpisanih pogojev za pripravo magistralnih zdravil pod aseptičnimi pogoji smo pripravili tudi postopek *Navodilo za mikrobiološko preizkušanje aseptičnih komor* (12), kjer smo natančno definirali mikrobiološko preizkušanje aseptičnih komor (sedimentacijska metoda izpostavitve petrijevk in brisi opreme), mikrobiološko preizkušanje osebja (odtisi orokavičenih rok) ter mikrobiološko preizkušanje izdelkov.

2.3 PRIPRAVA MAGISTRALNIH ZDRAVIL GLEDE NA PREDPISANE POSTOPKE

Z namenom predpisati način sprejema naročila za pripravo magistralnih zdravil, pripravo na delo in samo izvedbo priprave magistralnih zdravil, vodenja zapisov o pripravi, opremljanje, kontrolo kakovosti, shranjevanje in izdajo magistralnih zdravil, smo v Lekarnah Maribor izdelali standardni operacijski postopek *Navodilo za izdelavo magistralnih zdravil* (13). V tem navodilu sta definirani odgovorna oseba za pripravo magistralnega zdravila in odgovorna oseba za kontrolo kakovosti magistralnega zdravila ter njune odgovornosti. Šele po pregledu pripravljenega magistralnega zdravila in dokumentacije o pripravi, se magistralno zdravilo sme izdati pacientu.

Priprava magistralnega zdravila se začne s sprejemom recepta pacienta. Ko preverimo možnost priprave in ugotovimo, da so izpolnjeni pogoji priprave glede zaloge vhodnih snovi, zaloge ovojnine, opreme in osebja, magistralno zdravilo obračunamo s pomočjo informacijskega sistema in pričnemo s pripravo. Magistralna zdravila pripravljamo v skladu s Kodeksom magistralnih pripravkov in v skladu s postopki, ki smo jih pripravili glede na predpise zdravnikov in razpoložljivo literaturo. Za zahtevnejša magistralna zdravila, ki jih pripravljamo v lekarnah in ki niso zajeta v Kodeksu magistralnih pripravkov, smo izdelali navodila za pripravo posameznega magistralnega zdravila, v katerem so navedeni podatki o farmacevtski obliki in lastnostih magistralnega zdravila, natančni sestavi, postopku priprave, pripomočkih, ki jih potrebujemo za pripravo, stični ovojnini, v katerih se shranjuje magistralno zdravilo, pravilnemu označevanju in shranjevanju, roku uporabnosti in ustreznemu obračunu v informacijskem sistemu.

Pomembno poglavje splošnega *Navodila za izdelavo magistralnih zdravil* je *Zapisnik o izdelavi magistralnega zdravila*. Zapisnik se v informacijskem sistemu odpre samodejno po vnosu sestavin magistralnega zdravila, lahko pa ga izpišemo oziroma popravimo tudi naknadno.

Na Zapisnik se samodejno prenesejo podatki o lekarni, v kateri se je pripravilo zadevno magistralno zdravilo, dodeljena je zaporedna številka zapisnika, izpisani so podatki o pacientu, za katerega pripravljamo magistralno zdravilo, številka računa, na katerem je bilo obračunano magistralno zdravilo, datum in ura izpisa Zapisnika, številka recepta, na katerem je bilo obračunano magistralno zdravilo, število enot magistralnega zdravila, ki jih moramo pripraviti, podatki o zdravniku predpisovalcu, predpisana receptura, navodilo pacientu in navodilo farmacevtu, v kolikor je bil zapis naveden v sistemu oziroma na receptu. Navede se oznaka prostora, kjer bo potekala priprava magistralnega zdravila. Ob obračunu magistralnega zdravila vnesemo tudi oceno tveganja, da določimo raven sistema zagotavljanja kakovosti in varnosti, ki se mora uporabljati za pripravo magistralnega zdravila. Ocena tveganja se nam prav tako izpiše na Zapisniku. Zapisnik najprej s podpisom odobri oseba, ki ga je pripravila, saj to ni nujno tudi oseba, ki bo pripravila magistralno zdravilo.

Zapisnik običajno obsega 2 strani formata A4. Na natisnjen zapisnik o pripravi ob sami pripravi magistralnega zdravila zapišemo še naslednje podatke:

- pogoje v prostoru (temperatura, relativna vlaga),
- pribor in opremo, ki smo jo uporabili pri pripravi magistralnega zdravila,
- stanje čistosti prostora in pribora (označimo z DA ali NE),
- signature in oznake, s katerimi smo opremili magistralno zdravilo (kopije signatur nalepimo na označen prostor ali pripnemo k zapisniku),
- izračun potrebne količine sestavin za pripravo magistralnega zdravila,

- datum izračuna in podpis osebe, ki je izračun izvedla,
- vhodne snovi, ovojnina (natehte/uporabljene količine vhodnih snovi in njihove kontrolne številke; v primeru, da tehtnica omogoča izpis nateht in kontrolnih številk, ročno vpisovanje nateht ni potrebno. Izpis nateht s kontrolnimi številkami sestavin podpišemo in trajno pritrdimo na zapisnik.),
- datum priprave magistralnega zdravila.

Oseba, ki je magistralno zdravilo pripravila, s podpisom na zapisniku potrdi pripravo. Sledi kontrola kakovosti, ki jo izvede odgovorna oseba za kontrolo kakovosti magistralnega zdravila. Odgovorna oseba za kontrolo kakovosti je magister farmacije, ki ni pripravil magistralnega zdravila, le v primerih, ko tega ni možno zagotoviti, je to lahko ista oseba.

Odgovorna oseba za kontrolo kakovosti magistralnega zdravila označi ustreznost naslednjih parametrov:

- skladnost predpisa na receptu z *Zapisnikom o izdelavi magistralnega zdravila,*
- skladnost nateht z izračunom/predpisom,
- ustreznost roka uporabnosti vhodnih snovi,
- ustreznost navedbe roka uporabnosti magistralnega zdravila,
- ustreznost kontrolnih številk vhodnih snovi,
- ustreznost označevanja magistralnega zdravila (ime in priimek uporabnika magistralnega zdravila, naziv zdravila in jakost, količina, sestava, način uporabe in navodilo za odmerjanje, datum priprave, rok uporabnosti, podpis osebe, ki je magistralno zdravilo pripravila, opozorilne signature glede na monografijo oziroma recepturo, ime in naslov lekarne),
- morebitne opombe (sklic na odstop idr.).

Magistralna zdravila, pripravljena v lekarni za določenega uporabnika, so na ovojnini čitljivo označena s podatki v slovenskem jeziku, kot je predpisano v Pravilniku o označevanju magistralnih pripravkov (14). V postopku *Navodilo za izdelavo magistralnih zdravil* smo v smislu zagotavljanja zakonodajne skladnosti in jasnosti navodil na stični ovojnini magistralnih zdravil, predpisali način in vsebino tiskanja signatur s pomočjo informacijskega sistema.

Odgovorna oseba za kontrolo kakovosti magistralnega zdravila poda mnenje o ustreznosti magistralnega zdravila (označi ustreza/ne ustreza), navede datum pregleda in se podpiše.

V primeru, da odgovorna oseba za kontrolo kakovosti magistralnega zdravila ugotovi, da magistralno zdravilo ne ustreza, magistralnega zdravila ne sprosti za izdajo ter sproži postopek raziskave odstopa, ki ga dokumentira v *Zapisniku o odstopu*. V Zapisniku o odstopu navedemo datum nastanka odstopa, ime magistralnega zdravila, številko *Zapisnika o izdelavi magistralnega zdravila* in označimo, na kaj se odstop nanaša (odmerek, preračun, vhodne snovi, postopek priprave, označevanje, ovojnina, dokumentacija, osebje, prostor, pribor in oprema ali drugo). Opišemo naravo odstopa, kako in kdaj je bil ugotovljen ter opišemo takojšnje ukrepe. Navede se vzrok za odstop in korektivni/preventivni ukrep. Zapisnik s podpisom potrdita tako odgovorna oseba za pripravo magistralnega zdravila kot odgovorna oseba za kontrolo kakovosti. V primeru, da pri raziskavi odstopa ugotovimo, da s popravki in predelavami lahko pripravimo ustrezno magistralno zdravilo, izvedemo vse postopke in ukrepe za popravek magistralnega zdravila ter jih dokumentiramo. Popravljeno/dodelano magistralno zdravilo in vso pripadajočo dokumentacijo ponovno pregleda odgovorna oseba za kontrolo kakovosti magistralnega zdravila. Če ugotovimo, da s popravki in predelavami ni mogoče pripraviti ustreznega magistralnega zdravila, odgovorna oseba za kontrolo kakovosti magistralnega zdravila v dogovoru z odgovorno osebo za pripravo magistralnega zdravila odredi uničenje magistralnega zdravila. Ob izdaji magistralnega zdravila pacientu, oseba, ki je magistralno zdravilo izdala, s podpisom in datumom potrdi izdajo.

Z upoštevanjem *Navodila za izdelavo magistralnih zdravil* zagotavljamo sledljivost priprave, definiramo odgovornosti zaposlenih ter definiramo pogoje priprave z namenom zagotavljanja kakovostnih, varnih in učinkovitih magistralnih zdravil. V primeru, ko je predpisano magistralno zdravilo, katerega pripravo in dokumentacijo predvideva poseben standardni operacijski postopek (*Navodilo za pripravo protibolečinskih in drugih raztopin za podkožno aplikacijo z elastomerno črpalko*, *Navodilo za izdelavo raztopine metadonijevega klorida v konzerviranem pomarančnem soku*), pripravimo predviden zapisnik v skladu s predpisanim postopkom in ne naredimo samodejnega izpisa iz informacijskega sistema.

Zapisnike o pripravi magistralnih zdravil shranjujemo še eno leto po preteku roka uporabnosti magistralnih zdravil, pri čemer smo sledili smernicam PIC/S, ki v uvodnem splošnem poglavju *Quality assurance system* predpisujejo shranjevanje zapisov vsaj eno leto po preteku roka uporabnosti končnega izdelka (8).

2.4 OBVLADOVANJA MERILNE IN TEHNOLOŠKE OPREME

Ustrezno nadzorovana, vzdrževana in kvalificirana tehnološka in merilna oprema je bistvenega pomena za zagotavljanje kakovosti pripravljenih magistralnih zdravil ter drugih

zdravil in izdelkov v lekarni, zato smo predpisali sistemski postopek obvladovanja opreme *Tehnološka in merilna oprema* (15). Namen sistemskega postopka je predpisati način nadzora nad tehnološko in merilno opremo, ki se uporablja v lekarnah za pripravo magistralnih zdravil, za shranjevanje zdravil in drugih izdelkov ter za vzdrževanje in preverjanje pogojev okolja.

Postopek se nanaša na nabavo, postavitev, začetne kvalifikacije, predpisane redne kvalifikacije in vzdrževanja, izredne vzdrževalne posege na tehnološki in merilni opremi, na označevanje ter dokumentacijo opreme.

Za posamezno tehnološko in merilno opremo smo pripravili kvalifikacijske protokole, v katerih smo predpisali vrsto in pogostost kvalifikacij in preventivnega vzdrževanja, lastno, rutinsko preverjanje opreme ter dnevnike dogodkov za evidentiranje dogajanja na opremi. Preverjanje opreme izvajajo rutinsko farmacevtski strokovni delavci v lekarni, v skladu s predpisanim postopkom za opremo (npr. *Navodilo za preverjanje in vzdrževanje tehtnic*).

Za učinkovitejši nadzor nad tehnološko in merilno opremo smo v Lekarnah Maribor imenovali odgovorno osebo za tehnološko in merilno opremo, ki je odgovorna za nabavo in kvalifikacije opreme v lekarnah, ki pripravi dokumentacijo pred nabavo nove opreme (uporabniške specifikacije), izdela kvalifikacijske protokole za nabavljeno opremo in zagotavlja strokovno podporo skrbnikom opreme v lekarnah. Vsak vodja lekarne dodatno imenuje skrbnika opreme v lekarni, ki pripravlja letne Plane kvalifikacij tehnološke in merilne opreme, izvaja nadzor kvalifikacijskih aktivnosti notranjih in zunanjih izvajalcev, vodi Dnevnik dogodkov na tehnološki in merilni opremi, skrbi za pravočasno izvedbo planiranih kvalifikacijskih aktivnosti v skladu s kvalifikacijskim protokolom ter zagotavlja oznake statusa opreme.

2.5 ČIŠČENJE PROSTOROV, PRIBORA IN OPREME

Kakovost, varnost in učinkovitost magistralnih zdravil zagotavljamo tudi z ustrezno čistimi prostori, opremo in priborom. Ker se zavedamo, da se z učinkovitim čiščenjem, razkuževanjem in vzdrževanjem prostorov lahko izognemo onesnaženju in navzkrižni kontaminaciji pripravljenih magistralnih zdravil in drugim dejavnikom, ki bi lahko neugodno vplivali na kakovost magistralnih zdravil, smo pripravili postopek *Navodilo o čiščenju in razkuževanju prostorov in opreme v lekarni* (16). V postopku smo definirali odgovornosti glede čiščenja in razkuževanja, predpisali in opisali vrste čiščenja (dnevno, tedensko, mesečno, letno in izredno), načine čiščenja, predpisali smo uporabo točno določenih čistil, razkužil in pripomočkov za čiščenje ter vodenje evidenc čiščenja in razkuževanja v lekarni.

Pripravili smo tudi postopek *Navodilo o čiščenju pribora in opreme v lekarni*, kjer smo poleg odgovornosti in evidenc definirali postopke čiščenja in shranjevanja pribora in opreme.

Za zagotavljanje kakovosti, varnosti in učinkovitosti magistralnega zdravila do konca roka uporabnosti je pomembna tudi neoporečna stična ovojnina. V ta namen smo pripravili postopek *Navodilo za čiščenje in shranjevanje stične ovojnine* (17), v katerem smo predpisali zahteve za sprejem in čiščenje stične ovojnine, kadar dobavljena ovojnina ni deklarirano čista.

Ustreznost prostorov poleg čiščenja zagotavljamo tudi s klimatskimi pogoji v prostorih, predpisanih v postopku *Merjenje in evidentiranje temperature in vlage* (18). V postopku smo si predpisali način merjenja in evidentiranja pogojev v prostorih lekarne, meje sprejemljivosti in ukrepanje v primeru odstopov ali neugodnih trendov.

2.6 IZDELAVA OCENE TVEGANJA

Za potrebe ugotavljanja stopnje tveganja pri pripravi magistralnih zdravil smo pripravili postopek *Navodilo o izdelavi ocene tveganja za magistralna in galenska zdravila* (19). Postopek je usklajen z določili smernic JAZMP za izdelavo ocene tveganja za magistralna in galenska zdravila (20) in predpisuje izdelavo ocene tveganja z upoštevanjem dejavnikov tveganja, kot so: farmacevtska oblika in način aplikacije, letna pripravljena količina, farmakološki učinek zdravilne učinkovine, način priprave ter oskrba, in z upoštevanjem njim pripadajočih faktorjev tveganja.

Dodatno smo pripravili delovno navodilo *Ocena tveganja magistralnih zdravil – razvrstitev zdravilnih učinkovin glede na farmakološki učinek*, v katerem smo posameznim zdravilnim učinkovinam, v skladu z navodili smernic JAZMP (20), določili faktor tveganja. Namen navodila je enostavnejša in v lekarnah enotna določitev faktorja tveganja glede jakosti zdravilne učinkovine.

2.7 USPOSABLJANJE IN SPODBUJANJE ZAVEDANJA PRI ZAPOSLENIH

Kot odgovoren izvajalec lekarniške dejavnosti, ki pripravlja magistralna zdravila, imamo zaposlene usposobljene farmacevtske strokovne delavce glede na izvedeno oceno tveganja. Strokovni delavci morajo imeti ustrezno izobrazbo

in izkušnje, obenem pa se morajo nenehno izobraževati in usposabljati, kar pomeni, da stalno, neprekinjeno in sistematično pridobivajo teoretična in praktična znanja, ki so potrebna za uspešno opravljanje procesov in storitev.
Vsi farmacevtski strokovni delavci so ob zaposlitvi deležni usposabljanj glede vseh področij dela v lekarni, organizacijske strukture in politike kakovosti zavoda, varstva in zdravja pri delu, osebne higiene, zdravstvenih in okoljevarstvenih zahtev pri delu, varovanja izdelkov, opreme, prostorov in dokumentacije, v nadaljevanju dela pa se dodatno strokovno usposabljajo in izobražujejo.
Zaposleni se morajo ves čas zavedati zahtev dobre lekarniške prakse in v Lekarnah Maribor postavljenega sistema kakovosti.

3 SKLEP

Izvajalci lekarniške dejavnosti smo dolžni vzdrževati sistem kakovosti, ki vključuje organizacijsko strukturo, postopke, procese in vire, ki so potrebni za izvajanje lekarniške dejavnosti v skladu s standardi lekarniške dejavnosti in pravili dobre lekarniške prakse (3). Zavedamo se, da smo, ko pripravljamo magistralna zdravila, odgovorni za škodo, ki lahko nastane zaradi neustrezne kakovosti magistralnega zdravila.
Z namenom izboljševanja kakovosti in varnosti imamo tudi za storitev priprave magistralnih zdravil izdelane različne varnostne mehanizme, da našim uporabnikom zagotovimo kakovostno, varno in učinkovito magistralno zdravilo. V Lekarnah Maribor imamo tudi uveden sistemski postopek, z namenom zagotoviti sistem nenehnega izboljševanja sistema vodenja kakovosti, ki nam omogoča prepoznavanje priložnosti za izboljševanje in realiziranje teh izboljšav.

4 LITERATURA

1. *Pravila dobre lekarniške prakse, Lekarniška zbornica Slovenije, Ljubljana, 2015.*
2. *Zakon o zdravilih. Uradni list RS, št. 17/14 in 66/19.*
3. *Zakon o lekarniški dejavnosti. Uradni list RS, št. 85/16, 77/17, 73/19, 173/20 - odl. US, 186/21.*
4. *Resolucija CM/RES (2016)1 o zahtevah za zagotavljanje kakovosti in varnosti zdravil, pripravljenih v lekarnah za posebne potrebe pacientov.*
5. *SOP: Preverjanje kakovosti substanc za farmacevtsko uporabo. Interno gradivo Lekarne Maribor.*
6. *SOP: Navodilo za označevanje in shranjevanje farmacevtskih substanc. Interno gradivo Lekarne Maribor.*
7. *Pravilnik o pogojih za izvajanje lekarniške dejavnosti. Uradni list RS, št. 28/18, 71/18, 5/20.*
8. *PIC/S Guide to Good Practices for the Preparation of Medicinal Products in Healthcare Establishments PE 010-4, 1 March 2014, http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/pe-010-4-guide-to-good-practices-for-the-preparation-of-medicinal-products-in-healthcare-establishments-copy1.pdf/aab0618e-7af7-4c64-93b6-e486c91ec8f0 (Dostopano: julij 2022).*
9. *SOP: Navodilo za delo v prostorih za pripravo magistralnih zdravil. Interno gradivo Lekarne Maribor.*
10. *SOP: Navodilo za delo pod aseptičnimi pogoji. Interno gradivo Lekarne Maribor.*
11. *SOP: Navodilo za čiščenje in pripravo mikrobiološko zaščitne in biološko varne komore. Interno gradivo Lekarne Maribor.*
12. *SOP: Navodilo za mikrobiološko preizkušanje aseptičnih komor. Interno gradivo Lekarne Maribor.*
13. *SOP: Navodilo za izdelavo magistralnih zdravil. Interno gradivo Lekarne Maribor.*
14. *Pravilnik o označevanju magistralnih pripravkov in o označevanju ter navodilu za uporabo galenskih izdelkov. Uradni list RS, št. 15/07 in 85/16– ZLD-1.*
15. *SP: Tehnološka in merilna oprema. Interno gradivo Lekarne Maribor.*
16. *SOP: Navodilo o čiščenju in razkuževanju prostorov in opreme v lekarni. Interno gradivo Lekarne Maribor.*
17. *SOP: Navodilo za čiščenje in shranjevanje stične ovojnine. Interno gradivo Lekarne Maribor.*
18. *SOP: Merjenje in evidentiranje temperature in vlage. Interno gradivo Lekarne Maribor.*
19. *SOP: Navodilo o izdelavi ocene tveganja za magistralna in galenska zdravila. Interno gradivo Lekarne Maribor.*
20. *Smernice za izdelavo ocene tveganja za magistralna in galenska zdravila, JAZMP, https://www.jazmp.si/fileadmin/datoteke/dokumenti/Razno/2018/Smernice_za_izdelavo_ocene_tveganja_za_magistralna_in_galenska_zdravila.pdf (Dostopano: avgust 2022).*

OCENA TVEGANJA ZA MAGISTRALNA ZDRAVILA

RISK ASSESSMENT FOR EXTEMPORANEOUSLY PREPARED MEDICINES

AVTORICA / AUTHOR:
Lidija Vrbovšek, mag. farm., spec.

Celjske Lekarne, Javni lekarniški zavod, Ljubljanska cesta 20 b, 3000 Celje

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: lidija.vrbovsek@ce-lekarne.si

POVZETEK
Vsa zdravila (industrijska, galenska, magistralna) morajo biti kakovostna, varna in učinkovita. Obvladovanje tveganj pri pripravi magistralnih zdravil v lekarni predstavlja pomemben del učinkovitega sistema kakovosti in je od 27. januarja 2017 tudi zakonsko obvezno. Zakon o lekarniški dejavnosti namreč zahteva, da se za vsa zdravila, ki se pripravljajo v lekarni, izvede dokumentiran postopek ocene tveganja v skladu z Evropsko farmakopejo in Resolucijo o zahtevah za zagotavljanje kakovosti in varnosti zdravil, pripravljenih v lekarnah, za posebne potrebe pacientov – CM/ResAP(2016)1.

KLJUČNE BESEDE:
magistralna zdravila, obvladovanje tveganj, ocena tveganja, Resolucija CM/ResAP(2016)1

ABSTRACT
All medicines (industrial, galenical, extemporaneously prepared), must be safe, effective and of the highest quality. Risk management in the preparation of extemporaneously prepared medicines in pharmacies represents an important part of an effective quality system and is also mandatory from January 27th 2017. Pharmacy Practice Act requires a documented risk assessment process for all extemporaneously prepared medicines, in accordance with the European Pharmacopoeia and the Resolution CM/ResAP(2016)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients.

KEY WORDS:
extemporaneously prepared medicines, Resolution CM/ResAP(2016)1, risk assessment, risk management

1 UVOD

Tveganje lahko definiramo kot kombinacijo verjetnosti pojava škode in njene resnosti (1). Tveganje pomeni možnost, da izid ne bo takšen, kot je bil predviden. Če je škodo ali negativen izid možno predvideti, jo lahko s preventivnim dejanjem (upoštevanjem predvidljivih dejavnikov) preprečimo oz. zmanjšamo (2). Oceno tveganja tvorijo prepoznavanje, analiza in vrednotenje tveganja. Pri prepoznavanju in ocenjevanju tveganja v procesu priprave zdravil so bistvene delovne izkušnje, dobro poznavanje procesa, ki ga vrednotimo, okolja, v katerem delamo, ter vključitev vseh zaposlenih oseb, ki so s problemom, ki ga ocenjujemo, kakorkoli povezane (1, 3). Prepoznavanju možnega tveganja sledi primerjanje rezultatov z izvedeno analizo in končno vrednotenje tveganja, da ugotovimo, ali je tveganje in njegov obseg sprejemljiv. Ocena tveganja pri pripravi magistralnih zdravil mora temeljiti na strokovnem znanju, njen končni cilj pa mora biti zaščita pacienta in osebja, ki zdravilo pripravlja (4).

Končna kontrola kakovosti magistralnih zdravil je zaradi njihove specifičnosti (»*ex tempore*« zdravila, ki so pripravljena posebej za določenega pacienta, majhnosti serij zdravil »na zalogo«, izdaje takoj po pripravi) velikokrat omejena le na organoleptični pregled. Z vidika obsežnosti kontrole kakovosti predstavljajo magistrala zdravila v primerjavi

z industrijsko proizvedenimi ali galensko izdelanimi zdravili večje tveganje za pacienta. Zato je bistveno, da kakovost vgradimo v zdravilo tekom celotnega procesa priprave zdravila. Ker je priprava magistralnega zdravila zelo kompleksen proces, v katerem se napake zlahka pojavijo, je za učinkovito obvladovanje tveganj potrebna metoda, ki natančno opredeli kritičnosti posameznih dejavnikov, kot je npr. kakovost zdravilnih učinkovin, pomožnih snovi in vsebnikov, postopek priprave, stabilnost pripravka, obseg preskušanja itd. (5).

Zakon o lekarniški dejavnosti (ZLD-1) zahteva, da se naredi ocena tveganja v skladu z Resolucijo CM/ResAP(2016)1 in Evropsko farmakopejo (Ph. Eur.) (6). Slednja v monografiji *Farmacevtski izdelki* zahteva, da priprava zdravil poteka v okviru ustreznega sistema zagotavljanja kakovosti in je skladna s standardi, ustreznimi za vrsto pripravka. Monografija predstavlja referenčni vir standardov v Ph. Eur. za zdravilne učinkovine, pomožne snovi in farmacevtske oblike, ki zadevajo pripravo farmacevtskih izdelkov, ne vsebuje pa navodil o pripravi, saj so na voljo specifične smernice za postopke priprave in z njimi povezane kontrole. Farmakopeja se tukaj sklicuje na načela dobre proizvodne prakse (DPP) in Resolucijo CM/ResAP(2016)1 (7, 8).

Nabor možnih metod za oceno tveganj na področju kakovosti navaja tretji del DPP (smernica ICH *Guideline Q9 on quality risk management*), te so:

- osnovne metode, ki omogočajo obvladovanje tveganja (diagrami poteka, kontrolni seznami itd.),
- analiza možnih napak in posledic (*failure mode effects analysis* – FMEA),
- analiza možnih napak, posledic in kritičnosti (*failure mode, effects and criticality analysis* – FMECA),
- analiza drevesa napak (*fault tree analysis* – FTA),
- analiza tveganja in ugotavljanja kritičnih tick (*hazard analysis and critical control points* – HACCP),
- analiza nevarnosti med obratovanjem, analiza delovanja in nevarnosti (*hazard operability analysis* – HAZOP),
- prehodna analiza nevarnosti (*preliminary hazard analysis* – PHA),
- razvrstitev in filtriranje tveganj,
- podporna statistična orodja.

Koncept metode FMEA opisuje tudi Kodeks magistralnih pripravkov (KMP) (1, 2).

Resolucija CM/ResAP(2016)1 je namenjena poenotenju standardov na področju priprave zdravil v lekarnah med državami članicami Sveta Evrope in predpisuje, da pred pripravo zdravila naredimo oceno tveganja, hkrati pa podaja metodo oz. vzorčni postopek za njen izračun. Na podlagi rezultatov izračuna ocene tveganja se nato določi ustrezen sistem zagotavljanja kakovosti, ki se mora upoštevati pri pripravi zadevnega zdravila (9).

2 METODA ANALIZE MOŽNIH NAPAK IN NJIHOVIH POSLEDIC

Metoda se uporablja za definiranje, prepoznavanje in odpravo napak. Temelji na razumevanju izdelka in procesa ter s tem na sistematičnem pristopu odkrivanja napak in njihovih vzrokov. Lahko jo uporabimo za opremo, prostore, ali pa za analizo postopka izdelave in njegovega vpliva na izdelek ali proces. Namen analize je zmanjšati tveganje, da se napaka pojavi. Pri tem je bistvenega pomena dobra opredelitev problema ali tveganja (10, 11). Koncept metode se ukvarja s petimi vprašanji, ki si jih postavimo:

1. Kaj gre lahko narobe? Z odgovorom predvidimo najpogostejše napake, ki se nam lahko zgodijo ali so se nam zgodile pri pripravi zdravila v lekarni (npr. napaka pri preračunavanju, napaka pri tehtanju, napaka pri označevanju ...) (2).

2. Kakšne so posledice (resnost)? Pri odgovoru določimo stopnjo škode, ki jo napaka lahko povzroči, in sicer: ni škode, napaka verjetno ne more povzročiti škode, napaka lahko povzroči škodo. Z resnostjo napake ocenjujemo pomembnost, ki jo ima napaka za uporabnika zdravila. Pri tem ugotavljamo, ali lahko napaka v procesu priprave zdravila oz. zdravilo povzroči pacientu škodo (2, 10, 11).

3. Kakšna je verjetnost, da bo šlo narobe? Z vprašanjem opredelimo pojavnost napake: redek dogodek, občasen dogodek ali pogost dogodek. Pojavnost je verjetnost, da do napake pride, in je določena s pogostostjo pojavljanja določene napake v časovnem obdobju. Pri pripravi novega zdravila ali vpeljavi nove tehnologije ocenimo pojavnost napake na osnovi izkušenj, ki jih imamo pri podobnem procesu priprave ali zdravilu. Pogostost pojavnosti napake skušamo odpraviti oz. zmanjšati s preventivnimi ukrepi (2, 10, 11).

4. Kakšna je verjetnost odkritja napake? Ocena verjetnosti zaznave napake temelji na obstoječih ali predvidenih karakteristikah magistralnega zdravila in procesa priprave. Tako kot pojavnost napake, je tudi verjetnost zaznave napake odvisna predvsem od postavljenega sistema zagotavljanja kakovosti in kontrole posameznih stopenj procesa (2, 10, 11).

5. Kako preprečiti napako? Z odgovorom skušamo poiskati korektivne in preventivne ukrepe, ki zagotavljajo, da je pojavnost napake čim manjša, verjetnost njene zaznave pa čim večja (2).

Vsako napako ovrednotimo glede na resnost, pojavnost in verjetnost odkritja z ustreznim številom točk. Večinoma so vrednosti faktorjev med 1 in 10, obstajajo pa tudi metode, kjer so vrednosti faktorjev med 1 in 4 ali 1 in 5 (10, 11). Kodeks magistralnih pripravkov predlaga faktorje 1, 3 in 5 (preglednica 1). Stopnjo pomembnosti napake (prednostno število tveganja oz. *risk priority number* – RPN) predstavlja zmnožek vseh ocen: resnosti, pojavnosti in verjetnosti odkritja napake. Predvidene napake razvrstimo glede na dobljene vrednosti RPN. Vse napake pomenijo določeno stopnjo tveganja, napaka z večjim številom točk pomeni večje tveganje (2). Najmanjši indeks RPN je lahko v našem primeru 1, največji pa 125. Kritične napake, ki imajo visok RPN, je potrebno resno obravnavati in jih skušati odpraviti. Po uvedbi izboljšav je potrebno ponovno oceniti tveganje.

Ocena tveganja po tej metodi nam pokaže, kateri kritični točki v procesu priprave magistralnega zdravila se moramo najprej posvetiti, če želimo, da se bo izboljšava takoj poznala na kakovosti zdravila. Metoda je učinkovita tudi za preprečevanje napak, še preden se te lahko pojavijo. Pri tej metodi način in obseg ocenjevanja določimo sami. Za kvalitetno oceno tveganja je pomemben širok pogled na problem, ki ga ocenjujemo, saj se sicer lahko zgodi, da ocena tveganja ni popolna. Ocenjevanje je odvisno tudi od tega, kako sta verjetnost in vpliv predstavljena, zato obstaja nevarnost, da stopnje posledic in verjetnosti tveganj nismo pravilno opredelili (10, 11). Primer ocene tveganja pri označevanju magistralnega zdravila prikazuje preglednica 2.

3 METODA OCENE TVEGANJA PO RESOLUCIJI CM/RESAP (2016)1

Resolucija CM/ResAP(2016)1 predpisuje, da je pred pripravo zdravila v lekarni potrebno vedno narediti oceno tveganja, da se določi raven sistema zagotavljanja kakovosti, ki se mora upoštevati pri pripravi zadevnega zdravila. Vzorčni postopek izračuna ocene tveganja, ki ga opisuje, omogoča razlikovanje med dvema ravnema tveganja: zdravila z visoko stopnjo tveganja in zdravila z nizko stopnjo tveganja ter tako tudi med dvema ravnema sistema kakovosti, ki ju upoštevamo pri pripravi magistralnih zdravil (2, 9). Merila odločanja pri pripravi ocene tveganja so opredeljena v petih kategorijah, s faktorji tveganja od 1 do 5, kjer ocena 1 pomeni najnižjo stopnjo tveganja, ocena 5 pa najvišjo. Področja, ki jih moramo zajeti v oceno tveganja, so:

1. Farmacevtska oblika

Glede na namen uporabe in zahtevnost priprave so farmacevtske oblike razvrščene v osem kategorij. Vsaki kategoriji je dodeljeno ustrezno število točk pri pripravi ocene tveganja (2, 9). Točkovanje kategorij farmacevtskih oblik je predstavljeno v preglednici 3.

2. Letno število enot magistralnega zdravila

Pri letni pripravljeni količini magistralnega zdravila je potrebno določiti faktor tveganja skladno z nacionalno zakonodajo in smernicami. Resolucija dopušča, da si vsaka država oz. lekarna postavi svoje lestvice glede letne količine pripravljenih zdravil, saj se te lahko od lekarne do lekarne zelo razlikujejo (2, 9). Kriterij za opredelitev tveganja za dejavnik letne pripravljene količine magistralnih zdravil, ki ga v Sloveniji podaja Javna agencija RS za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP) predstavlja preglednica 4.

Preglednica 1: Stopnje tveganja pri ocenjevanju napak v procesu (2).
Table 1: Levels of risk in process error assessment (2).

Tveganje (RPN = S x O x D)	**Nizko tveganje 1**	**Srednje tveganje 3**	**Visoko tveganje 5**
Resnost (*Severity of harm* = S)	Prepričani smo, da napaka ne bo povzročila škode.	Napaka verjetno ne more povzročiti škode.	Napaka lahko povzroči škodo.
Pojavnost (*Probability of occurence* = O)	Redek dogodek.	Občasen dogodek.	Pogost dogodek.
Verjetnost zaznave napake (*Likelihood of detection* = D)	Visoka verjetnost zaznave napake.	Napako lahko zaznamo.	Napake ne zaznamo.

Preglednica 2: Izračun ocene tveganja pri označevanju magistralnega zdravila.
Table 2: Calculation of the risk assessment in the labelling of the extemporaneously prepared medicine.

Kritična točka	Možna napaka	Možne posledice napake	Obstoječ preventivni ukrep	Resnost	Pojavnost	Odkritje	Ocena tveganja
Označevanje	• Zdravilo pozabimo označiti.	• Možnost zamenjave z drugim zdravilom, pacient nima osnovnih informacij o zdravilu: odmerjanje, način uporabe, rok uporabnosti ...	• Dvojna kontrola opozorilnih signatur. • Dvojna kontrola celotne vsebine na signaturi. • Vse signature prilepimo na spremni list. • Signature so za vsako posamezno zdravilo shranjene v ločeni datoteki na računalniku. • Napisan SOP: *Označevanje zdravil, galenskih in magistralnih zdravil.* • Natisnemo točno število nalepk, ki jih potrebujemo.	5	1	1	5
	• Napačno natiskana ime in priimek pacienta.	• Možna zamenjava zdravila. • Povzročimo zmedo pri pacientu oz. svojcih, nezaupanje v naše delo.		5	3	1	15
	• Napačno natiskan naziv zdravila.			5	1	1	5
	• Nalepko od predhodnega zdravila nalepimo na naslednje zdravilo.			5	1	1	5
	• Napačno natiskana sestava zdravila.	• Povzročimo zmedo pri pacientu oz. svojcih, nezaupanje v naše delo.		3	1	1	3
	• Napačno natiskan odmerek zdravila.	• Pacient ne prejema ustreznega odmerka (terapevtski neuspeh, toksični učinki zdravila).		5	1	1	5
	• Ni navedenega načina uporabe zdravila.	• Pacient uporabi zdravilo na napačen način.		5	1	1	5
	• Napačno natiskana količina zdravila.	• Napaka bolniku ne more povzročiti škode.		1	1	1	1
	• Napačno natiskana zaporedna številka priprave zdravila.			1	1	1	1
	• Napačno natiskana ime in priimek farmacevta, ki je zdravilo pripravil.			1	1	1	1
	• Napačno natiskan datum priprave zdravila in/ali datum izteka roka uporabnosti zdravila.	• Bolnik uporablja zdravilo preko roka uporabnosti ali predčasno neha uporabljati zdravilo. • Povzročimo zmedo pri pacientu oz. svojcih, nezaupanje v naše delo.		5	1	1	1
	• Pomanjkanje opozorilne signature na zdravilu (npr. Pred uporabo pretresite!, Shranjujte na hladnem!).	• Pacient lahko dobi neustrezen odmerek zdravila. • Zdravilo ni ustrezno shranjeno.		5	1	1	5

Preglednica 3: Faktorji tveganja za farmacevtsko obliko (9, 12).
Table 3: Risk factors for the type of pharmaceutical form (9, 12).

Farmacevtska oblika (tip pripravka)	Faktor tveganja
Parenteralne farmacevtske oblike	5
Farmacevtske oblike za oko, nos in uho za uporabo v travmatologiji in kirurgiji	4
Farmacevtske oblike za inhaliranje	4
Sterilne farmacevtske oblike za peroralno, sublingvalno, rektalno in vaginalno uporabo, ter zdravilne rastline kategorije ZR	4
Sterilne farmacevtske oblike za dermalno in transdermalno uporabo	4
Nesterilne farmacevtske oblike za peroralno, sublingvalno, rektalno in vaginalno uporabo, ter zdravilne rastline kategorije Z	3
Farmacevtske oblike za oko, nos in uho za uporabo na nepoškodovanem očesu, nosu ali ušesu	1
Nesterilne farmacevtske oblike za dermalno in transdermalno uporabo	1

Preglednica 4: Faktorji tveganja za letno število enot posamezne farmacevtske oblike (12).
Table 4: Risk factors for the amount of pharmaceutical form prepared annually (units) (12).

Število pripravljenih enot posamezne farmacevtske oblike na letni ravni	Faktor tveganja
Nad 30.000	5
Od 3000 do 30.000	3
Do 3000	1

Opomba: Za eno enoto pripravljenega magistralnega zdravila se šteje na zdravniškem receptu predpisano število pakiranj magistralnega zdravila.

Večje število enot magistralnega zdravila predstavlja večjo verjetnost, da bi bil posamezen uporabnik zdravila izpostavljen tveganjem, ki jih to zdravilo predstavlja. Na drugi strani pa se poraja vprašanje, ali zelo majhna letna količina pripravljenega zdravila v neki lekarni ne predstavlja morda celo večjega tveganja za uporabnika zdravila kot v lekarni, kjer ga pripravijo večkrat in imajo zato več izkušenj in bolj nadzorovan proces priprave.

3. Farmakološki učinek zdravilne učinkovine

Pri razvrščanju farmakološkega učinka zdravilnih učinkovin moramo upoštevati, ali je učinkovina uvrščena v Ph. Eur., naravo posamezne učinkovine: kancerogenost, mutagenost, toksičnost za človeka in okolje, možnost povzročanja alergij, terapevtsko okno, odmerjanje, stabilnost (na svetlobo, kisik, temperaturo, spremembo pH vrednosti ...), in njeno kemično, farmacevtsko in mikrobiološko kakovost. Glede na jakost farmakološkega učinka lahko učinkovine pri ocenjevanju tveganja razdelimo v tri skupine (preglednica 5) (2, 9).

Pri razvrščanju farmakološkega učinka je priporočljivo upoštevati varnostni list, listo nevarnih zdravil NIOSH (*National Institute for Ocupational Safety and Health*), Avstrijsko farmakopejo ipd., da bi zajeli čim več zgoraj navedenih karakteristik učinkovine. V veliko pomoč nam je lahko tudi knjiga Andreasa S. Zieglerja, *Defektur* (13), v kateri so na podlagi zahtev Resolucije faktorji tveganja za večino učinkovin, ki jih uporabljamo pri pripravi magistralnih zdravil v lekarni, že izračunani.

4. Način priprave

Pri izračunu ocene tveganja upoštevamo tudi način priprave farmacevtske oblike (preglednica 6) (9, 12).

5. Način izdaje (oskrbe) zdravila

Resolucija deli izdajo v lekarni pripravljenih zdravil na zunanjo in notranjo oz. kombinacijo obeh. Zunanja izdaja oz. oskrba je definirana kot preskrba z magistralnimi zdravili drugih izvajalcev zdravstvene ali lekarniške dejavnosti (pravna oseba). Notranja oskrba pa je definirana kot neposredna izdaja pripravljenih zdravil bolnikom lekarne, ki jih pripravlja (9, 12).

Smernice JAZMP v vseh dejavnikih sledijo predlogu izračuna ocene tveganja po Resoluciji, vendar je obrazec za izračun narejen za posamezno kategorijo farmacevtskih oblik, pri čemer se znotraj skupine za izračun ocene tveganja uporabi le višji faktor tveganja, ki ga doprinese posamezno zdravilo (12). Oceno tveganja mora izvajalec lekarniške dejavnosti, ki pripravlja magistralna zdravila z visoko stopnjo tveganja priložiti vlogi za pridobitev dovoljenja za izvajanje lekarniške dejavnosti. Izdelana in potrjena

Preglednica 5: Faktorji tveganja za farmakološki učinek zdravilnih učinkovin po smernicah JAZMP (12).
Table 5: Risk factors for pharmacological effect of the active substances according to JAZMP guidelines (12).

Farmakološki učinek zdravilne učinkovine	Faktor tveganja
Učinkovine z močnim delovanjem: dnevni odmerek je manjši od 10 mg ali znana kancerogenost, mutagenost, razvojna ali reproduktivna toksičnost, toksičnost organov, potencial za alergijske reakcije, ozko terapevtsko okno ali nove substance z neznano jakostjo in toksičnostjo ali učinkovine, ki so na seznamu nevarnih učinkovin, ki je objavljen v Kodeksu magistralnih pripravkov.	5
Učinkovine s srednje močnim delovanjem: dnevni odmerek je večji od 10 mg in manjši ali enak 500 mg.	3
Učinkovine s šibkim delovanjem: dnevni odmerek je večji od 500 mg.	1

Preglednica 6: Faktorji tveganja za način priprave (12).
Table 6: Risk factors for preparation process (12).

Način priprave	Faktor tveganja
Aseptično polnjenje	5
Končna (terminalna) sterilizacija	4
Rekonstitucija sterilnih farmacevtskih oblik	3
Raztapljanje, mešanje, redčenje	2
Samo polnjenje (nesterilna magistralna zdravila) in rekonstitucija nesterilnih farmacevtskih oblik	1

Preglednica 7: Faktorji tveganja za način izdaje (9,12).
Table 7: Risk factors for supply (9,12).

Način izdaje	Število točk
Samo zunanja oskrba (Z)	5
Večinoma zunanja (N : Z ≈ 1 : 2)	4
Notranja in zunanja (N : Z ≈ 1 : 1)	3
Večinoma notranja (N : Z ≈ 2 : 1)	2
Samo notranja (N)	1

ocena tveganja s strani JAZMP pa se nato priloži vlogi za pridobitev dovoljena za izvajanje lekarniške dejavnosti za vsako lekarniško enoto pri Ministrstvu za zdravje. Pri nadzoru v lekarni JAZMP zahteva oceno tveganja za vsako posamezno magistralno zdravilo.

3.1 DOLOČITEV RAVNI ZAGOTAVLJANJA KAKOVOSTI

Zmnožek faktorjev tveganja vseh petih kategorij določa raven sistema zagotavljanja kakovosti, ki ga moramo zagotoviti pri pripravi posameznega zdravila.
Če je zmnožek višji od 100, govorimo o magistralnih zdravilih z visoko stopnjo tveganja.
Če je zmnožek enak ali nižji od 100, govorimo o magistralnih zdravilih z nizko stopnjo tveganja (2, 9).
Resolucija priporoča, da se za magistralna zdravila z visoko stopnjo tveganja kot referenca za ustrezen sistem zagotavljanja kakovosti upošteva smernice Dobre proizvodne prakse, z nizko stopnjo tveganja pa smernice Dobre prakse pri pripravi zdravil pri izvajalcih zdravstvene dejavnosti (9). Pravilnik o pogojih za opravljanje lekarniške dejavnosti pa zahteva, da mora izvajalec lekarniške dejavnosti, ki pripravlja magistralna zdravila z nizko stopnjo tveganja po Ph. Eur. in Resoluciji, izpolnjevati pogoje za pripravo magistralnih zdravil v skladu z dobro lekarniško prakso, če pripravlja magistralna zdravila z visoko stopnjo tveganja pa mora izpolnjevati pogoje za pripravo magistralnih zdravil v skladu z dobro le-

karniško prakso, usklajeno z dobro prakso pri pripravi zdravil pri izvajalcih zdravstvene dejavnosti, ob upoštevanju dodatkov, ki urejajo pogoje za sterilno pripravo zdravil (14). Kodeks magistralnih pripravkov na osnovi Resolucije določa seznam tem, ki morajo biti vključene v dokumentacijo pri pripravi posameznega zdravila. Lekarna si lahko določi še dodatne teme, ki se ji zdijo pomembne za učinkovit sistem zagotavljanja kakovosti. Seznam tem oz. obseg dokumentacije je odvisen od števila točk pri oceni tveganja in vrste magistralnega zdravila (»*ex tempore*«, »*na zalogo*«) (2, 9).

3.2 PRIMER IZRAČUNA OCENE TVEGANJA PO RESOLUCIJI CM/ResAP(2016)1 ZA POSAMEZNO MAGISTRALNO ZDRAVILO

Preglednica 8: Izračun ocene tveganja po Resoluciji CM/ResAP(2016)1 za posamezno magistralno zdravilo.
Table 8: Risk assessment according to Resolution CM/ResAP(2016)1 for an individual extemporaneously prepared medicine.

Pripravek	Vrsta pripravka	Farm. oblika	Letna količina pripravka	Farmakološki učinek aktivnih snovi	Postopek priprave	Izdaja	Ocena tveganja
FARMACEVTSKE OBLIKE ZA INHALIRANJE							
Natrijev klorid 1,5-%, 3-%, 4,5-%, 7-% raztopina za inhaliranje	*Ex tempore*	4	1	**Natrijev klorid:** 1	5	3	60
FARMACEVTSKE OBLIKE ZA OKO							
Atropin 0,01-%, 0,025-% kapljice za oko, enoodmerne	*Ex tempore*	1	1	**Atropinijev sulfat:** 5	5	1	25
DERMALNE FARMACEVTSKE OBLIKE							
Olivno olje v lipofilni/hidrofilni podlagi	*Ex tempore*	1	1	**Olivno olje:** 1	2	1	2
TEKOČE PERORALNE FARMACEVTSKE OBLIKE							
Morfinske kapljice 20 mg/ml	*Ex tempore*	3	1	**Morfinijev klorid:** 5	2	1	30
PARENTERALNE FARMACEVTSKE OBLIKE							
Analgetična raztopina v elastomerni črpalki	*Ex tempore*	5	1	**Morfinijev sulfat:** 5	5	2	250
PERORALNI PRAŠKI							
3,4-diaminopiridin praški	*Ex tempore*	3	1	**3,4-diaminopiridin:** 3	2	1	18
ORALNE FARMACEVTSKE OBLIKE							
Triamcinolonacetonid 0,1-% in lidokain 1-% v hidroksietilceluloznem gelu	*Ex tempore*	3	1	**Triamcinolonacetonid, lidokain:** 5	2	2	60

4 SKLEP

S temeljitim poznavanjem posamezne faze procesa priprave magistralnega zdravila v lekarni, vključitvijo vseh zaposlenih oseb, ki so na kakršen koli način povezane s pripravo zdravil, ter upoštevanjem vseh potrebnih predpisov lahko z metodo Analiza možnih napak in posledic ozavestimo in ocenimo vsa pomembna tveganja in na podlagi sprejemanja preventivnih ali korektivnih ukrepov zagotavljamo kakovostna, varna in učinkovita zdravila. Ker pri tej metodi način in obseg ocenjevanja določimo sami, je za kvalitetno oceno tveganja zelo pomemben širok pogled na proces, ki ga ocenjujemo, sicer se lahko zgodi, da ocena tveganja ni celovita in se med lekarnami razlikuje.

Izvedba ocene tveganja po metodi Resolucije CM/ResAP(2016)1 je enostavnejša, saj predpisuje dejavnike tveganja ter način in obseg ocene tveganja. Izračun ocene tveganja po tej metodi nam daje takojšnjo informacijo o ravni zagotavljanja kakovosti, ki jo moramo upoštevati pri pripravi posameznega magistralnega zdravila. Dejavniki tveganja, zaradi katerih prihaja do razlik med lekarnami, so pripravljena količina zdravila na letni ravni, način izdaje zdravila in določitev farmakološkega učinka zdravilne učinkovine. Pri slednjem bi bilo dobro slediti nemškim smernicam, kjer imajo izdelano natančno drevo odločanja oz. so faktorji tveganja nekaterim učinkovinam že določeni. Prav tako se moramo zavedati, da oceno tveganja za posamezno magistralno zdravilo, ki jo predpisuje Resolucija, težko naredimo po smernicah, ki jih predpisuje JAZMP, saj je obrazec za izračun narejen za posamezno kategorijo farmacevtskih oblik, pri čemer se znotraj kategorije za izračun ocene tveganja uporabi le najvišji faktor tveganja, ki ga doprinese posamezno zdravilo.

Ocena tveganja predstavlja pomemben del zagotavljanja kakovosti pri pripravi magistralnih zdravil v lekarni. Dejavnike tveganj, ki vplivajo na kakovost, varnost in učinkovitost zdravila učinkovito obvladujemo le z uporabo obeh omenjenih metod.

5 LITERATURA

1. *ICH guideline Q9 on quality risk management [Internet]. Part III GMP related documents; 2015 [cited 2022 Aug 3]. Available from: https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_en*
2. *Kodeks magistralnih pripravkov. Lekarniška zbornica Slovenije, Ljubljana, 2013.*
3. *Jackson M, Lowey A. Handbook of Extemporaneous preparation - A guide to pharmaceutical compounding, London: Pharmaceutical Press; 2010. 1-65.*
4. *Bouwman Y, Moller Andersen L. GMP and preparation in hospital pharmacies. European Journal of Hospital Pharmacy 2012; 19:469-473.*
5. *Vrbovšek L. Obvladovanje tveganj pri pripravi magistralnih zdravil. Specialistična naloga. Lekarniška zbornica Slovenije, Ljubljana, 2018.*
6. *Zakon o lekarniški dejavnosti. Ur. l. RS, 85/2016.*
7. *Pharmaceutical Preparations. In: European Pharmacopoeia. 9th edition. Strasbourg: EDQM; 2016. Monograph 2619.*
8. *Vsebina FS na spletu- Formularium [Internet]. Ljubljana: JAZMP; 2021 [cited 2022 Jul 22]. Available from: https://www.formularium.si*
9. *Resolution CM/ResAP(2016) on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients [Internet]. [cited 2022 June 15]. Available from: https://www.edqm.eu/sites/default/files/resolution_cm_res_2016_1_quality_and_safety_assurance_requirements_for_medicinal_products_prepared_in_pharmacies.pdf*
10. *Ilić Ž. Uporaba metode FMEA pri obvladovanju stroškov kakovosti v pogodbeni proizvodnji farmacevtske industrije. Diplomsko delo. Fakulteta za organizacijske vede Univerze v Mariboru, Maribor, 2012.*
11. *Alidžanović G. Obvladovanje tveganj na področju kakovosti pri galenski izdelavi v JZ Gorenjske lekarne. Specialistična naloga. Lekarniška zbornica Slovenije, Ljubljana, 2014.*
12. *Smernice za izdelavo ocene tveganja za magistralna in galenska zdravila [Internet]. JAZMP [cited 2022 July 5]. Available from: https://www.jazmp.si/nadzor/nadzor-nad-lekarnisko-dejavnostjo/*
13. *Zieger AS. Defektur: Risikobasiertes Stufenmodell und apotekengerehte Prüfmethoden. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag; 2014. 255 p.*
14. *Pravilnik o pogojih za opravljanje lekarniške dejavnosti. Ur. l. RS, 28/2018.*

KAKOVOST VHODNIH SUBSTANC ZA FARMACEVTSKO UPORABO IN OVOJNINE PRI IZDELAVI MAGISTRALNIH ZDRAVIL TER USTREZNA ZAŠČITNA OPREMA

THE QUALITY OF INCOMING SUBSTANCES FOR PHARMACEUTICAL USE AND PACKAGING IN THE PRODUCTION OF EXTEMPORANEOUS PREPARATIONS AND APPROPRIATE PROTECTIVE EQUIPMENT

AVTORICE / AUTHORS:
Gordana Alidžanović, mag. farm., spec.
Ema Martinčič, mag. farm.
Špela Perčič, mag. farm.

Gorenjske lekarne,
Gosposvetska ulica 12, 4000 Kranj

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: spela.percic@gorenjske-lekarne.si

POVZETEK

Magistralno zdravilo pripravimo v lekarni po zdravniškem receptu za posameznega pacienta in ga izdamo neposredno po izdelavi, kadar za doseganje terapevtskega učinka na trgu ni industrijsko proizvedenega ali galensko izdelanega zdravila v ustrezni jakosti ali farmacevtski obliki. Zdravilne učinkovine, pomožne snovi in ovojnina za pripravo magistralnih zdravil morajo ustrezati zahtevam v splošnih in posebnih monografijah Evropske farmakopeje. Kadar snov ni opisana v posebni monografiji Evropske farmakopeje, je potrebno ob upoštevanju predvidene uporabe izdelka in ocene tveganja določiti zahtevane parametre kakovosti. Magistralna zdravila se morajo polniti v ustrezno primarno in sekundarno ovojnino. Pri pripravi mora farmacevtski strokovni delavec nositi zaščitno opremo, katere namen je zaščita izdelka (pred mikrobiološko kontaminacijo, navzkrižno kontaminacijo in delci) ali zaščita osebja (pri delu z nevarnimi substancami za farmacevtsko uporabo). Uporabljena zaščitna oprema se razlikuje glede na vrsto farmacevtske oblike in glede na razvrstitev uporabljene substance med nevarne snovi.

KLJUČNE BESEDE:
lekarna, magistralno zdravilo, vhodne substance za farmacevtsko uporabo, vsebniki, zaščitna oprema

ABSTRACT

Extemporaneous preparation is prepared in a community or hospital pharmacy according to a doctor's prescription for an individual patient and dispensed immediately after preparation. It is used when there is no industrially or galenically produced medicine on the market in the appropriate strength or pharmaceutical form. Active pharmaceutical ingredients, excipients and containers used for extemporaneous preparation must comply with the requirements defined in the general chapters and monographs of the European Pharmacopoeia. If the substance is not described in a special monograph of the European Pharmacopoeia, the required quality parameters should be determined, taking into account the risk assessment and the intended use of the product. Extemporaneous preparation should be filled in appropriate primary and secondary packaging. During preparation, the personnel must wear

protective equipment in order to protect the product (from microbiological contamination, cross-contamination and particles) or the personnel (when working with hazardous substances for pharmaceutical use). The protective equipment used varies according to the type of pharmaceutical form and the classification of the substance used as a hazardous substance.

KEY WORDS:
pharmacy, extemporaneous preparations, incoming material, containers, protective equipment

1 UVOD

Magistralno zdravilo je po navodilih zdravnika v lekarni pripravljeno zdravilo za točno določenega pacienta. Predpiše in izda se lahko na zdravniški recept, če na trgu ni industrijsko proizvedenega ali galensko izdelanega zdravila z enako sestavo. V primeru, če je na trgu galensko zdravilo v podobni količini ali jakosti, ki je razvrščeno na listo zdravil, je potrebno izdati galensko zdravilo v najboljšem približku količine in jakosti. Najpogostejši razlogi za pripravo magistralnih zdravil so pomanjkanje oziroma nedosegljivost zdravila na trgu (npr. zdravilo ni registrirano, občasne motnje v oskrbi z zdravili), neprimerna jakost zdravila (npr. nižje jakosti zdravila za otroke) in neustrezna farmacevtska oblika (težave s požiranjem pri otrocih in starostnikih) (1, 2).

Priprava magistralnih zdravil v lekarnah je torej nujno potrebna za ustrezno oskrbo pacientov z zdravili. Ker priprava teh zdravil v lekarnah po Evropi v preteklosti ni bila usklajena, je bila z namenom poenotenja predpisov, ki urejajo izdelavo zdravil v lekarnah za potrebe pacientov, na ravni Evropske Unije leta 2016 sprejeta dopolnjena Resolucija o zahtevah za zagotavljanje kakovosti in varnosti zdravil, pripravljenih v lekarnah za posebne potrebe pacientov (Resolucija CM/ResAP (2016)1) (3).

Temeljno načelo zakonodaje za farmacevtske izdelke je, da na trgu ne sme biti nobenega farmacevtskega izdelka brez ustreznega dovoljenja za promet. Formalnih zahtev za izdajo dovoljenja so lahko oproščeni tisti izdelki, ki zadostijo posebnim potrebam posameznih pacientov. Vendar pa je dolžnost vseh zdravstvenih delavcev (na primer zdravnikov, ki predpišejo zdravilo in farmacevtov, ki ga pripravijo), kadar se odločijo za izdelek brez dovoljenja za promet, skrb za pacienta, ki tak izdelek prejme, v okviru svojih pristojnosti. Pred odločitvijo o pripravi farmacevtskega izdelka brez dovoljenja za promet naredimo oceno tveganja na primerni ravni. Ocena tveganja opredeli kritičnost različnih parametrov (npr. kakovost zdravilnih učinkovin, pomožnih snovi in vsebnikov; načrtovanje postopka priprave; obseg in pomembnost preskušanja; stabilnost pripravka) za kakovost pripravka in s tem tveganje, ki ga pripravek lahko predstavlja za določeno skupino pacientov (1, 4).

Tveganja obvladujemo z vzpostavljenim sistemom kakovosti v vseh fazah procesa izdelave magistralnega zdravila:

- nabava vhodnih substanc za farmacevtsko uporabo pri odobrenem veletrgovcu z zdravili na debelo in zagotavljanje sledljivosti vhodnih substanc za farmacevtsko uporabo do originalnega proizvajalca skladno z dobro distribucijsko prakso,
- vhodna kontrola dobavljenih substanc za farmacevtsko uporabo (preverjanje skladnosti dokumentacije substance za farmacevtsko uporabo s farmakopejskimi zahtevami),
- načrtovanje in ustrezna dokumentirana izvedba postopka priprave magistralnega zdravila,
- ustrezna izbira in rokovanje s primarno ovojnino,
- uporaba ustrezne zaščitne opreme pri izdelavi zdravila (3, 4).

Priprava magistralnih zdravil poteka pri izvajalcih lekarniške dejavnosti, ki izpolnjujejo pogoje za pripravo magistralnih zdravil in so v skladu z zakonom pridobili dovoljenje za izdelavo določenih farmacevtskih oblik. Izvajalec lekarniške dejavnosti, ki zdravilo pripravi, je odgovoren za kakovost in varnost tega zdravila. Farmacevtski inšpektorji Javne agencije Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke izvajajo nadzor pri izvajalcih lekarniške dejavnosti skladno z Zakonom o lekarniški dejavnosti. Med drugim preverjajo vodenje zalog v lekarnah, izpolnjevanje pogojev za izvajanje lekarniške dejavnosti, pripravo magistralnih in izdelavo galenskih zdravil v lekarni ter poročanje o domnevnih neželenih učinkih magistralnih in galenskih zdravil. Zakon o lekarniški dejavnosti v 6. členu določa tudi obveznost vzpostavitve in vzdrževanja sistema farmakovigilance za magistralna in galenska zdravila (2).

2 KAKOVOST VHODNIH SUBSTANC

Substance za farmacevtsko uporabo so vse organske ali anorganske snovi, ki jih uporabljamo kot zdravilne učinko-

vine ali pomožne snovi pri izdelavi zdravil za uporabo v humani ali veterinarski medicini. Pridobivamo jih iz naravnih virov ali z ekstrakcijo iz surovin, s fermentacijo ali sintezo. Substance za farmacevtsko uporabo lahko uporabljamo kot take ali kot surovine za nadaljnjo pripravo zdravil (4). Pri pripravi uporabljamo vhodne substance, ki ustrezajo monografijam Evropske farmakopeje ali kadar posebne monografije v Evropski farmakopeji ni, drugim veljavnim farmakopejam (npr. *British pharmacopoeia* (BP), *Deutsches Arzneibuch* (DAB)), in industrijsko izdelana zdravila (1, 5, 6).

Kakovost vhodnih substanc, ki se vgradijo v posamezno farmacevtsko obliko, je opredeljena z različnimi parametri oz. preskusi. Preskusi potrjujejo videz, istovetnost, fizikalne in funkcionalne značilnosti, kemijsko in mikrobiološko ustreznost. Posebna monografija za posamezno substanco predpisuje, katerim minimalnim zahtevam kakovosti (kvalitativnim in kvantitativnim zahtevam kakovosti v obliki številčnih mej in ustreznih preskusnih metod) morajo ustrezati substance, ki so deklarirane kot farmakopejske (4).

2.1 NABAVA VHODNIH SUBSTANC

Izvajalec lekarniške dejavnosti naroči predpisano substanco za farmacevtsko uporabo pri preverjenem veletrgovcu z zdravili z vzpostavljenim sistemom kakovosti in z vso spremljajočo dokumentacijo o specifikacijah substance, katere ustrezajo predpisanemu naboru zahtev za kakovost (4, 6, 7). Na spletni strani Javne agencije Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP) so objavljeni seznami, ki so v pomoč pri preverjanju obstoječega dobavitelja in iskanju novega dobavitelja vhodnih substanc, npr. Seznam imetnikov dovoljenja za promet z zdravili na debelo, Seznam veletrgovcev z učinkovinami, vpisanih v register veletrgovcev z učinkovinami, Seznam uvoznikov učinkovin, vpisanih v register uvoznikov učinkovin in Seznam posrednikov v prometu na debelo (8).

Kadar iščemo novega dobavitelja substance za farmacevtsko uporabo, lahko že pred samo dobavo substance v vpogled zahtevamo pripadajočo dokumentacijo in analizni izvid želene serije.

2.2 PREVZEM VHODNIH SUBSTANC, VODENJE EVIDENC ATESTOV IN VHODNA KONTROLA

Ob dobavi substance za farmacevtsko uporabo se skladno z Zakonom o lekarniški dejavnosti izvede preverjanje kakovosti vhodne substance za pripravo in izdelavo magistralnih zdravil (2). Za vsako posamezno enoto substance se preveri skladnost s spremno dokumentacijo (dobavnico): naziv in količina substance, serijska številka, rok uporabnosti, jasnost in pravilnost označevanja ter neoporečnost ovojnine. Pregleda se priložen analizni certifikat vhodne substance in ovrednoti, ali so rezultati skladni z naborom preskusov in specifikacijskimi mejami v monografiji Evropske farmakopeje. Kadar substanca ni opisana v posebni monografiji Evropske farmakopeje, je potrebno ob upoštevanju predvidene uporabe izdelka in vključenega tveganja določiti zahtevane parametre kakovosti. Uporabimo lahko predpise drugih veljavnih farmakopej (DAB, BP, *United States Pharmacopeia* (USP), *Austrian Pharmacopoeia* (OAB) ...) ali interne specifikacije. Pomožne snovi (npr. vehikli, korigensi, polnila, konzervansi …) morajo ustrezati monografiji Evropske farmakopeje, kadar posebne monografije ni, pa je potrebno določiti zahtevano kakovost skladno s predvidenim namenom uporabe in vključenim tveganjem. Pomožne snovi so lahko tudi živila (komercialni vehikli za pripravo peroralnih suspenzij) ali kozmetični izdelki (mazilne podlage). Tu uradno priznanega standarda ni, zato ob dobavi obvezno zahtevamo analizni certifikat, s pomočjo katerega lahko preverimo, če kakovost ustreza proizvajalčevim internim predpisom in mikrobiološki kakovosti za predviden namen uporabe po Evropski farmakopeji (1, 5, 6, 9).

Ker so pri izvajalcih lekarniške dejavnosti običajno omejene možnosti podrobnejšega preizkušanja zdravil, je vpeljan sistem zagotavljanja sledljivosti nabavljenih substanc za farmacevtsko uporabo preko odobrenega uvoznika ali veletrgovca z zdravili na debelo do originalnega proizvajalca skladno z dobro distribucijsko prakso. V vsakdanji praksi se rutinsko ne izvajajo preskusi, navedeni v posebnih monografijah Evropske farmakopeje, označenih kot Prvo istovetenje. Evropska farmakopeja pod pogojem, da za substanco ali izdelek lahko zagotovimo popolno sledljivost do serije, za katero je dokazano, da ustreza vsem drugim zahtevam monografije, dovoljuje, da smemo v lekarnah uporabiti za preskus istovetenja preskuse, ki so v posebnih monografijah označeni kot Drugo istovetenje. Zakon o lekarniški dejavnosti preskušanja istovetnosti ne predpisuje, zato se istovetenje substanc za farmacevtsko uporabo v lekarnah rutinsko ne preskuša v celoti, opravi se samo organoleptičen pregled videza in lastnosti (2, 4).

Skladno s Pravilnikom o pogojih za izvajanje lekarniške dejavnosti je potrebno voditi evidenco o nabavi in porabi substanc za farmacevtsko uporabo (evidenca atestov) (10). Šele po pregledu in oceni spremljajoče dokumentacije substance za farmacevtsko uporabo, vrednotenju ustreznosti

substance in dodelitve številke vpisa substance v knjigo atestov, se lahko posamezna substanca uporabi za pripravo in izdelavo magistralnih zdravil (9).

2.3 PRIMER: PREVZEM BLAGA IN VNOS SUBSTANC V EVIDENCO ATESTOV V GORENJSKIH LEKARNAH

Substance za farmacevtsko uporabo dobavljamo od preverjenih dobaviteljev z vzpostavljenim sistemom kakovosti in z vso spremljajočo dokumentacijo o specifikacijah (4, 6, 7).

Prvi del vhodne kontrole substance za farmacevtsko uporabo predstavlja prevzem blaga. Pri tem preverjamo skladnost dobavljenega blaga z naročenim (količina in kakovost) ter z veljavnimi predpisi. Zaposleni najprej preveri število zabojnikov oziroma transportnih kartonov, podpiše prevozni dokument (v elektronski ali papirnati obliki) in ga vrne dobavitelju. Za vsako prispelo blago preveri, ali ustreza dokumentaciji (dobavnici):

- ugotovi, ali je bilo blago dostavljeno na točen naslov,
- preveri, ali se istovetnost, količina in kakovost naročenega in prispelega blaga ujemajo,
- preveri, ali je ovojnina čista in nepoškodovana,
- preveri jasnost in pravilnost oznak na zunanji ovojnini,
- pregleda serijske številke in roke uporabnosti (9).

V Gorenjskih lekarnah imamo elektronsko evidenco atestov v računalniški aplikaciji ORKA. Ob vsaki dobavi substance za farmacevtsko uporabo zahtevamo od dobavitelja pripadajoč analizni izvid. Magister farmacije preveri ustreznost analiznih rezultatov, podanih na analiznem izvidu, in skladnost s farmakopejskimi predpisi ter vsako posamezno pakiranje substance označi z nalepko. Na nalepki je navedena zaporedna številka vpisa v evidenco atestov, podatek, kateremu farmakopejskemu predpisu substanca ustreza, rok uporabe substance ter paraf osebe, ki je izvedla vhodno kontrolo substance. S tem je substanca za farmacevtsko uporabo odobrena za nadaljnjo uporabo (9).

Ideje za izboljšave obstoječega stanja vključujejo nadomestitev obstoječih nalepk za označevanje substanc z nalepkami, ki bi preko dvodimenzionalnih črtnih kod vsebovale zapis o nazivu substance, šifri artikla, številki vpisa v evidenco atestov, serijski številki in roku uporabe. Tako bi lahko pri pripravi magistralnega zdravila z optičnim čitalnikom preprosto odčitali dvodimenzionalno črtno kodo in podatki bi se prenesli v računalniški sistem za obračun magistralnega zdravila in na tehtnico. To bi olajšalo zagotavljanje sledljivosti posameznih substanc za farmacevtsko uporabo pri izdelavi magistralnih zdravil in zagotovilo dodatno kontrolo v procesu izdelave magistralnega zdravila (9).

3 KAKOVOST STIČNE OVOJNINE

Vsebnik za farmacevtsko uporabo je predmet, ki vsebuje ali je namenjen temu, da bo vseboval izdelek in je ali je lahko neposredno v stiku z njim. Zapiralo je prav tako del vsebnika. Vsebnik je oblikovan tako, da se vsebina lahko odvzame na način, ki je primeren za namen uporabe izdelka in zagotavlja različno stopnjo zaščite, ki je odvisna od narave izdelka in tveganja iz okolja ter zmanjša izgubo sestavin na najmanjšo možno mero. Vsebnik fizikalno ali kemično ne reagira z vsebino na način, ki bi spreminjal njeno kakovost preko meja, ki jih dopuščajo uradne zahteve (4).

Pri izdelavi magistralnih zdravil izberemo primeren vsebnik glede na predvideno uporabo izdelka, lastnosti vsebnika, zahtevani rok uporabnosti ter nezdružljivosti izdelka in vsebnika. Uporabljamo lahko steklene in plastične vsebnike, aluminijaste tube, papirnate kapsule in druge. Glede na namen uporabe magistralna zdravila lahko polnimo v sterilno ali nesterilno stično ovojnino (4).

Vsa dobavljena stična ovojnina mora biti čista in ustrezne kakovosti za uporabo v farmacevtske namene, kompatibilna z zdravilnimi učinkovini in pomožnimi snovmi ter mora ščititi zdravilo pred zunanjimi vplivi. Vsebniki morajo ustrezati načinu aplikacije ter biti varni za otroke (vsebnik, opremljen z zapiralom, ki otrokom preprečuje odpiranje). Za lažjo aplikacijo lahko dodamo tudi pripomočke za odmerjanje (adapterji, odmerne brizge) (4).

Vso stično ovojnino dobavljamo od preverjenih dobaviteljev z vzpostavljenim sistemom kakovosti in z vso spremljajočo dokumentacijo o specifikacijah ovojnine, ki ustrezajo predpisanemu naboru zahtev za kakovost embalažnega materiala (4, 6, 7). Nabavi, uporabi in kontroli stične ovojnine moramo posvetiti podobno pozornost kot substancam za farmacevtsko uporabo. Pri vsaki dobavi preverimo skladnost med dobavnico in dobavljenimi artikli, preverimo neoporečnost pakiranja in istovetnost artiklov (11). Vsebnike, ki pri nabavi niso pakirani v zaprti ovojnini, je potrebno pred uporabo očistiti. Embalažni material mora biti primeren za želeni namen, zlasti ne sme biti nobenega tveganja, da bi kakorkoli negativno vplival na samo zdravilo (12).

4 ZAŠČITNA OPREMA PRI PRIPRAVI MAGISTRALNIH ZDRAVIL

Pri pripravi magistralnih zdravil uporabljamo zaščitno opremo z dvema različnima namenoma:

1. ščitimo izdelek – magistralno zdravilo: pred mikrobiološko kontaminacijo, navzkrižno kontaminacijo in delci,
2. ščitimo osebje: pri delu z nevarnimi substancami za farmacevtsko uporabo.

Pri delu upoštevamo določila Zakona o varnosti in zdravju pri delu. V 12. členu je navedeno, da mora delavec uporabljati sredstva za delo, varnostne naprave in osebno varovalno opremo skladno z njihovim namenom in navodili delodajalca, pazljivo ravnati z njimi in skrbeti, da so v brezhibnem stanju (13). Osebna varovalna oprema je vsaka oprema, ki jo delavec nosi, drži ali kako drugače uporablja pri delu, tako da ga varuje pred enim ali več istočasno nastopajočimi tveganji za njegovo varnost in zdravje. Za osebno varovalno opremo se šteje tudi vsak pripomoček ali dodatek, ki se uporablja za dosego tega namena (14).

Osebna varovalna oprema ali zaščitna oprema, ki jo v lekarnah uporabljamo pri pripravi magistralnih zdravil, spada med medicinske pripomočke. Kot za vse medicinske pripomočke, ki so na slovenskem tržišču, tudi tu velja, da morajo v skladu z Uredbo (EU)2017/745 po postopku ugotavljanja skladnosti pridobiti oznako CE. Oznaka CE kaže, da je proizvajalec za zadevni izdelek izvedel postopke ugotavljanja skladnosti in da izdelek izpolnjuje vse zahteve EU glede varnosti ter varovanja zdravja in okolja (15).

Za namen zaščite magistralnega zdravila se uporabljena zaščitna oprema razlikuje glede na vrsto farmacevtske oblike, ki jo izdelujemo (preglednica 1) in na razvrstitev uporabljene substance med nevarne ali nenevarne snovi. Pri razvrstitvi substanc upoštevamo listo NIOSH (*National Institute for Occupational Safety and Health*) in varnostne liste učinkovin (16). Pod zaščitno opremo vedno nosimo delovna oblačila in delovna obuvala (17).

Osebje, ki pripravlja magistralna zdravila, mora upoštevati navodila za vzdrževanje osebne higiene, posebej pomembna je higiena rok. Roke je potrebno umiti in razkužiti pred začetkom dela in po vsaki prekinitvi. Dolgi lasje morajo biti speti, pri pripravi sterilnih zdravil ne nosimo nakita in smo brez ličil. Osebje, ki pripravlja magistralna zdravila, mora odgovorno osebo za pripravo zdravil obvestiti o nalezljivih boleznih in odprtih poškodbah na izpostavljenih delih telesa (6, 11, 12).

5 SKLEP

Priprava zdravil v lekarnah je potrebna zaradi osebnega ali zdravstvenega stanja pacienta v odsotnosti ali nedosegljivosti primernih zdravil na trgu in je nujna za prilagajanje

Preglednica 1: Zaščitna oprema pri pripravi magistralnih zdravil (1, 6, 12, 17).
Table 1: Protective gear, required when preparing extemporaneous preparations (1, 6, 12, 17).

Vrsta farmacevtske oblike	Priporočena zaščitna oprema
Nesterilne farmacevtske oblike iz nenevarnih učinkovin za zunanjo uporabo (dermatica)	kirurška maska, kapa za enkratno uporabo
Nesterilne farmacevtske oblike iz nenevarnih učinkovin za notranjo uporabo (peroralia, oralia, rectalia, vaginalia)	kirurška maska, kapa za enkratno uporabo, nesterilne rokavice za enkratno uporabo
Nesterilne farmacevtske oblike iz nevarnih učinkovin	zaščitna maska za delo z nevarnimi snovmi, kapa za enkratno uporabo, dva para nesterilnih rokavic za enkratno uporabo (2 različni vrsti materiala: nitril in lateks), nesterilna zaščitna obleka za enkratno uporabo, narokavniki iz materiala, ki ne prepušča tekočine, zaščitna očala
Sterilne farmacevtske oblike (inhalanda, opthalmica, analgetične črpalke)	sterilna maska, sterilna kapa, sterilni obujki ali škornji za enkratno uporabo ali sterilizirana obuvala, sterilen plašč ali kombinezon za enkratno uporabo ali sterilni pralni kombinezon za večkratno uporabo, dva para sterilnih rokavic

posebnim potrebam pacientov. Kljub temu, da za magistralna zdravila dovoljenje za promet z zdravilom ni potrebno, morajo biti skladna z ustreznimi in specifičnimi merili kakovosti, saj lahko le tako zagotovimo tudi njihovo varnost in učinkovitost. Vse vhodne substance za farmacevtsko uporabo morajo biti farmakopejske kakovosti, vsebniki pa ustrezne kakovosti za farmacevtsko uporabo. Farmacevtsko strokovno osebje, ki pripravlja magistralna zdravila, mora biti ustrezno usposobljeno in seznanjeno z vsemi zakonodajnimi zahtevami na področju magistralne izdelave zdravil. Lekarna mora imeti vzpostavljen sistem zagotavljanja kakovosti in zagotavljanja sledljivosti substanc za farmacevtsko uporabo in vsebnikov od nabave do izdelave magistralnega zdravila. Upoštevati je potrebno vsa določila Resolucije o zahtevah za zagotavljanje kakovosti in varnosti zdravil, pripravljenih v lekarnah za posebne potrebe pacientov. Lekarne morajo imeti izdelane ocene tveganja za izdelavo magistralnih zdravil, v sklopu katerih se ovrednoti tveganje za izdelavo posameznega magistralnega zdravila.

6 LITERATURA

1. *Kodeks magistralnih pripravkov. Lekarniška zbornica Slovenije, Ljubljana 2013.*
2. *Zakon o lekarniški dejavnosti (Uradni list RS št. 85/2016) [internet]. Dostopno na: https://www.uradni-list.si/glasilo-uradni-list-rs/vsebina/2016-01-3687?sop=2016-01-3687. [Datum dostopa: 06. 07. 2022].*
3. *Resolution CM/ResAP (2016)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies fort he special needs of patients [internet]. Dostopno na: https://statements.eahp.eu/sites/default/files/resources/resource%20statement%203.3-compunding.pdf [Datum dostopa: 06. 07. 2022].*
4. *Formularium Slovenicum 5.1. Slovenski dodatek k Evropski farmakopeji, prvo dopolnilo k peti izdaji 2021 [internet]. Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Ljubljana, 2021. Dostopno na: https://www.formularium.si. [Datum dostopa: 06. 07. 2022].*
5. *Zakon o zdravilih (ZZdr-2) (Uradni list RS, št. 17/2014). [internet]. Dostopno na: https://www.uradni-list.si/glasilo-uradni-list-rs/vsebina/116550. [Datum dostopa: 06. 07. 2022].*
6. *Vrbovšek, L. Obvladovanje tveganj pri pripravi magistralnih zdravil. Specialistična naloga. Lekarniška zbornica Slovenije, Ljubljana 2018.*
7. *Rus, J. Vpeljava IR spektroskopije v sistem zagotavljanja kakovosti vhodnih snovi in končnih izdelkov v Kontrolno analiznem laboratoriju Lekarne Ljubljana. Specialistična naloga. Lekarniška zbornica Slovenije, Ljubljana 2021.*
8. *Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke. Regulativa dejavnosti. Seznami [internet]. Dostopno na: https://www.jazmp.si/regulativa-dejavnosti/seznami/. [Datum dostopa: 06. 07. 2022].*
9. *Interna dokumentacija Gorenjskih lekarn*
10. *Pravilnik o pogojih za izvajanje lekarniške dejavnosti (Uradni listRS št. 28/2018). [internet]. Dostopno na: https://www.uradni-list.si/glasilo-uradni-list-rs/vsebina/2018-01-1242?sop=2018-01-1242 [Datum dostopa: 06. 07. 2022].*
11. *Savnik L. Pravila dobre lekarniške prakse. Pravila dobre proizvodne prakse. Lekarniška zbornica Slovenije, Ljubljana 2015.*
12. *Dobra praksa pri pripravi zdravil pri izvajalcih zdravstvene dejavnosti (PIC/S GPP) [internet]. Dostopno na: https://picscheme.org/docview/3443 [Datum dostopa: 06. 07. 2022].*
13. *Zakon o varnosti in zdravju pri delu (ZVZD-1) (Uradni list RS, št 43/2011). [internet]. Dostopno na: https://www.uradni-list.si/glasilo-uradni-list-rs/vsebina/2011-01-2039?sop=2011-01-2039. [Datum dostopa: 06. 07. 2022].*
14. *Pravilnik o osebni varovalni opremi, ki jo delavci uporabljajo pri delu (Uradni list RS, št. 89/1999. [internet]. Dostopno na: https://www.uradni-list.si/glasilo-uradni-list-rs/vsebina/1999-01-4279?sop=1999-01-4279. [Datum dostopa: 06. 07. 2022].*
16. *Zakon o medicinskih pripomočkih (ZMedPri) (Uradni list RS, št. 98/2009. [internet]. Dostopno na: https://www.uradni-list.si/glasilo-uradni-list-rs/vsebina/2009-01-4284?sop=2009-01-4284. [Datum dostopa: 06. 07. 2022].*
17. *NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings [internet]. Dostopno na: https://www.cdc.gov/niosh/docs/2016-161/pdfs/2016-161.pdf. [Datum dostopa: 06. 07. 2022].*
18. *USP General Chapter <800> Hazardous Drugs – Handling in Healthcare Settings. USP 40-NF 35, Second Supplement (2017). [internet]. Dostopno na: https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/our-work/healthcare-quality-safety/general-chapter-800.pdf. [Datum dostopa: 06. 07. 2022].*

PRIPRAVA STERILNIH MAGISTRALNIH ZDRAVIL V LEKARNI

COMPOUNDING STERILE EXTEMPORANEOUS PREPARATIONS IN A PHARMACY

AVTORICE / AUTHORS:
mag. Venceslava Bavčar, mag. farm. spec.[1]
Simona Mitrović, mag. farm. spec.[2]
dr. Mateja Tršan, mag. farm. spec.[2]

[1] *Lekarna Ljubljana, Komenskega ulica 11, 1000 Ljubljana*
[2] *Univerzitetni klinični center Ljubljana, Lekarna, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: venceslava.bavcar@lekarna-lj.si

POVZETEK
Priprava sterilnih magistralnih zdravil v javnih lekarnah je dejavnost velikega tveganja. Aseptični postopek ne ustvarja sterilnih pogojev, zagotavlja pa ohranjanje sterilnosti. Sterilna so tista zdravila, ki ne vsebujejo preživetja sposobnih mikroorganizmov. Za pripravo sterilnih zdravil so potrebni primerni pogoji in ustrezni vsebniki. Standardni postopki priprave sterilnih izdelkov so opisani v Evropski in drugih farmakopejah, v mednarodnih standardih in smernicah.

KLJUČNE BESEDE:
lekarna, priprava, sterilna magistralna zdravila

ABSTRACT
Compounding sterile extemporaneous preparations in a community pharmacy is a high-risk activity. Aseptic processing doesn't create a sterile condition, it only maintains sterility. A medicine that is completely free of viable microorganisms is sterile. Sterile medicines are prepared under appropriate conditions and are packed in suitable containers. Standard sterilisation processes are described in the European Pharmacopoeia and other current Pharmacopoeias, in international standards and guidelines.

KEY WORDS:
compounding, pharmacy, sterile extemporaneous preparations

1 UVOD

Sterilna magistralna zdravila, pripravljena v lekarnah, se po zahtevah glede kakovosti ne razlikuje od industrijsko proizvedenih, pomembno pa se razlikujejo pogoji priprave, oprema in število osebja. Priprava sterilnih zdravil vključuje aseptično pripravo magistralnih zdravil in pripravo zdravil, ki jih na koncu steriliziramo z enim od postopkov sterilizacije (1). Sterilna zdravila so izdelki velikega tveganja. Če niso pripravljena v kontroliranem okolju in jih ne pripravljajo ustrezno usposobljeni farmacevtski strokovni delavci, obstaja večja nevarnost mikrobiološke kontaminacije. Priprava mora torej potekati v kontroliranih pogojih z uporabo dobro zasnovanih in v zagotavljanje kakovosti usmerjenih postopkov (1).

Sterilne farmacevtske oblike lahko v Sloveniji pripravljajo tiste lekarne, ki so pridobile dovoljenje za njihovo pripravo po Pravilniku o pogojih za izvajanje lekarniške dejavnosti (2). Do uveljavitve posodobitev slovenske dobre lekarniške prakse so prostori in oprema lekarne, ki so namenjeni pripravi sterilnih magistralnih zdravil, načrtovani in izdelani v skladu s pravili dobre lekarniške prakse, ki jih je sprejela Lekarniška zbornica Slovenije leta 2015 (3). Posodabljanje pravil nacionalne dobre lekarniške prakse v Sloveniji je v teku. Nova izdaja dobre lekarniške prakse bo predvidoma vsebovala novo poglavje o pripravi sterilnih magistralnih zdravil.

V nadaljevanju prispevka bomo predstavili smernice in priporočila, ki veljajo na področju zagotavljanja ustreznih pogojev za pripravo sterilnih magistralnih zdravil v javni lekarni.
V javnih lekarnah v Sloveniji se pripravljajo naslednje sterilne farmacevtske oblike:

- za oko: kapljice za oko, raztopine za izpiranje očesa, poltrdne farmacevtske oblike za oko (mazila, kreme),
- raztopine za inhaliranje,
- parenteralne raztopine v elastomernih črpalkah in
- magistralna zdravila drugih farmacevtskih oblik, kot so poltrdne dermalne farmacevtske oblike za poškodovano kožo ali sluznico ter za aplikacijo na poškodovano nosno sluznico.

Sterilne farmacevtske oblike pripravljamo z uporabo materialov in postopkov, ki zagotavljajo sterilnost in preprečujejo vnos kontaminantov ter rast mikroorganizmov.
Področje priprave sterilnih zdravil poleg evropskih smernic dobre proizvodne prakse (EU GMP, priloga 1) urejajo predpisi Evropske farmakopeje – Ph. Eur. 5.1.1. *Metode izdelave sterilnih izdelkov* (4), Farmakopeje Združenih držav Amerike (USP-797) (5), standard ISO 14644-1 glede zahtev za čiste prostore (6), priporočila Združenja za farmacevtsko inšpekcijo PIC/S (7) in nacionalne smernice posameznih držav, kot so na primer NAPRA v Kanadi (8, 9). Nacionalna dobra lekarniška praksa, ki bo urejala pripravo sterilnih magistralnih zdravil v slovenskih lekarnah, je še v pripravi. Veljavna pravila dobre lekarniške prakse pravijo, da za zagotavljanje mikrobiološke kakovosti veljajo za prostore predpisi veljavne farmakopeje (3).
Glede na evropsko farmakopejo moramo pri pripravi sterilnih magistralnih zdravil upoštevati zahteve za:

- okolje,
- osebje,
- kritične površine,
- sterilizacijo in postopke prenosa,
- maksimalen čas med pripravo izdelka in njegovim polnjenjem v končni vsebnik (4).

2 ZAHTEVE ZA OKOLJE – PROSTOR ZA PRIPRAVO STERILNIH MAGISTRALNIH ZDRAVIL

Hkrati z vzpostavitvijo ustreznih prostorskih pogojev za pripravo sterilnih magistralnih zdravil v lekarni je treba vzpostaviti tudi postopke stalnega preverjanja parametrov okolja (temperatura, relativna vlaga, tlak, mikrobiološka kakovost in drugi), ki vplivajo na varnost in kakovost sterilnih izdelkov. Sistem zagotavljanja kakovosti pri pripravi magistralnih zdravil zagotavlja, da so zdravila varna, kakovostna in učinkovita ter primerna glede na predvideno uporabo. Pri tem pridobljeni in dokumentirani podatki kažejo, da so doseženi in vzdrževani pogoji ter uveljavljeni postopki, ki so potrebni za zagotavljanje ustreznih pogojev priprave sterilnih magistralnih zdravil brez kontaminacije (1).
Vso pisno dokumentacijo glede vzpostavitve pogojev in zagotavljanja kakovosti je treba hraniti v lekarni. Pomemben del sistema kakovosti predstavlja ocena in obvladovanje tveganj pri pripravi magistralnih zdravil. Na osnovi opredeljene ocene tveganja je treba sprejeti ukrepe, ki so potrebni za zagotovitev zahtevane ravni kakovosti in preprečevanje neskladij (10).
Sterilna magistralna zdravila se pripravljajo v mikrobiološko kontroliranem okolju. Izdelava načrta čiščenja in razkuževanja ter vodenje pripadajoče dokumentacije je zelo pomembno. Zagotovljena mora biti redna mikrobiološka kontrola prostorov z namenom prepoznave prisotnosti mikroorganizmov in potrjevanja uspešnosti razkuževanja. Postopki čiščenja in razkuževanja morajo zagotavljati razkuženost.
Primer dobre prakse predstavlja na primer uvajanje mikrobiološke kontrole okolja pri magistralni pripravi zdravil v lekarnah v Nemčiji, kjer sodeluje Centralni laboratorij nemških lekarn, kar omogoča upoštevanje visokih zahtev, ki jih je postavila Evropska farmakopeja (Ph. Eur.) za mikrobiološko kakovost zdravil. Centralni laboratorij preverja relevantne testne parametre po validiranih metodah. Kljub razlikam v prostorskih pogojih, opremi in številu osebja se za zdravila, ki so pripravljena v lekarnah, uporabljajo popolnoma enake mejne vrednosti parametrov kot za industrijsko proizvedena zdravila (11).
PIC/S Guide so priporočila združenja PIC/S (*Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme*) za pripravo zdravil. Za pripravo sterilnih magistralnih zdravil v lekarni slovenska zakonodaja (2) določa uskladitev nacionalne Dobre lekarniške prakse s priporočili združenja PIC/S v prvi prilogi, ki ureja pogoje za sterilno pripravo zdravil. Zahteve za čisti prostor oziroma okolje, v katerem poteka priprava sterilnih magistralnih zdravil, so naslednje (7):

1. Da zagotovimo ustreznost in minimiziramo nevarnost napak, prostore in opremo načrtujemo tako, da je nevarnost kontaminacije materialov ali izdelkov zmanjšana na najmanjšo možno mero, ter jih ustrezno zgradimo, uporabljamo, vzdržujemo in nadgradimo (7). Za minimaliziranje vstopov v prostor s komoro naj ima ta prostor vgrajeno eno ali več opazovalnih oken, kar poveča tako udobje kot varnost farmacevta, ki več ur dela sam v takem prostoru.

2. Priprava sterilnih izdelkov se mora izvajati v čistih prostorih s filtriranim zrakom preko filtrov z ustrezno učinkovitostjo (7). Dokazati je treba, da zračni tokovi ne predstavljajo tveganja glede kontaminacije (na primer zagotoviti, da tokovi ne raznašajo delcev iz osebja in opreme v področje visokega tveganja za izdelek) ter zagotoviti opozorilni sistem, ki zazna nihanja pri dovajanju zraka v sistem, ki zagotavlja zrak ustrezne kakovosti v zaprtem prostoru (HVAC). Delovna postaja za delo z zdravju nenevarnimi substancami je komora z laminarnim pretokom zraka (LAF) kjer se zrak filtrira skozi visoko učinkovite filtre za absorpcijo delcev (HEPA) s hitrostjo od 0,36 do 0,54 m/s navpično ali vodoravno. Nadtlak preprečuje vdor zraka iz okolice. Biološko varne komore (BVK) zaradi podtlaka v delovnem območju in izstopa zraka skozi poseben filtrirni sistem omogočajo varno rokovanje z zdravju nevarnimi substancami s seznama NIOSH (12). Razlike v tlakih se redno beleži in dokumentira (10).
   V preglednici 1 je prikazana razvrstitev čistih prostorov po evropskih smernicah dobre proizvodne prakse sterilnih zdravil (EU GMP, priloga 1), v preglednici 2 pa klasifikacija komor z laminarnim pretokom zraka in biološko varnih komor glede na priporočene razrede čistosti delovnega okolja in okolice komore po EU GMP, priloga 1 (2008) (10).
   Glede na to, da pri aseptično pripravljenih zdravilih ni končne sterilizacije in je zato mikrobiološka kvaliteta okolja izrednega pomena, okolje še posebno kontroliramo. Neposredna okolica LAF in BVK je okolje razreda B, pri izolatorjih pa D. Pri uporabi nižjih razredov čistosti naredimo dodatno oceno tveganja, na katero lahko vplivajo čas med pripravo in uporabo izdelka, uporaba zaprtega sistema priprave ter narava in sestava izdelka (7).
3. Dovod filtriranega zraka mora v vseh obratovalnih pogojih vzdrževati nadtlak glede na okolico nižjega razreda čistosti. V sosednjih prostorih različnih razredov čistosti mora biti razlika tlaka 10 do 15 Pascalov. Posebno pozornost je treba nameniti varovanju območja z največjim tveganjem, to je neposrednemu okolju v prostoru in opremi, ki ji je izdelek izpostavljen (7).
4. Pogoje okolja (temperatura, relativna vlaga in svetloba) med pripravo, skladiščenjem in kontrolo kakovosti jasno definiramo, spremljamo in kontroliramo. Temperatura in relativna vlaga nista predpisani, saj je njuna vrednost odvisna od narave pripravka in postopka. Rezultate spremljanja skrbno dokumentiramo, ocenimo in shranimo (6). Zaradi uporabe osebne zaščitne opreme naj temperatura v prostoru ne presega 20 °C, relativna vlaga pa 60 %. Delovni prostor mora biti primerno osvetljen (7).
5. Prostori in oprema morajo biti ravnih, gladkih površin brez vdolbin, ki omogočajo dobro čiščenje in razkuževanje, da preprečimo nabiranje prahu in olajšamo čiščenje, z minimalnim številom robov, polic, pultov, opreme (7). Oprema mora biti redno kalibrirana in točnost merilne opreme preverjana ter dokumentirana (3).

Preglednica 1: Razvrščanje čistih prostorov (7, 10).
Table 1: Clean rooms classification (7, 10).

	Maksimalno dovoljeno število delcev na m^3 zraka			
	V času mirovanja		**V času obratovanja**	
Razred čistosti	**delci ≥ 0,5 µm**	**delci ≥ 5 µm**	**delci ≥ 0,5 µm**	**delci ≥ 5 µm**
A	3520	20	3520	20
B	3520	29	352.000	2900
C	352.000	2900	3.520.000	29.000
D	3.520.000	29.000	ni predpisano	ni predpisano

Preglednica 2: Priporočeni minimalni razredi čistosti delovnega okolja in okolice (7, 10).
Table 2: Recommended minimum environmental cleanliness classes (7, 10).

	Delovno okolje (komora)	**Okolica komore**
LAF/BVK	Razred A	Razred B
izolator	Razred A	Razred D

LAF – komora z laminarnim pretokom zraka, BVK – biološko varna komora

6. Strop mora biti narejen tako, da preprečuje vdor kontaminantov (7).
7. Cevi, vodi in ostala oprema morajo biti nameščeni na način, ki preprečuje nastanek površin, ki se težko čistijo, kot so špranje in ozki robovi (7).
8. Odtoki v prostorih razreda čistosti A in B niso dovoljeni, v prostorih razredov C in D morajo imeti zračne zapore, talni odtoki pa lovilce vode, da preprečujejo vdor vode v prostor (7).
9. Dvojna vrata v zračnih zaporah se ne smejo odpirati sočasno. Uporabiti je treba ustrezen sistem, ki to preprečuje (alarmi, *interlock* sistem). Drsna vrata niso primerna (7).
10. Vzpostavljen je stalen (kontinuiran) nadzor mikrobioloških pogojev v komori (7).

Glede na maksimalno prisotno število delcev v čistem prostoru, tako v mirovanju kot med normalnim delovanjem, so čisti prostori po evropski regulativi (EU GMP) (10) razvrščeni v štiri razrede (A, B, C, D) ter po ISO standardu v devet razredov (ISO 1 – ISO 9) (6), kar prikazuje preglednica 3.

Nekatere faze procesa priprave sterilnih magistralnih zdravil glede na razred čistega prostora so prikazane v preglednici 4. Primer shematskega prikaza razporeditve čistih prostorov za pripravo sterilnih magistralnih zdravil znotraj prostora za pripravo magistralnih zdravil v javni lekarni prikazujemo na sliki 1.

3 OSEBJE IN OSEBNA ZAŠČITNA OPREMA

Vse osebe, ki sodelujejo pri pripravi sterilnih magistralnih zdravil, morajo pridobiti ustrezno usposobljenost za delo v sterilnih pogojih. V čistih prostorih naj bo prisotno minimalno število ljudi. Minimalna prisotnost je posebno pomembna med aseptičnim postopkom dela. Celotno osebje, tudi osebje, ki je zadolženo za čiščenje in vzdrževanje, se mora redno izpopolnjevati na področju priprave sterilnih zdravil (7).

Preglednica 3: Primerjava razvrstitve čistih prostorov po EU GMP, Priloga 1 (2008) in ISO 14644-1: 2015 (13).
Table 3: Cleanroom cassification in accordance with an EU GMP, Annex 1 (2008) and ISO 14644-1: 2015 (13).

Referenca	**Razred čistosti**	**Maksimalno dovoljeno število delcev na m^3 zraka**			
		V času mirovanja		**V času obratovanja**	
		delci ≥ 0,5 µm	**delci ≥ 5 µm**	**delci ≥ 0,5 µm**	**delci ≥ 5 µm**
EU GMP, Priloga 1	**A**	3520	20	3520	20
ISO 14644-1	**ISO 5**	3520	29	3520	29
EU GMP, Priloga 1	**B**	3520	29	352.000	2900
ISO 14644-1	**ISO 5**	3520	29	/	/
	ISO 7	/	/	352.000	2930
EU GMP, Priloga 1	**C**	352.000	2900	3.520.000	29.000
ISO 14644-1	**ISO 7**	352.000	2930	/	/
	ISO 8	/	/	3.520.000	29.300
EU GMP, Priloga 1	**D**	3.520.000	29.000	ni predpisano	ni predpisano
ISO 14644-1	**ISO 8**	3.7520.000	29.300	/	/

EU-GMP – Dobra proizvodna praksa po smernicah Evropske unije, ISO – Mednarodna organizacija za standardizacijo

Preglednica 4: Primeri postopkov aseptične priprave sterilnih magistralnih zdravil (7, 10).
Table 4: Examples of operations for aseptic compounding of sterile extemporaneous preparations (7, 10).

Razred čistosti	Primeri postopkov za aseptično pripravo sterilnih magistralnih zdravil
A	Aseptična priprava in polnjenje
C	Priprava raztopin za filtriranje
D	Ravnanje z materiali

Umivanje in preoblačenje se izvajata po postopkih, ki zagotavljajo minimalni vpliv kontaminacije v prostorih za preoblačenje ter minimalni prenos kontaminantov v čiste prostore. V čistih prostorih je prepovedano nošenje zapestne ure, nakita ter uporaba dekorativne kozmetike (7).

Osebje predstavlja največjo nevarnost za kontaminacijo, ker so mnogi mikroorganizmi del normalne človeške flore in ker so med njimi tudi mnogi fakultativno patogeni mikroorganizmi. Na 1 cm^2 kože na roki človeka je približno 32.000 bakterij. Pri gibanju odpušča človek v okolje 100-krat več delcev kot pri sedenju. Izvor okužbe je lahko koža, ki se stalno obnavlja in izgublja odmrle celice povrhnjice, približno 10 % teh celic nosi s seboj mikroorganizme. Tem mikroorganizmom predstavljajo ti delci kože izvor hrane in vlage, zato se lahko še dodatno razmnožujejo. Zaradi vseh teh vzrokov je zelo pomembna zaščita površine kože z zaščitno obleko, z zaščitno kapo, obutvijo, masko in rokavicami (1).

Najpogostejši vzrok kontaminacije so grampozitivne bakterije rodu *Staphyloccocus*, kar je popolnoma pričakovano, ker so sestavni del normalne človeške flore, predvsem kože in zgornjega respiratornega trakta, ter so zato glavni vir kontaminacije čistih prostorov. Ostali pogosteje izolirani mikroorganizmi, poleg rodov *Staphylococcus*, so *Micrococcus* in *Acinetobacter* (15).

Kakovost oblačil mora biti primerna za proces dela v odgovarjajočem razredu čistega prostora in zagotavljati zaščito pripravka pred kontaminacijo. Za vsak razred čistosti

Slika 1: Primer načrta postavitve prostorov magistralne priprave zdravil v lekarni (14).
Figure 1: An example of design layout for compounding of extemporaneous preparations in a pharmacy (14).

so predpisani načini zaščite. Oblačila, ki se uporabljajo v čistih prostorih, so lahko za enkratno uporabo ali naj se čistijo oziroma perejo na tak način, da med procesom pranja ne pridobijo kontaminantov oziroma, da se ne poškodujejo. Pri pranju oblačil za čiste prostore in ravnanju z njimi moramo preprečiti nabiranje dodatnih kontaminantov, ki bi jih lahko kasneje le ta odpuščala. Obraz moramo pokriti z masko. Na roke si nadenemo sterilne rokavice, ki so primerne za delo v čistih prostorih. Rokavice navlečemo preko zapestnega dela obleke. Preobujemo se v razkuženo obutev. Med delovnimi procesi redno razkužujemo rokavice, maske in rokavice pa menjavamo vsaj za vsak nov delovni postopek (7).

4 ČIŠČENJE IN DEZINFEKCIJA PROSTOROV IN OPREME

Prostor je lahko kritičen vir mikroorganizmov, kar je posledica prisotnosti osebja, slabega čiščenja in dezinfekcije, slabih klimatskih pogojev, prevelikih prostorov z visokimi stropi, neustrezno izbranih materialov, ki pokajo in se krušijo ipd. V 1 mm široki razpoki je lahko do 1000 mikroorganizmov, v 15 cm široki pa kar 100.000 (1).

Razkuževanje čistih prostorov je posebno pomembno. Izvajati se mora po predpisanem in odobrenem protokolu. Sami postopki čiščenja ne smejo biti izvor kontaminacije. Osebje, ki izvaja čiščenje in razkuževanje, mora biti ustrezno usposobljeno. Pri razkuževanju je treba uporabljati več različnih razkužil, vključno s periodično uporabo sporocidov. Zagotovljena mora biti redna mikrobiološka kontrola prostorov z namenom detekcije rezistentnih sevov in uspešnosti razkuževanja (7).

Oprema za čiščenje in razkuževanje mora biti namenjena za točno določen prostor, shranjevati se mora tako, da se čim bolj zmanjša možnost mikrobiološke in druge kontaminacije. Razkužila in čistila, ki se uporabljajo v prostorih razreda A in B, morajo biti sterilizirana in brez spor (7).

5 STALNI NADZOR MIKROBIOLOŠKIH POGOJEV IN FIZIKALNIH PARAMETROV

Mikrobi v okolju in v končnem izdelku lahko izvirajo iz substanc za farmacevtsko uporabo, uporabljene opreme, pripomočkov, vode, zraka, osebja in iz primarne ovojnine izdelka (15).

Poznavanje mikrobne obremenitve okolja in procesov med pripravo je pomemben del zagotavljanja celovite mikrobiološke kontrole, ki zajema kontrolo prostora in magistralnega zdravila. Pomembno je tako za sterilno kot tudi ne-sterilno pripravo. Za sterilno pripravo pridobimo pomembno informacijo o mikrobiološki obremenitvi izdelka, v primeru končno steriliziranih izdelkov do trenutka sterilizacije ali v primeru aseptične priprave do trenutka polnjenja izdelka. Za ne-sterilno pripravo pa pridobimo pomembno informacijo o potencialni mikrobni obremenitvi ter prisotnosti ali odsotnosti specifičnih mikroorganizmov (15).

Klasične mikrobiološke metode so zaradi potrebe po kultivaciji in izolaciji mikroorganizmov zamudne in zato za takojšno oceno mikrobiološke kakovosti prostorov niso primerne. Za celovitejšo oceno jih zato lahko dopolnjujemo s spremljanjem fizikalnih parametrov, kot so tlak, število delcev, temperatura in relativna vlaga (15).

Ocenjevanje mikrobiološke kakovosti zraka in površin v okolju čistega prostora moramo začeti z natančno določenim pisnim programom in zanesljivimi metodami. Program spremljanja mora zajemati celoten proces izdelave in vključevati kontrolo zraka, tal, sten in površine opreme, vključno s kritičnimi površinami, ki prihajajo v stik z izdelkom, vsebniki in zapirali. Vključevati mora seznam mest za vzorčenje, čas in pogostost vzorčenja ter velikost vzorcev. Vzorci morajo biti reprezentativni in dovolj veliki za optimalno detekcijo z upoštevanjem občutljivosti testne metode in količino onesnaževal (mikrobioloških in nemikrobioloških), ki jih v določenem čistem prostoru pričakujemo (15).

Obseg izvajanja kontrole na osnovi ocene tveganja

Obseg izvajanja kontrole določimo na osnovi ocene tveganja, v kateri se upošteva vse dejavnike kot je vrsta zdravila, farmakološki učinek, postopek priprave, pogostost priprave, količina, dostopnost in nujnost uporabe magistralnega zdravila za pacienta, priprava enega ali več enot magistralnega zdravila oziroma priprava za enega pacienta na recept ali za skupino pacientov (15).

V validacijo aseptičnih procesov vključimo simulacijo procesa s hranljivim tekočim gojiščem (media fill). Izbira hranljivega gojišča je odvisna od farmacevtske oblike in selektivnosti, bistrosti, koncentracije in njegove primernosti za sterilizacijo. S simulacijo procesa moramo kar najbolj posnemati rutinski aseptični proces. Vključimo vse kritične korake izdelave, pri tem pa upoštevamo tudi različne posege, za katere vemo, da se pojavljajo med normalno izdelavo, kakor tudi najslabše možne razmere (15).

Če v lekarni ni vzpostavljenih pogojev za aseptično pripravo po PIC/S smernicah, je mikrobiološka kontrola okolja in izdelka še toliko bolj pomembna, saj so rezultati pokazatelj trenutnega mikrobiološkega stanja in s tem povezanega tveganja, da magistralno zdravilo ni sterilno.

Dejavniki tveganja, ki lahko vodijo do povečanja pogostosti izvajanja meritev, so lahko predhodno odkriti odkloni, spremembe postopkov izdelave, posegi v okolje ali pa povečana delovna aktivnost. Uporaba zaprtega sistema priprave v izolatorjih, takojšnja uporaba izdelka, končna sterilizacija pripravka ali pa zmanjšanje delovne aktivnosti pa so tisti dejavniki v kontroliranih pogojih, ki lahko zmanjšajo pogostost izvajanja meritev. Kontrolo sestavljajo kvalifikacijske aktivnosti (stanje v mirovanju) in kontrole okolja med delovnim procesom (v delovanju) (15).

Glede na način in pogostost priprave sterilnih magistralnih zdravil je potrebno predpisati postopke čiščenja, vzdrževanja in kontrole, da uporaba komore (LAF/BVK) v vsakem trenutku zagotavlja kakovosten in varen izdelek.

V preglednicah 5 in 6 so navedene priporočene pogostosti testiranja klasifikacijskih in fizikalnih testov in v preglednicah 7 in 8 priporočene mikrobiološke mejne vrednosti (7).

Interpretacija rezultatov in spremljanje trendov

Predpisane farmakopejske in interne mikrobiološke metode, ki temeljijo na rasti mikroorganizmov na predpisanih gojiščih in so usmerjene predvsem v zaznavanje neželenih trendov in odstopanj v mikrobiološki kakovosti, imajo v kontroliranih pogojih, predvsem čistih prostorih, žal zelo slabo preživetje mikroorganizmov in nizko natančnost. Tudi meja detekcije oziroma občutljivost metode je zelo blizu dejanskim vrednostim mikrobiološke kontaminacije (15).

Dejstvo je, da lahko s klasičnimi tehnikami zaznamo le majhen del tistega, kar je dejansko prisotno v čistih prostorih. To je posledica omejitev metod samih in tega, da so lahko mnogi mikroorganizmi sicer metabolno aktivni, zaradi fizioloških lastnosti, pritrjenosti ali njihove prilagoditve okolju pa jih ne moremo gojiti. To so tako imenovane žive, vendar ne kultivabilne bakterije. Veliko nesporogenih bakterij, predvsem človeških patogenov, je namreč sposobnih vstopiti v mirujoče stanje, kjer obdržijo nespremenjene celične strukture in izražanje genov, ne moremo pa jih gojiti s standardnimi laboratorijskimi metodami. To stanje je ključnega pomena za preživetje nekaterih pomembnih člove-

Preglednica 5: Priporočena pogostost klasifikacijskih testov (7).
Table 5: Recommended frequencies of classification tests (7).

LAF/BVK	**Pogostost**
Štetje delcev	letno
Število menjav zraka na uro	letno
Hitrost pretoka zraka na delovnih mestih	letno
Kontrola integritete filtrov HEPA	letno
IZOLATOR	
Testiranje alarma	letno
Puščanje izolatorja	letno
Kontrola integritete filtrov HEPA	letno

LAF – komora z laminarnim pretokom zraka, BVK – biološko varna komora

Preglednica 6: Priporočena pogostost fizikalnih testov (7).
Table 6: Recommended frequencies of physical monitoring (7).

LAF/BVK	**pogostost**
Razlika tlakov med prostori	pred začetkom dela/dnevno
Razlika tlakov preko filtrov HEPA	pred začetkom dela/dnevno
Štetje delcev	enkrat na leto
IZOLATOR	
Razlika tlakov	pred začetkom dela/dnevno
Kontrola rokava izolatorja	vizualna kontrola/dnevno
Kontrola zadrževanja tlaka	tedensko

LAF – komora z laminarnim pretokom zraka, BVK – biološko varna komora

Preglednica 7: Priporočene meje sprejemljivosti za mikrobiološko kontrolo čistih prostorov med delovanjem (7).
Table 7: Recommended limits for microbiological monitoring of clean areas during operation (7).

RAZRED ČISTOSTI	Vzorec zraka CFU/m³	Petrijeve plošče dimenzije 90 mm CFU/< 4 ure	Kontaktne plošče dimenzije 55 mm CFU/ploščo	Odtis orokavičenih rok: 5 prstov CFU/rokavico
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

CFU – enota, ki tvori kolonijo

Preglednica 8: Priporočena minimalna frekvenca mikrobioloških kontrol (7).
Table 8: Recommended minimum frequencies for microbiological monitoring (7).

	LAF/BVK	Čisti prostor oz. neposredna okolica komore
Sedimentacijske metode	dnevno	tedensko
Brisi površin	tedensko	mesečno
Mikrobiološka kontrola zraka z volumetrično metodo	četrtletno	četrtletno
Odtisi orokavičenih rok	dnevno	dnevno

LAF – komora z laminarnim pretokom zraka, BVK – biološko varna komora

ških patogenov, ki lahko po določenem času mirujoče stanje zapustijo in povzročijo bolezen (15). Tudi zato je obvladovanje tveganj pri pripravi sterilnih magistralnih zdravil v lekarni tako zelo pomembno.
Ni toliko pomembna numerična vrednost kolonij, ampak njihova pogostost pojavljanja, ki je orodje za zaznavanje sprememb ter spremljanje trendov. Kakršne koli spremembe trenda pojavnosti in količine mikroorganizmov kažejo na neko dogajanje, bodisi na neučinkovito čiščenje in razkuževanje bodisi na pojav odpornih mikroorganizmov (15).

6 SKLEP

Zdravilo mora biti kakovostno, varno in učinkovito, ne glede na to, kje je pripravljeno: v tovarni ali v lekarni. Ustrezati mora namenu uporabe, njegova kakovost pa predpisanim zahtevam. Pomembno je poznavanje vseh predpisov, smernic in dobrih praks, da lahko na osnovi ocene tveganja vzpostavimo skrbno načrtovan in integriran sistem zagotavljanja kakovosti pri pripravi sterilnih magistralnih zdravil v lekarni.

7 LITERATURA

1. *Tršan M: Dobra proizvodna praksa sterilnih izdelkov v bolnišnični lekarni s poudarkom na testiranju bakterijskih endotoksinov: specialistična naloga. Ljubljana: [M. Tršan]; 2010*
2. *Pravilnik o pogojih za opravljanje lekarniške dejavnosti. Ur. l. RS 28/2018, 71/2018, 5/2020*
3. *Pravila dobre lekarniške prakse. Lekarniška zbornica Slovenije 2015*
4. *Methods of preparation of sterile products: Ph. Eur.5.1.1., dostopano 18.07.2022 na https://pheur.edqm.eu/app/10-8/content/10-8/50101E.htm?highlight=on&terms=5.1.1*
5. *Pharmaceutical Compounding - Sterile Preparations (USP-797), dostopano 18.07.2022 na https://www.usp.org/compounding/general-chapter-797 in https://www.uspnf.com/sites/default/files/usp_pdf/EN/USPNF/revisions/gc-797-postponement-rb-notice-20191122.pdf*
6. *ISO 14644-1: 2015 Cleanrooms and associated controlled environments - Part 1: Classification of air cleanliness. Geneva, Switzerland, International Organization for Standardization, 2015, dostopano 18.07.2022 na https://zoser.com.co/wp-*

content/uploads/2015/10/ISO%2014644-1%20Version%202015.pdf

7. *PIC/S, Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme PE 009-16, 1 February 2022; PIC/S guide to good practices For the preparation of medicinal products in healthcare establishments, Annex 1 Guidelines on the standards required for the sterile preparation of medicinal products, dostopano 18.07.2022 na https://picscheme.org/docview/4590*
8. *Model Standards for Pharmacy Compounding of Non-hazardous Sterile Preparations, dostopano 18.07.2022 na https://www.napra.ca/sites/default/files/2017-09/Mdl_Stnds_Pharmacy_Compounding_NonHazardous_Sterile_Preparations_Nov2016_Revised_b.pdf*
9. *Model Standards for Pharmacy Compounding of Hazardous Sterile Preparations, dostopano 18.07.2022 na https://www.napra.ca/sites/default/files/2017-09/Mdl_Stnds_Pharmacy_Compounding_Hazardous_Sterile_Preparations_Nov2016_Revised_b.pdf*
10. *EU GMP Annex 1: Manufacture of Sterile Medicinal Products - revision November 2008, dostopano 18.07.2022 na https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/annex%2001[2008].pdf*
11. *Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker: Hygienemonitoring – Mikrobiologische Umgebungskontrolle im Apothekenlabor, dostopano 18.07.2022 na https://zentrallabor.com/ringversuche/hygienemonitoring/*
12. *NIOSH List of Hazardous Drugs in Healthcare Settings, 2020, dostopano 18.07.2022 na https://www.cdc.gov/niosh/docket/review/docket233c/pdfs/DRAFT-NIOSH-Hazardous-Drugs-List-2020.pdf*
13. *Eaton T: Pharmaceutical Cleanroom Classification using ISO 14644-1 and the EU GGMP Annex 1, . European Journal of Parenteral and Pharmaceutical Sciences 2019, dostopano 18.07.2022 na https://www.ejpps.online/post/vol24-4pharmaceutical-cleanroom-classification-using-iso-14644-1-and-the-eu*
14. *USPS 795, 797 and 800: Update on Design Requirements for Sterile and Non-Sterile Compounding Facilities. Academy of Architecture for Health. Spletni seminar 14.5.2019, dostopano na: https://network.aia.org/viewdocument/aah1904-usps-795-797-and-800-upd?CommunityKey=5ac54771-1122-4d1f-ac18-d2d12d6a94fb&tab=librarydocuments*
15. *Tršan M: Proučevanje bioluminescenčne metode za ocenjevanje mikrobiološke kakovosti prostorov v sterilni proizvodnji v bolnišnici: doktorska disertacija = The study of the bioluminescence method for evaluating the microbiological quality of cleanrooms in hospital. [Ljubljana]: [M. Tršan]; 2020.*

NOVOSTI IN IZZIVI NA PODROČJU MAGISTRALNIH ZDRAVIL V ZUNANJI LEKARNI – PRIMERI IZ PRAKSE

NOVELTIES AND CHALLENGES IN THE FIELD OF EXTEMPORANEOUS PREPARATIONS IN COMMUNITY PHARMACY – EXAMPLES FROM PRACTICE

AVTORICA / AUTHOR:
Barbara Vatovec Rojc, mag. farm.

JZ Obalne Lekarne Koper
Kidričeva ulica 2, 6000 Koper

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: barbara.vatovecrojc@obalne-lekarne.si

POVZETEK

S pripravo magistralnih zdravil v zunanjih lekarnah zagotavljamo preskrbo pacientov z zdravili, ki v industrijsko izdelani obliki niso dobavljiva. V zadnjih letih smo bili priča vpeljavi številnih novosti, ki so se dotaknila vseh nivojev priprave in izdajanja magistralnih zdravil. Na novo so bile izdane Smernice za izdelavo ocene tveganja za magistralna in galenska zdravila. Spremenila so se Pravila obveznega zdravstvenega zavarovanja, ki so jasneje definirala pravico do magistralnega zdravila na recept. Spremenil se je način obračuna in nabor črpalk za podkožno ali epiduralno aplikacijo analgetičnih raztopin, kakor tudi obračun drugih magistralnih zdravil. Izjemno pomembno je, da magister farmacije sodeluje kot aktivni člen pri spreminjanju področja magistralnih zdravil, saj se vsakodnevno sooča z izzivi, kot so: nedobavljivost določenih zdravilnih učinkovin potrebnih za pripravo magistralnega zdravila, pojavljanje novih receptur in vedno višje zahteve za zagotavljanje kakovosti pripravljenega magistralnega zdravila.

KLJUČNE BESEDE:
izzivi, magistralno zdravilo, novosti, zunanja lekarna

ABSTRACT

By compounding extemporaneous preparations in community pharmacy, we provide patients with medicines that are not available as industrially manufactured. In recent years, many innovations have been introduced that affect all levels of the compounding and dispensing of extemporaneous preparations. Recently, guidelines for the risk assessment of extemporaneous and stock preparations have been issued. Rules of mandatory health insurance have been changed and more precisely defined who can get an extemporaneous preparation on prescription. The billing and available set of infusion pumps for the application of analgesic mixtures has changed, as has the billing of other extemporaneous preparations. It is extremely important that pharmacists actively participate in the changes in the field of extemporaneous preparations, as they are confronted daily with challenges such as the unavailability of certain active pharmaceutical ingredients, the introduction of new

1 UVOD

Evropska agencija za zdravila (EMA) vsako leto izda desetinam novih zdravil dovoljenje za promet (2021 – 92 zdravil z novo pridobljenim dovoljenjem za promet, 2020 – 97

recipes and increasing quality requirements for the prepared extemporaneous preparation.

KEY WORDS:
challenges, community pharmacy, extemporaneous preparation, novelties

novih dovoljenj, 2019 – 66 novih dovoljenj) (1), a je kljub temu v zunanjih lekarnah še vedno zelo prisotna potreba po magistralno pripravljenih zdravilih. Individualna obravnava pacienta in njegovega zdravstvenega stanja, ki bodisi zaradi starosti ali specifičnih zdravstvenih težav ne more biti preskrbljen z industrijsko izdelanimi zdravili, pomeni prilagojeno oskrbo in možnost zagotavljanja ustreznega/ustreznejšega zdravljenja.

Za pacienta predstavlja zdravljenje z zdravilom, pripravljenim v lekarni za njegove potrebe, veliko dodano vrednost. V zadnjem obdobju se z magistralno izdelavo zdravil v Republiki Sloveniji rešuje tudi pomanjkanje določenih zdravil na trgu ali umik le-teh z našega trga.

Tako kot ostala zdravila morajo tudi pripravljena magistralna zdravila ustrezati zahtevam po varnosti, kakovosti in učinkovitosti, kar se zagotavlja z upoštevanjem vzpostavljenega ustreznega sistema kakovosti (2). Magistralna zdravila so individualno predpisana, izdelana prilagojeno posamezniku in s krajšim rokom uporabnosti, kar se je smiselno upoštevalo tudi pri uskladitvi nove (druge) izdaje Kodeksa magistralnih zdravil (v nadaljevanju Kodeks) oziroma vključitvi novih monografij v Kodeks. Dolžnost magistra farmacije ni samo priprava magistralnih zdravil, v okviru že vzpostavljenih sistemov kakovosti in opredeljenih monografij, ampak da sledi novostim in predlaga njihovo implementacijo v svoje delo. S tem ne zagotavlja samo optimalne obravnave pacienta, ampak tudi strokovno, pregledno in racionalno (materialno, finančno, časovno...) izvajanje storitev.

2 NOVOSTI NA PODROČJU MAGISTRALNIH ZDRAVIL S PRIMERI

2.1 OCENA TVEGANJA MAGISTRALNIH ZDRAVIL, PRIPRAVLJENIH V ZUNANJI LEKARNI

V skladu s Pravilnikom o pogojih za izvajanje lekarniške dejavnosti in Zakonom o lekarniški dejavnosti (3. odstavek 83. člen) je potrebno, pred izdelavo magistralnega zdravila, opraviti oceno tveganja posameznega oz. skupine magistralnih zdravil, s pomočjo katere definiramo nivo procesa priprave za zagotavljanje kakovosti (3, 4). Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP) je izdala smernice za izdelavo ocene tveganja za magistralna in galenska zdravila (smernice JAZMP). Izračun ocene tveganja temelji na točkovniku, ki je opisan v Resoluciji CM/ResAP(2016)1. Ta omogoča razlikovanje med dvema ravnema tveganja: pripravki z visoko stopnjo tveganja, ko je zmnožek dejavnikov tveganja višji od 100 in pripravki z nizko stopnjo tveganja, ko je zmnožek dejavnikov tveganja nižji od 100, in med dvema ravnema sistema kakovosti. V primeru pripravkov z visoko stopnjo tveganja se za zagotavljanje ustreznega sistema kakovosti upošteva načela dobre proizvodne prakse (Good Manufacturing Practice (GMP) Guide), pri pripravkih z nizko stopnjo tveganja pa se upošteva načela dobre lekarniške prakse (Good Pharmacy Practice (GPP) Guide) (5, 6, 7).

Opredelitev ustrezne stopnje tveganja magistralnega zdravila lahko predstavlja izziv. Dokumentiran postopek ocene tveganja izvedemo v skladu s smernice JAZMP po skupinah magistralnih zdravil glede na farmacevtsko obliko in način aplikacije. Pri slednjem načinu se lahko, glede na letno pripravljeno količino in način oskrbe, hitro preseže določena vrednost za nizko stopnjo tveganja. Takrat je smiselno izvesti še dokumentiran postopek ocene tveganja za posamezno oz. istovrstna magistralna zdravila, ker lahko opredelimo posamezno magistralno zdravilo kot magistralno zdravilo z visoko stopnjo tveganja, čeprav dejansko to ni. V našem javnemu lekarniškem zavodu dokumentiran postopek ocene tveganja magistralnih zdravil poteka na dveh nivojih: ocena tveganja v skladu s smernicami JAZMP in ocena tveganja posameznih magistralnih zdravil oz. istovrstnih magistralnih zdravil (npr. betametazon v mazilnih podlagah, raztopine za protibolečinsko terapijo za podkožno ali epiduralno aplikacijo s črpalko, pripravki raztopin metadona v pomarančnem soku ...). V primeru, ko je presežena vrednost za raven nizke stopnje tveganja, znotraj magistralnih zdravil, ki sodijo v to skupino, opredelimo, katero magistralno zdravilo dejansko sodi v raven visoke stopnje tveganja in tega posledično ustrezno obravnavamo (preglednica 1).

Kakovosti magistralnega zdravila ne moremo preveriti s končnim preskušanjem zdravila, ampak mora biti skrbno načrtovana in vgrajena v vsako stopnjo priprave magistralnega zdravila. Postopek priprave mora biti načrtovan, upoštevajoč kritičnost posameznih procesov oz. parametrov, ki bi lahko vplivali na končni produkt, z upoštevanjem ocene tveganja (2).

Preglednica 1: Ocena tveganja za skupino VI: ocena tveganja v skladu s smernicami JAZMP in ocena tveganja istovrstnih magistralnih zdravil.
Table 1: Risk assessment for group VI: risk assessment according to JAZMP's guidelines and risk assessment of the extemporaneous preperatinos of the same sort.

Skupina VI: nesterilne farmacevtske oblike za peroralno, sublingvalno, rektalno in vaginalno uporabo, ter zdravilne rastline kategorije Z	***Faktor tveganja***		
	Cela skupina (smernice JAZMP)	Pripravki raztopin metadona v pomarančnem soku	Vse ostale nesterilne farmacevtske oblike za peroralno, sublingvalno, rektalno in vaginalno uporabo, ter zdravilne rastline kategorije Z
Nesterilne farmacevtske oblike za peroralno, sublingvalno, rektalno in vaginalno uporabo, ter zdravilne rastline kategorije Z	3	3	3
Letna pripravljena količina	5	5	1
Farmakološki učinek zdravilne učinkovine	5	3	5
Način priprave	2	2	2
Oskrba	4	5	2
Ocena tveganja (zmnožek dejavnikov tveganja)	***600***	***450***	***60***

PRIMER: Acetilcistein 5 % kapljice za oko 10 mL (magistralno zdravilo z nizko stopnjo tveganja)

Izdelava magistralnih zdravil pod aseptičnimi pogoji predstavlja poseben izziv, saj se vzpostavljajo vse višje zahteve po ustreznih, ločenih prostorih, ki omogočajo primerno čiščenje in mikrobiološko neoporečnost. Ključne stopnje priprave, ki vplivajo na kakovost pripravljenih sterilnih kapljic za oči po aseptičnem postopku:

- uporabljene vhodne surovine morajo biti skladne z ustreznimi specifikacijami (Evropska farmakopeja – Ph. Eur, druge veljavne farmakopeje, nacionalni kodeksi ...) in hranjene pod ustreznimi pogoji (temperatura, relativna vlažnost in shranjevanje v originalnih vsebnikih z označenim datumom prvega odprtja ...);
- ustreznost prostorov za sterilno pripravo kapljic za oči: komora z laminarnim pretokom zraka (LAF) mora biti redno vzdrževana, čiščena in razkuževana, merilne naprave pa kalibrirane. Vsakodnevno moramo beležiti okoljske pogoje (temperatura in relativna vlažnost). Izvedene morajo biti mikrobiološke kontrole (enkrat letno);
- ustrezna zaščitna oprema (zaščitni plašč za enkratno uporabo, maska, kapa, sterilne rokavice, obutev ...) in upoštevanje vseh zahtev za preprečevanje mikrobiološke kontaminacije (odsotnost obolenj, higienske zahteve, odstranitev nakita, predpisan postopek umivanja in razkuževanja ...);
- priprava v skladu z veljavno recepturo (Deutsche Arzneimittel Codex/ Neues Rezeptur Formularium – DAC/NRF) (8);
- medprocesne kontrole: organoleptični pregled vhodnih surovin in rokov uporabnosti, beleženje nateht z digitalno napravo, izpis nateht (dvojna kontrola), organoleptični pregled pripravljene raztopine (bistra in brezbarvna raztopina), merjenje pH končne raztopine (pomembno za mukolitični učinek acetilcisteina), test integritete mikrobiološkega filtra (*bubble-point-test*);

- uporabljena ovojnina z ustreznimi certifikati, ki zagotavlja ustrezno stabilnost zdravila ves čas roka uporabnosti in omogoča ustrezno odmerjanje;
- potek dela v aseptični komori: metodično, s kontroliranimi gibi, da se izognemo nepotrebnemu onesnaževanju, nenazadnje smo magistri farmacije – izdelovalci, tisti, ki s svojim strokovnim znanjem in natančnostjo doprinesemo h kakovosti izdelka in preprečimo, da smo sami vir kontaminacije;
- evidentiranje postopka priprave, beleženje serijskih številk za zagotavljanje sledljivosti od proizvajalca do pacienta;
- signiranje v skladu z veljavno nacionalno zakonodajo o označevanju zdravil s pripisom »Shranjujte v hladilniku!«; primer signature priložimo tudi dokumentaciji priprave (8, 9, 10).

2.2 SPREMEMBE PRAVIL OBVEZNEGA ZDRAVSTVENEGA ZAVAROVANJA

Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije je v začetku leta 2018 podal predlog sprememb in dopolnitev Pravil obveznega zdravstvenega zavarovanja (Pravila OZZ) (11). Sprejete spremembe so se nanašale tudi na področje magistralnih zdravil in so se dotaknile različnih nivojev izdelave magistralnih zdravil.

2.2.1 Pravica do magistralnega zdravila na recept v breme OZZ

Z jasnejšo opredelitvijo pravic do magistralnega zdravila na recept (drugi odstavek 57. člena in tretji odstavek 59. člena Pravil OZZ) smo v zunanjih lekarnah večkrat soočeni z izzivom, ali je predpisano magistralno zdravilo na zeleni recept dejansko krito iz sredstev obveznega zdravstvenega zavarovanja (OZZ) (preglednica 2). Zdravilo, ki za pacienta ni pravica iz OZZ, mora pacient plačati sam, kar je večkrat vir nelagodja in jeze pacienta. Farmacevti sicer skušamo priti pacientu naproti in se dogovoriti s predpisovalcem za izdajo farmacevtskega ekvivalenta, če obstaja oz. z zdravnikom preverimo dodano vrednost magistralnega zdravila in ali pripravo/izdajo opravičuje specifična potreba pacienta.

V izjemnih primerih lahko pacient za magistralno zdravilo, ki ga ne krije OZZ, poda vlogo na Zavod za zdravstveno zavarovanje (ZZZS) za odobritev in izjemno povračilo stroškov na podlagi 259. člena Pravil OZZ, ki navaja, da lahko ZZZS izjemoma odobri zavarovani osebi medicinski pripomoček, zdravilo ali živilo oziroma celotno ali delno povračilo stroškov, ki niso pravica po Pravilih OZZ. Za pravilnost indikacije je odgovoren zdravnik.

V 57. členu Pravil OZZ je v tretjem odstavku opredeljena starostna omejitev predpisovanja magistralnih zdravil, ki so na Seznamu magistralnih zdravil z omejitvijo »za otroke«, pod 15 let. To je starost, pri kateri se sklepa, da je otrok že dovolj telesno razvit, da lahko uživa vsa peroralna zdravila, ki se predpisujejo odraslim. Izjemoma lahko pooblaščeni zdravnik v izvidu predlaga predpisovanje magistralnega zdravila na recept ali predpiše magistralno zdravilo na recept izven okvira določene omejitve predpisovanja (15 let) le, če iz zdravstvenih razlogov enakovredno zdravljenje ni mogoče z drugim zdravilom. Pooblaščeni zdravnik to utemelji z dokumentiranjem v zdravstveni dokumentaciji zavarovane osebe (12). V tem primeru mora pacient odobritev pridobiti v skladu z 259. členom Pravil OZZ.

Preglednica 2: Primeri pogosto predpisanih magistralnih zdravil na zeleni recept, ki jih ne krije obvezno zdravstveno zavarovanje (OZZ) in primeri magistralnega zdravila podobne sestave, kritega s strani OZZ.
Table 2: Examples of frequently prescribed extemporaneous preparations that are not paid from mandatory health insurance and examples of extemporaneous preparations with a similar composition paid by mandatory health insurance.

Magistralna zdravila, ki jih ne krije OZZ	Magistralna zdravila, ki jih krije OZZ
Lokalni anestetik in/ali glukokortikoid, ki ni hidrokortizon ali triamcinolon v oralni farmacevtski obliki	hidrokortizon ali triamcinolon in lokalni anestetik v oralni suspenziji
Razredčena industrijsko proizvedena glukokortikoidna mazila/kreme z dodatkom različnih učinkovin (salicilna kislina, klotrimazol ...)	razredčena industrijsko proizvedena glukokortikoidna mazila/kreme
5-odstotna in 10-odstotna sečnina v različnih podlagah	industrijsko izdelana mazilna podlaga Excipial z 2 %, 4 % in 10 % sečnine oz. pri predpisu drugačnih koncentracij (pod 10 %) razredčitve z olivnim oljem ali z dodatkom Excipial lipo kreme

Na Seznam magistralnih zdravil je bila leta 2021 dodana točka 9, ki razširi nabor farmacevtskih oblik z odmerjanjem za otroke iz peroralnih na vse farmacevtske oblike, če ni na slovenskem trgu industrijsko proizvedenega ali galensko izdelanega zdravila v primernih jakostih ali farmacevtskih oblikah, ne glede na status razvrstitve (13).

2.2.2 Novosti na področju ovojnine

Do sprememb je prišlo tudi na področju ovojnine. Črpalk za podkožno ali epiduralno aplikacijo analgetičnih in drugih raztopin se ne obračuna več po sistemu pravic do medicinskega pripomočka (MP), ampak se jih zagotavlja skupaj z zdravilom, neposredno na recept (14). S tem je postopek poenostavljen, saj je zaradi narave bolezni, pri kateri se tovrstna magistralna zdravila predpisuje, pogosto prišlo do sprememb pri predpisovanju analgetičnih mešanic in s tem do neskladja s količino in vrsto črpalk, opredeljenih kot MP. Uvrstitev med MP je narekovala omejitve v okviru količine in obdobja predpisovanja.

S spremembo 8. točke priloge Seznam magistralnih zdravil na recept, ki definira parenteralne farmacevtske oblike, se je razširil nabor črpalk, in sicer iz elastomernih črpalk na druge oblike črpalk, npr. plinske črpalke. Slednje omogočajo enostavno pripravo in polnjenje. Ostanki zdravila v ovojnini po aplikaciji so minimalni. V primerjavi z elastomernimi črpalkami so zanesljivejše, saj omogočajo natančnejše odmerjanje (15). Za zagotavljanje zanesljivosti in kakovosti moramo za uporabljene črpalke, tako elastomerne kot plinske, pridobiti ustrezen certifikat proizvajalca.

2.2.3 Vnos in obračun magistralnih zdravil

Prvi odstavek 57. člena Pravil OZZ navaja, da ima zavarovana oseba pravico do zdravil na recept, ki jih ZZZS razvrsti na pozitivno ali vmesno listo na podlagi zakona in splošnega akta ZZZS ter do magistralnih zdravil s Seznama magistralnih zdravil na recept, ki je Priloga pravil OZZ, če jih na recept predpiše pooblaščeni zdravnik. V letu 2018 so bila razvrščena na listo prva magistralna zdravila (farmacevtske oblike za oči). V letu 2021 se je seznam razširil na rektalne in vaginalne farmacevtske oblike. Leta 2022 pa so bile, poleg nekaterih pripravkov za dermalno uporabo, razvrščene farmacevtske oblike za inhaliranje in Magnezijev sulfat 1M raztopina za parenteralno prehrano (16). Posledično so bile s Seznama magistralnih zdravil na recept, ki je priloga Pravil OZZ, brisane 4., 5., 6. in 7. točka, ki so opredeljevale zgoraj omenjene farmacevtske oblike. Vsa razvrščena magistralna zdravila moramo izdajati z dodeljeno nacionalno šifro zdravila (2. odstavek 58. člena Pravil OZZ), ki je razvidna v Centralni bazi zdravil v seznamu Magistralna zdravila, ki so razvrščena na listo. Predpisovanje teh magistralnih zdravil poteka v skladu s tem seznamom in predpisi, ki urejajo predpisovanje in izdajanje zdravil za uporabo v humani medicini (12).

Primer razvrščenega zdravila z dodeljeno nacionalno šifro:

Acetilcistein 5 % kapljice za oko 10 mL

Acetilcistein 5 % kapljice za zdravljenje težav suhega očesa so razvrščene na vmesno listo z dodeljeno nacionalno šifro 601669. To nam narekuje, da moramo zdravilo obračunati v breme OZZ z dodeljeno nacionalno šifro in ne na način magistralnega zdravila, ki je pravica s Seznama magistralnih zdravil na recept.

Primer magistralnega zdravila brez dodeljene nacionalne šifre:

30 % olivno olje v Belobazi 100 g

Magistralno zdravilo brez dodeljene nacionalne šifre obračunamo s šifro 000000. Pri obračunu je potrebno vedno navesti točen naziv magistralnega zdravila. Neustrezno navedeno magistralno zdravilo (splošni navedek Magistralno zdravilo, nepopoln naziv, ime pacienta ...) je predmet zavrnitve s strani ZZZS (17).

2.3 VSAKDANJI IZZIVI PRI IZDELAVI MAGISTRALNIH ZDRAVIL

2.3.1 Uporaba ustreznih farmacevtskih substanc

Magistralno zdravilo vselej pripravljamo iz vhodnih surovin, ki ustrezajo monografijam Evropske farmakopeje, ali kadar snov ni opisana v posebni monografiji Evropske farmakopeje, drugim veljavnim farmakopejam, in iz industrijsko izdelanih zdravil. Izdelamo ga po recepturi iz Kodeksa. Uporabljena oblika farmacevtske učinkovine (čista substanca, tablete, ampule, raztopine ...) mora vedno ustrezati recepturi, saj je le-ta osnovana na stabilnostnih študijah, ki omogočajo uporabo izbrane oblike učinkovine (9). Kljub temu, se lahko pri uporabi predpisane oblike zdravilne učinkovine pojavijo težave. Tak primer je Ciprofloksacin 50 mg/ml suspenzija, kjer receptura navaja izdelavo iz industrijsko izdelanih tablet. Kljub močnemu in dolgotrajnemu mešanju z magnetnim mešalom, se ne doseže homogene suspenzije. Na podlagi strokovnega mnenja Delovne skupine (DS) za pripravo Kodeksa se sedaj za izdelavo priporoča uporaba čiste substanca, za farmacevtsko uporabo (18).

Poseben izziv predstavljajo recepture, za katere sestavine niso dobavljive. Tak primer je npr. Timolol 0,25 % v osnovni kremi za zmanjševanje hemangioma pri otrocih. Ker timolol

kot čista substanca za farmacevtsko uporabo ni dobavljiv, se izdeluje kremo iz industrijsko izdelanih timolol 0,5 % kapljic za oči, z zahtevo po dodatni zaščiti pred svetlobo. Zamenjava je izvedena na podlagi posveta s člani Delovne skupine.

2.3.2 Uvrščanje novih monografij v Kodeks magistralnih zdravil

Izvajalci lekarniške dejavnosti pripravljamo magistralna zdravila, za katera v Kodeksu obstaja veljavna monografija, po postopkih, opisanih v posamezni monografiji. Za pripravo magistralnih zdravil lahko uporabljamo tudi monografije v publikaciji European Paediatric Formulary (19). Ker se medicinska in farmacevtska stroka nenehno razvijata in prihaja do novih spoznanj, smo v zunanjih lekarnah soočeni s predpisovanjem magistralnih zdravil, ki niso vključena v Kodeks (npr. Acetilcistein 5% kapljice za oko).

Priprava vloge za uvrščanje monografije v Kodeks predstavlja poseben izziv. Ta, med drugim zahteva, natančno opredelitev terapevtske prednosti magistralnega zdravila, razlog za pripravo magistralnega zdravila, vire, ki dokazujejo da gre za preizkušeno zdravilo, monografijo magistralnega zdravila, rezultate analiznega preskušanja, če ni na voljo podatkov iz literature, predvideno oceno tveganja ... (19). Skratka zajeten strokoven in administrativen zalogaj, kar nam še dodatno potrjuje, da je Kodeks nenadomestljiv pripomoček, ki nam omogoča pripravo varnega, kakovostnega in učinkovitega magistralnega zdravila.

V Pravilniku o vključevanju magistralnih zdravil v Kodeks magistralnih zdravil je opredeljen predlog za ime magistralnega zdravila in s tem tudi naslova monografije, ki navaja, da je ime magistralnega zdravila sestavljeno iz imena zdravilne učinkovine (skladno s Ph. Eur.), jakosti (odmerek/koncentracija) in farmacevtske oblike (19).

2.3.3 Farmacevtske oblike

Pri oskrbi najmlajših pacientov opažamo trend povečanega predpisovanja tekočih peroralnih farmacevtskih oblik (raztopine, suspenzije in sirupi) v primerjavi s trdnimi peroralnimi farmacevtskimi oblikami (praški). Tak način aplikacije je prijaznejši za otroke. Razvoj vehiklov za pripravo tekočih peroralnih farmacevtskih oblik omogoča vgradnjo širokega spektra učinkovin, njihovo stabilnost, homogenost pripravljene suspenzije, manjše penjenje pri mešanju in prijeten okus (20, 21). So pa tekoče farmacevtske oblike posebej občutljive za mikrobiološko in druge vrste kontaminacij, zato moramo njihovi pripravi posvetiti posebno pozornost z ustrezno uporabljeno opremo, prostori in samim postopkom priprave. Prostori morajo biti ustrezno čisti in ločeni, delovne površine in uporabljeni materiali ne smejo izgubljati delcev in uporabljene vhodne surovine morajo biti farmakopejsko ustrezne (*Aqua purificata, Aqua sterilisata*). Preprečiti moramo navzkrižno kontaminacijo, če v prostoru poteka več aktivnosti hkrati. Magistri farmacije moramo pri pripravi uporabljati ustrezno zaščitno opremo (maska, rokavice, kapa, oblačilo ...). Za izdelavo magistralnih zdravil iz nevarnih učinkovin moramo uporabljati posebno opremo, ki je namenjena samo izdelavi teh magistralnih zdravil. Magistralno zdravilo polnimo v vsebnik takoj po izdelavi (9).

3 ZAKLJUČEK

S spreminjanjem in razvojem medicinske in farmacevtske stroke se neizogibno spreminja tudi področje magistralnih zdravil. Nekatere magistralne recepture postanejo obsoletne, druge nastajajo na novo (npr. Acetilcistein 5 % kapljice za oko ...). Tehnološki razvoj (računalniški programi, aparature, ovojnino ...) z novimi informacijskimi rešitvami, potreba po racionalizaciji in preglednosti postopkov in zakonskih ureditev, kakor tudi skrb za okolje (racionalna priprava magistralnih zdravil, ustrezno uničevanje odpadne embalaže ...) postavljajo magistra farmacije pred nenehne izzive. Kot odgovorna oseba za pripravo magistralnih zdravil, se mora redno izobraževati in slediti novostim na tem področju ter jih ustrezno vnesti v vsakdanje delo. Poleg tega ostaja pomembno medsebojno sodelovanje magistra farmacije v zunanji lekarni z magistri bolnišničnih lekarn, zdravniki, delovno skupino za pripravo Kodeksa in drugimi strokovnjaki s farmacevtskega področja, kakor tudi regulatornimi organi, kot osnovni temelj za uspešno vsakodnevno premagovanje izzivov na področju magistralnih zdravil.

4 LITERATURA

1. *European medicine agency. Human Medicines Higlights. Dostopno junij 2022. https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do/authorisation-medicines/medicine-evaluation-figures#annual-medicines-highlights-(2015-2021)-section;*
2. *Kodeks magistralnih pripravkov. Postopki priprave magistralnih zdravil. Lekarniška zbornica Slovenije. 2013;*
3. *Pravilnik o pogojih za izvajanje lekarniške dejavnosti. Uradni list RS, št. 28/18. Dostopno junij 2022. https://www.uradni-*

list.si/glasilo-uradni-list-rs/vsebina/2018-01-1242/pravilnik-o-pogojih-za-izvajanje-lekarniske-dejavnosti;

4. *Pravilnik o spremembah in dopolnitvah Pravilnika o pogojih za izvajanje lekarniške dejavnosti. Uradni list RS, št. 71/18. Dostopno junij 2022. https://www.uradni-list.si/glasilo-uradni-list-rs/vsebina/2018-01-3477/pravilnik-o-spremembah-in-dopolnitvah-pravilnika-o-pogojih-za-izvajanje-lekarniske-dejavnosti;*
5. *Resolution CM/Res(2016)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients. Dostopno julij 2022. https://www.edqm.eu/en/work-programme-cd-p-ph-pc;*
6. *EudraLex – Volume 4 – Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines. European Commission. Dostopno julij 2022. https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_en;*
7. *Pravila dobre lekarniške prakse in Pravila dobre proizvodne prakse. Lekarniška zbornica Slovenije. 2015;*
8. *J.A. Münch et al. Der Deutsche Arzneimittel-Codex/Neues Rezeptur Formularium (DAC/NRF). 2019/2. NRF 16 bis 22. Ophthalmika 15.33. 1-3;*
9. *Osnutek Pravil dobre lekarniške prakse. 8. poglavje. Delovno gradivo Lekarniške zbornice Slovenije;*
10. *Pravilnik o označevanju magistralnih pripravkov in o označevanju ter navodilu za uporabo galenskih izdelkov. Dostopno julij 2022. http://www.pisrs.si/Pis.web/pregledPredpisa?id=PRAV8284;*
11. *Predlog Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije za javno razpravo z dne 18. 1. 2018. II. Obrazložitev pravila obveznega zdravstvenega zavarovanja. Dostopno junij 2022. https://e-uprava.gov.si/.download/edemokracija/datotekaVsebina/336850?disposition=inline;*
12. *Pravila obveznega zdravstvenega zavarovanja. E – gradivo Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije. Dostopno junij 2022; https://www.zzzs.si/?id=126&detail=5580D0555F5A1FEAC1256CFB003BB45C;*
13. *Seznam magistralnih zdravil na recept. Priloga pravil obveznega zdravstvenega zavarovanja. Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije. 2021;*
14. *Novela SK 17.9.2018 II. Obrazložitev pravila obveznega zdravstvenega zavarovanja;*
15. *Okrožnica Lekarniške zbornice Slovenije št.701-10/2022-77. 9.11.2020;*
16. *Centralna baza zdravil. Magistralna zdravila, ki so razvrščena na listo. Dostopno 18.6.2022. http://www.cbz.si/zzzs/pao/bazazdr2.nsf/pregled20?openview&count=20000;*
17. *Okrožnica ZAE 48/18: Dopolnitev podatkov o izdanih zdravilih na recept s podrobnimi podatki o magistralnih zdravilih ter dopolnitev kontrol lekarniških storitev za magistralna zdravila brez dodeljene šifre. Dostopno junuj 2022. https://partner.zzzs.si/wps/portal/portali/aizv/zdravstvene_storitve/beleženje_in_obracun_zdr_storitev_in_izd_material/okroznice_zae_za_obracu;*
18. *Okrožnica Lekarniške zbornice Slovenije št.701-2/2021-185. 13.12.2021;*
19. *Pravilnik o vključevanju magistralnih zdravil v Kodeks magistralnih zdravil. Delovno gradivo Lekarniške zbornice Slovenije;*
20. *ORA – Plus. Oral Suspending Vehicle. Dostopno julij 2022. https://www.perrigoweb.com/Perrigorx/files/rx/pdfs/pds173-ORA-Plus.pdf;*
21. *Helin-Tanninen M, Autio K, Keski-Rahkonen P, Naaranlahti T, Järvinen K. Comparison of six different suspension vehicles in compounding of oral extemporaneous nifedipine suspension for paediatric patients. European Journal of Hospital Pharmacy. 2012 Oct;19(5):432-437.*

IZZIVI IN NOVOSTI PRI PRIPRAVI MAGISTRALNIH ZDRAVIL V UNIVERZITETNEM KLINIČNEM CENTRU LJUBLJANA

CHALLENGES AND NOVELTIES IN PREPARATION OF EXTEMPORANEOUSLY PREPARED MEDICINES IN UNIVERSITY MEDICAL CENTRE LJUBLJANA

AVTORJA / AUTHORS:
Tomislav Laptoš, mag. farm., spec.
Simona Mitrović, mag. farm., spec.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Lekarna Zaloška 7, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: tomi.laptos@kclj.si

POVZETEK

Priprava magistralnih zdravil v bolnišnični lekarni terciarnega centra predstavlja za farmacevte velik izziv. Poleg širokega nabora zdravil, ki jih uporabljamo (vključno z zdravili iz t. i. interventnega uvoza), je potrebno pogosto pripraviti magistralno zdravilo za bolnike v širokem starostnem razponu ali s posebnimi stanji, ki onemogočajo uporabo na trgu prisotnih industrijsko proizvedenih zdravil. Dodaten izziv pomenijo umiki obstoječih industrijsko proizvedenih zdravil s trga, začasna pomanjkanja in dejstvo, da je pogosto potrebno magistralno zdravilo in njegovo farmacevtsko obliko prilagoditi tako, da omogoča tako zdravljenje v bolnišnici kot tudi kasneje, ko je bolnik odpuščen in prejema zdravilo kot kronično terapijo. Iz tega vidika je ključno sodelovanje farmacevtov na vseh nivojih zdravstvenega sistema, ki omogočimo, da bolnik prejme optimalno zdravilo, ki ga potrebuje v svojem neposrednem okolju.

KLJUČNE BESEDE:
bolnišnična lekarna, brezšivna skrb, magistralno zdravilo

ABSTRACT

Preparation of extemporaneous medication is an immense challenge in a hospital pharmacy of a tertiary centre. In addition to the wide range of medicines used in hospitals (including those needed for individual emergency treatment), it is often necessary to prepare a medicine for patients in a wide age range or with special conditions that prevent the use of ready-made drugs on the market. We are also faced with the withdrawals of existing medicines from the market, temporary shortages of medicines and the fact that it is often necessary to adjust the medicine and its pharmaceutical form to enable both the treatment in the hospital and after the patient has been discharged and is receiving the drug as chronic therapy. Collaboration between pharmacists at all levels of the healthcare system is crucial to ensure that patients receive the optimal medicine they need.

KEY WORDS:
extemporaneously prepared medicines, hospital pharmacy, seamless care

1 UVOD

V Lekarni Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana (UKCL) se pogosto srečujemo z izzivi na področju priprave

magistralnih zdravil. Zaradi kompleksnosti obravnave bolnikov, odsotnosti ustreznih farmacevtskih oblik (tudi iz ekonomskih razlogov) in posebnih stanj (ketogena dieta, dajanje zdravil po sondi, zmanjšana absorpcija iz zgornjih prebavil), kjer uporaba obstoječih industrijsko proizvedenih zdravil ni primerna, je potrebno pogosto ali pripraviti magistralno zdravilo za posamičnega bolnika ali poenostaviti pripravo obstoječih magistralnih zdravil. Pri pediatrični populaciji je potrebno zagotoviti tudi uveljavljene farmacevtske oblike, ki jih farmacevtska industrija ne izdeluje.

Dodaten dejavnik je predstavljal tudi omejen dostop do zdravil, ki so si jih bolniki pred epidemijo covida-19 v določenih primerih sami priskrbeli v tujini. Zaradi zaprtih meja se je v UKCL (močno) povečalo število zdravil iz interventnega uvoza, posledično pa je njihova dostopnost v bolnišnici pomenila tudi širši nabor bolnikov, ki so bili kandidati za terapije z navedenimi zdravili. Pri vseh bolnikih želenih odmerkov, pogosto sicer pri uporabi izven odobrenih indikacij, vključno s starostjo, ni možno doseči z obstoječimi oblikami. Zato se je pojavila potreba po razvoju in uvedbi novih magistralnih zdravil iz navedenih zdravil v klinično prakso.

Ker se potreba po pripravi magistralnega zdravila pogosto pojavi zaradi kliničnega stanja bolnika nenadoma in je potreben hiter odziv bolnišnične lekarne, priprava optimalne farmacevtske oblike ni možna vedno takoj in se postopek priprave zdravila (predvsem farmacevtsko obliko) izboljšuje tekom uporabe zdravila. Velikokrat je potrebno skleniti kompromis med pričakovanji predpisovalca in bolnika, literaturnimi podatki o stabilnosti določene farmacevtske oblike (če obstajajo) in razpoložljivostjo zdravila ali vhodne substance, iz katere se magistralno zdravilo pripravi. Tudi v primeru izdelave magistralnega zdravila, ki vsebuje drugo zdravilno učinkovino v obstoječem vehiklu, je postopek vse prej kot enostaven, saj je potrebno poiskati najboljšo recepturo z vidika enostavnosti priprave, ustrezne stabilnosti in sprejemljivosti bolnika.

2 IZZIVI PRI PRIPRAVI MAGISTRALNIH ZDRAVIL V UNIVERZITETNEM KLINIČNEM CENTRU LJUBLJANA

Razlogov, ki terjajo kontinuirano uvajanje in optimizacijo priprave magistralnih zdravil v okolju terciarne bolnišnice, je več in so povezani tako s specifiko populacije bolnikov, ki se v bolnišnici zdravijo, kot tudi posebnostjo slovenskega trga zdravil in (ne)zanimanjem za trženje določenih industrijsko proizvedenih zdravil. Problematika je glede na naše izkušnje najbolj pereča na področju zdravil za peroralno dajanje, saj se ta zdravila pogosto uporabljajo kronično in tudi po tem, ko bolnik že zaključi bolnišnično zdravljenje. V nadaljevanju so našteti nekateri primeri novih magistralnih zdravil.

2.1 ODSOTNOST USTREZNIH FARMACEVTSKIH OBLIK IN ODSOTNOST REGISTRIRANIH ZDRAVIL

Glede na literaturne podatke se pri pediatrični populaciji kar 60 % (1) zdravil uporablja mimo odobrenih indikacij (t. i. nenamenska ali »*off-label*« uporaba). V določenih primerih sicer obstaja farmacevtska oblika, ki je primerna tudi za aplikacijo variabilnih odmerkov pri otrocih (npr. tekoča peroralna farmacevtska oblika), veliko pogosteje pa so razpoložljive farmacevtske oblike namenjene samo odrasli populaciji in temu ustrezno samo v jakostih, ki niso primerne za uporabo pri otrocih.

Zaradi majhnosti slovenskega trga se pojavljajo primeri, da je določeno industrijsko proizvedeno zdravilo v ustrezni farmacevtski obliki na voljo v sosednjih državah, kjer je trženje ekonomsko upravičeno, v Sloveniji pa za bolnike ni dosegljivo. Primer je recimo peroralna suspenzija z mofetilmikofenolatom, ki se uporablja pri bolnikih po presaditvi tkiv in organov, ki ne morejo zaužiti trdnih farmacevtih oblik. Ker je zdravilo pridobilo dovoljenje za promet po centraliziranem postopku (2), t. i. interventni uvoz ni možen. Izraz »interventni uvoz« se nanaša na vnos oz. uvoz zdravil, ki nimajo dovoljenja za promet v Republiki Sloveniji.

V določenih primerih se ustrezno industrijsko proizvedeno zdravilo pojavi na slovenskem trgu (in je razvrščeno na ustrezno listo ZZZS), vendar se kasneje zaradi različnih razlogov imetnik dovoljenja za promet odloči za umik s trga. V takšnim primerih lahko pride do nenadnega pomanjkanja in potrebe po hitri prilagoditvi. Primer umika industrijsko proizvedenega zdravila s citostatikom 6-merkaptopurinom (peroralna suspenzija) je opisan v nadaljevanju.

Ko obseg uporabe zdravila v bolnišnici ne upravičuje interventnega uvoza in/ali je za bolnika (ali starše) bolj ugodno, si lahko slednji zdravilo sami priskrbijo v tujini in pridobijo ustrezno povračilo stroška nakupa (3). Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS) v takšnih primerih ne krije neposredno tudi izdelave magistralnega zdravila, če je ta potrebna zaradi razlik med predpisanim odmerkom in jakostjo enoodmernega industrijsko proizvedenega zdravila. V takih primerih svetujemo tako predpisovalcem kot bolniku (oz. staršem), da poleg vloge za povračilo stroška

nakupa zdravila pridobijo na ZZZS tudi odobritev priprave magistralnega zdravila. Tega lahko v tem primeru izdela tudi lokalna lekarna in za bolnika poenostavi preskrbo z magistralnim zdravilom.

V času epidemije smo se v Lekarni UKCL za potrebe zdravljenja kovidnih bolnikov morali usmeriti v pripravo novih magistralnih zdravil, ki niso nove formulacije ali farmacevtske oblike, ampak gre za izdelke, pri katerih farmacevtska industrija ni prilagodila volumnov. Primeri so:

- esketamin raztopina za infundiranje 25 mg/mL v volumnu 50 mL (registrirano zdravilo ima volumen 2 mL),
- midazolam raztopina za infundiranje 5 mg/mL v volumnu 100 mL (registrirano zdravilo ima volumen 10 mL),
- fentanil raztopina za infundiranje 50 µg/mL v volumnu 100 mL (registrirano zdravilo ima volumen 10 mL).

Za vsa tri nova magistralna zdravila smo morali razviti celoten tehnološki postopek s kompletno analizo. Nabava substanc je izjemno zahtevna (izvozno-uvozna dovoljenja), saj je bila logistika v času epidemije še posebno zahtevna. Serijska priprava omenjenih raztopin za infundiranje je predstavljala poseben izziv: usklajevanje uvoza/nabave učinkovin, zaloge pripravkov in predvidevanje, koliko časa bo kovidno stanje zahtevalo povečano porabo …

2.2 SPECIFIČNA STANJA BOLNIKA

V določenih primerih, kot je uvedba ketogene diete pri bolniku, kar vključuje tudi zdravila, obstoječa zdravila zaradi vsebnosti sladkorjev niso primerna. Bolniki z rezistentnimi epilepsijami smejo v teh primerih zaužiti minimalne količine ogljikovih hidratov z namenom spodbujanja nastanka ketonov (4). Čeprav imamo v UKCL na voljo ustrezne peroralne suspenzije z antiepileptiki, te v večini primerov zaradi vsebnosti sladkorjev v suspenzijskih podlagah niso ustrezne. V teh primerih sta na voljo priprava peroralnega praška brez laktoze (npr. s smukcem kot pomožno snovjo) ali peroralne suspenzije s prilagojeno sestavo podlage in ustreznim rokom uporabnosti. Slednja opcija je za uporabnika in izdelavo primernejša, saj omogoča enostavno titracijo odmerka.

Individualen pristop je potreben tudi pri bolnikih, ki imajo za aplikacijo zdravil vstavljene sonde (npr. nazogastrično). V nadaljevanju je opisan pristop k pripravi peroralne emulzije s tretinoinom za bolnico z akutno promielocitno levkemijo (APL).

2.3 OPTIMIZACIJA PRIPRAVE MAGISTRALNIH ZDRAVIL

V Lekarni UKCL si prizadevamo za uporabo »standardiziranih« magistralnih zdravil, kjer je le-ta možna. V primeru peroralnih farmacevtskih oblik to pomeni uporabo tekočih večodmernih (sirupi, raztopine in suspenzije) namesto trdnih oblik. Poleg lažje priprave, po navadi daljše stabilnosti, možnosti priprave na zalogo (zdravilo je tako na voljo hospitaliziranim bolnikom kot tudi ob odpustu), pomeni standardizacija tudi bolj enostaven postopek preskrbe z zdravilom za oddelke, ki slednjega naročajo, kot tudi strukturiran vnos v šifrant za e-predpisovanje.

Priprava na zalogo je zaželena predvsem pri zdravilih, ki vsebujejo nevarne učinkovine po klasifikaciji NIOSH (citostatiki, imunusupresivi ipd). in terjajo pripravo v posebnih pogojih (5). Zaradi prostorskih in kadrovskih omejitev je smiselno, da so navedena zdravila v smiselnih količinah na razpolago za izdajo takoj. Tako lahko zagotovimo z ustreznim načrtovanjem nemoteno preskrbo kot tudi racionalno uporabo zdravila, prostorov in kadrovskih kapacitet.

Določeni oddelki UKCL (večina oddelkov Pediatrične klinike, Klinike za infekcijske bolezni in vročinska stanja, določene enote intenzivne terapije) uporabljajo klinični informacijski sistem, ki omogoča elektronsko predpisovanje zdravil na e-terapijski list. V primeru »standardiziranega« magistralnega pripravka (npr. peroralne suspenzije) farmacevti Lekarne UKCL, ki vzdržujemo šifrant za e-predpisovanje, lahko vnesemo določene podatke (kot je nelastniško ime, ATC-koda, koncentracija, pot aplikacije) za posamičen pripravek. Ob predpisu lahko tako zaledni sistemi preverijo potencialne interakcije in alergije (ki so vezane na učinkovino), na obrazcu za predpis (in kasneje aplikacijo) sta prikazana tako odmerek kot volumen zdravila, kar izboljša varnost. Ob ustrezni povezavi različnih informacijskih rešitev je možno tudi naročanje zdravila za točno določenega bolnika, prepoznava zdravila preko EAN-kode (6,7), ipd.

2.4 PRIMERI

2.4.1 6-merkaptopurin

6-merkaptopurin (v nadaljevanju merkaptopurin) je citostatik, ki se uporablja peroralno v času indukcijskega in vzdrževalnega zdravljenja akutne limfoblastne levkemije (ALL) in APL. Na slovenskem tržišču je bilo do leta 2017 na voljo samo zdravilo v obliki tablet (Puri-Nethol 50 mg tablete®, razvrščene na P-listo), zato se je zdravilo v odmerkih, ki jih ni bilo možno doseči s tabletami, pripravljalo v obliki peroralnih praškov, predvsem za hospitalizirane bolnike.

V letu 2017 se je na trgu pojavila peroralna suspenzija (Xaluprine 20 mg/mL peroralna suspenzija®), ki se je najprej izdajala bolnikom v breme UKCL, nato pa od julija 2020 v

breme ZZZS. Žal smo bili marca 2021 seznanjeni, da bo zaradi ekonomskih razlogov imetnik dovoljenja prenehal s trženjem peroralne suspenzije (8).
Marca 2021 smo ponovno pričeli s pripravo peroralnih praškov, tako za hospitalizirane bolnike kot tudi za krajši čas zaradi pomanjkanja tablet za bolnike na vzdrževalnem zdravljenju. Zaradi prepoznanih prednosti tekoče peroralne farmacevtske oblike smo na pobudo predpisovalcev pridobili recepturo za peroralno suspenzijo v podlagi OraBlend® v koncentraciji 25 mg/mL (torej podobno, kot je bilo industrijsko proizvedeno zdravilo) (9). Na podlagi opažanj uporabnikov smo spremenili volumen pripravljene raztopine (40 mL namesto 50 mL, saj je zdravilo po odprtju uporabno samo 30 dni).
Pripravo zdravila lahko sedaj predvidimo glede na stanje zalog vnaprej, prav tako ne opažamo potrebe po urgentni pripravi zdravila.

2.4.2 S-adenozilmetionin

S strani lečečega zdravnika smo bili marca 2022 obveščeni, da se v Slovenijo iz tujine vrača takrat 13-mesečna bolnica z redko boleznijo, pomanjkanjem metilentetrahidrofolatne reduktaze (MTHFR), ki bo v terapiji potrebovala peroralno nadomeščanje folinske kisline (predviden odmerek 7,5 mg) in S-adenozilmetionina (ademetionina) v predvidenem odmerku 200 mg dvakrat dnevno.
Kalcijev folinat je na voljo v obliki 15 mg trdih kapsul kot zdravilo z dovoljenjem za promet (nerazvrščeno), zato izdelava magistralnega zdravila ni predstavljala problema.
Ademetionin v obliki 500 mg gastrorezistentnih tablet je zdravilo iz interventnega uvoza na pobudo UKCL (8). Literaturnih podatkov, zakaj obstaja industrijsko proizvedeno zdravilo v obliki gastrorezistentnih tablet, nismo mogli pridobiti. Iz posredovane dokumentacije tujega centra in podatkov staršev smo izvedeli, da starši zdravilo neposredno pred aplikacijo zdrobijo, podatka, katero industrijsko proizvedeno zdravilo v navedenem odmerku pa pri tem uporabljajo, nismo mogli dobiti. Po vztrajanju staršev, da tuji zdravniki pri drobljenju tablet niso imeli pomislekov, smo za bolnico pripravili peroralne praške iz gastrorezistentnih tablet v odmerku 200 mg.
Nekaj tednov po začetku uporabe so starši obvestili slovenskega lečečega zdravnika, da je prišlo do organoleptične spremembe izdelanih praškov (zlepljenje). Ker zaradi lastnosti učinkovine oz. farmacevtske oblike izdelava magistralnega pripravka ni možna, je bil na koncu s predpisovalcem sprejet kompromis, da se odmerek zdravila poviša na 250 mg (dvakrat dnevno). Tablete imajo namreč delilno zarezo, zato lahko starši pred aplikacijo polovico tablete zdrobijo, drugo polovico pa aplicirajo še isti dan prav tako zdrobljeno. Alternativa je bila tudi uporaba prehranskega dopolnila, vendar ima uporaba zdravila zaradi preverjene vsebnosti učinkovite v tem primeru prednost.

2.4.3 Tretinoin

Jeseni 2021 je bila na Pediatrični kliniki in Kliničnem oddelku za inteznivno interno medicino zaradi zdravljenja APL hospitalizirana takrat 21-letna bolnica s pridruženimi boleznimi, med drugim z Downovim sindromom, zaradi česar je imela tudi težave pri prejemanju zdravil v trdni obliki. V hematoonkološki terapiji je prejemala arzenov trioksid v obliki infuzije (enkrat dnevno) in peroralno tretinoin v odmerku 20 mg, prav tako enkrat dnevno. Zaradi vstavljene nazogastrične sonde bolnica ni mogla zaužiti kapsul.
Pridobili smo recepturo za peroralno emulzijo s tretinoinom (2,5 mg/mL), ki se jo lahko aplicira preko nazogastrične sonde (10,11). Sama priprava je tehnično zahtevna, saj je potrebno mehke kapsule v brizgi za končno uporabo najprej raztopiti v vodi z uporabo vodne kopeli, temu pa se doda še srednjeverižne trigliceride, da nastane emulzija.
Aplikacija zdravila je pri bolnici potekala brez težav. Lekarna UKCL je zdravilo pripravljala tudi po koncu bolnišničnega zdravljenja, saj je šlo pri bolnici, kot omenjeno, za težave pri prejemanju trdnih peroralnih farmacevtskih oblik.

2.5 OBSEG DELA

V Lekarni UKCL pripravljamo magistralna zdravila tako za hospitalizirane bolnike kot tudi bolnike, ki se z magistralnimi zdravili zdravijo doma, a jih bolniki ne morejo prejeti v lokalnem okolju. Obseg pripravljenih magistralnih zdravil v letu 2021, namenjen primarno pediatrični populaciji bolnikov, je predstavljen v preglednici 1.

3 NOVOSTI

V letih 2021 in 2022 smo v Lekarni UKCL uvedli oz. razvili, tako na pobudo predpisovalcev oz. uporabnikov kot tudi glede na lastne ocene, med drugimi naslednja magistralna zdravila:

- Za potrebe Očesne klinike smo razvili očesni injekciji s peginterferonom alfa-2a (injekcija za oko 11 µg/0,1 mL in ganciklovir injekcija za oko v dveh jakostih 2 mg/0,05 mL in 2 mg/0,1 mL).

Preglednica 1: Število izdelanih magistralnih pripravkov v letu 2021.
Table 1: Number of extemporaneously prepared medicines in 2021.

Farmacevtska oblika	Količina (kosi)
Peroralni prašek	10.027
Peroralna suspenzija, sirup	19.020
Svečke za otroke	5917

- Za potrebe torakalne kirurgije smo razvili pripravek za aplikacijo v intraplevralni prostor – tkivni aktivator plazminogena (alteplaza) 1 mg/mL 10 mL. Izdelek se hrani v zamrzovalniku.
- Za potrebe Pediatrične klinike smo razvili pet novih peroralnih suspenzij oz. raztopin: merkaptopurin 25 mg/mL 40 mL, tiogvanin 20 mg/mL 30 mL, sulfasalazin 100 mg/mL 50 mL, in prednizolon (v obliki natrijevega fosfata) 3 mg/mL 50 mL (izboljšana topnost in manj neprijeten okus) in aripiprazol suspenzijo 1 mg/mL.
- Za potrebe anesteziologije smo uvedli pripravo protibolečinske obsklepne mešanice za lokalno infiltracijo v koleno.
- Za potrebe Pediatrične klinike smo razvili pripravek za rektalno aplikacijo kloralhidrata v treh jakostih, ki omogoča aplikacijo točnega odmerka zdravila.
- Za potrebe Pediatrične klinike smo razvili proizvodnjo oksibutinin 0,5 mg/mL raztopine za intravezikalno aplikacijo.
- Zaradi pomanjkanja zdravila Actilyse Cathflo 2 mg ® na tržišču smo pripravili nov tehnološki postopek priprave iz zdravila v višji jakosti, ki je še na voljo na tržišču, in zamrzovanja magistralnega zdravila.

4 SKLEP

Priprava magistralnih zdravil v Lekarni UKC Ljubljana pogosto zaradi stanja bolnika, nujnosti priprave, odsotnosti ustreznih farmacevtskih oblik in pomanjkanja literaturnih podatkov pomeni svojevrsten izziv. Čeprav v večini primerov lahko izdelamo magistralno zdravilo, ki je optimalno za uporabo pri bolniku, je potrebno občasno v sodelovanju s predpisovalci skleniti določene kompromise, kot so krajši rok uporabnosti, manj ustrezna farmacevtska oblika ali alternativna uporaba (izven odobrenih indikacij ali poti aplikacije) obstoječih industrijsko proizvedenih zdravil. V slovenskem okolju se zaradi majhnosti trga srečujemo tudi s potrebo po pripravi magistralnih zdravil, ki imajo na tujih trgih ustrezne alternative v obliki industrijsko proizvedenih zdravil. Kljub temu se farmacevti trudimo, da priskrbimo ali izdelamo optimalno magistralno zdravila za posamičnega bolnika za zagotavljanje kliničnih, humanističnih in ekonomskih izidov zdravljenja, tako tekom zdravljenja v bolnišnici kot kasneje ob odpustu v domače okolje.

5 LITERATURA:

1. *van der Zanden TM, Mooij MG, Vet NJ, Neubert A, Rascher W, Lagler FB, et al. Benefit-Risk Assessment of Off-Label Drug Use in Children: The Bravo Framework. Clin Pharmacol Ther. 2021;110(4):952–65.*
2. *EMA. CellCept [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cited 16. August 2022]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cellcept*
3. *Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije- Povračila stroškov nakupa zdravil [Internet]. [cited 16. August 2022]. Available from: https://zavarovanec.zzzs.si/wps/portal/portali/azos/zdravila_zivila/izj_pov_zdravil/!ut/p/z1/04_Sj9CPykssy0xPLMnMz0vMAfIjo8ziZQx8HT08DQw93A0NnQ08vZwtTIyDw4wNPEz0C7IdFQGStdVs/*
4. *Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, Blackford R, et al. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. Epilepsia Open. 21. maj 2018;3(2):175–92.*
5. *NIOSH list of antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings, 2016. (Supersedes 2014-138). 29. april 2022 [cited 16. August 2022]; Available from: https://www.cdc.gov/niosh/docs/2016-161/default.html*
6. *HIMMS Europe. Children's Hospital Ljubljana achieves HIMSS Analytics EMRAM Stage 6.*
7. *2017 EMRAM trailblazers [Internet]. Healthcare IT News. 2018 [cited 23. januar 2021]. Available from: https://www.healthcareitnews.com/news/2017-emram-trailblazers*
8. *Centralna baza zdravil [Internet]. [cited 11. August 2022]. Available from: http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/$searchForm?SearchView*
9. *Peacock GF, Sauvageot J, Hill A, Killian A. Evaluation of the Stability of Mercaptopurine Suspension Compounded in a*

Commercial Vehicle and the Determination of an Appropriate Beyond-use Date. Int J Pharm Compd. februar 2016;20(1):81–5.

10. *Przybylski DJ, Jared JR, Fallon MJ. Extemporaneous compounding and administration of tretinoin slurry for acute promyelocytic leukemia. J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract. oktober 2021;27(7):1779–83.*
11. *Standard Formulations | Michigan Pediatric Safety Collaboration [Internet]. [cited 16. August 2022]. Available from: https://www.mipedscompounds.org/standard-formulations*

Več informacij na naši spletni strani **www.sfd.si**.

Pot do zdravja

Naš cilj so zdravi in srečni ljudje. Smo veledrogerija za prodajo zdravil z najširšo ponudbo izdelkov za humano in veterinarsko medicino v Sloveniji. Odlikujejo nas hitrost, varnost in zanesljivost. Svoje delo opravljamo srčno in predano. Prav zaradi tega nam zaupajo številne lekarne in bolnišnice ter druge zdravstvene in veterinarske ustanove.

Zavedamo se, da nam prihodnost ponuja nešteto izzivov. Premagamo jih lahko z nenehnim izpopolnjevanjem. S kakovostnimi storitvami in s široko izbiro zdravil ter drugih izdelkov bomo zaupanje svojih kupcev opravičevali tudi v prihodnje!

01 470 98 00 | www.kemofarmacija.si

KEMOFARMACIJA

Infiniti MRM