

ORGANIZACIJA IZRADE U LJEKARNI

1. Koliki je rok trajanja pripremljene suspenzije? U noćnoj smjeni je zahtjevno pripremiti *ex tempore*, može li se ranije pripremiti?

Pripremljena suspenzija ima stabilnost, a time i rok trajanja 7 dana, ako se čuva u hladnjaku od 2-8 C. Ako se pripremi na dan dežurstva i pacijent ima propisano trajanje liječenja do 7 dana, prihvatljivo je izraditi suspenziju ranije.

2. Treba li na receptu pisati da se izradi suspenzija?

Kako bi ljekarna mogla izraditi suspenziju beta-laktamskog antibiotika iz gotovog lijeka namijenjenog za liječenje odraslih, liječnik mora napisati prikladno doziranje te pod uputu doziranja napisati „Izraditi suspenziju“ i napisati preporučeno doziranje lijeka. Bez navedene upute, ljekarnik može izdati samo propisani gotovi lijek.

3. Što u slučaju jake alergije na peniciline jednog od djelatnika ljekarne (u povijesti anafilaktična reakcija)?

Ako netko od djelatnika ljekarne ima potvrđenu alergiju na penicilin, a ljekarna nema mogućnost izolacije prostora u kojem se izrađuje, nije preporučljivo izrađivati suspenzije.

U svakom slučaju, osoba koja izrađuje pripravke s beta-laktamskim antibioticima ili sudjeluje u čišćenju prostora nakon izrade antibiotika, ne bi smjela biti alergična na njih. Ukoliko je izrada, proces deaktivacije i dekontaminacije odrađen prema preporukama HLJK I HALMED-a, smatramo da rizik izloženosti zaposlenika s alergijom koji nije direktno uključen u izradu nije ništa veći nego kod uobičajenih postupaka rekonstitucije antibiotskih gotovih lijekova.

4. Problematika izrade sirupa u već ionako zahtjevnim noćnim dežurstvima?

Magistralne lijekove, kao što je slučaj sa suspenzijom beta-laktamskih antibiotika, nije moguće izraditi i izdati u trenutku kada pacijent dođe u ljekarnu s receptom ili povijesti bolesti iz bolnice. Kao i za sve druge magistralne lijekove, pacijenta je potrebno obavijestiti o trenutku kad možete izraditi i izdati lijek.

5. Što ako ljekarna nema odvojenu prostoriju za izradu? Može li se nekako odijeliti dio prostorije za izradu ili to ne odgovara uvjetima za izradu?

Člankom 17. *Pravilnik o normativima i standardima za obavljanje zdravstvene djelatnosti ("Narodne novine" br. 52/20.)* propisano je koje sve prostorije ljekarna mora imati u svom prostoru. Ako je ljekarna započela s radom prije stupanja na snagu ovog Pravilnika i njegovih prethodnika, potrebno je unutar prostora ljekarne osigurati izdvojeni prostor za izradu. Uvjeti za izdvojeni prostor moraju biti takvi da je osigurana ventilacija putem prozora te da je prostor fizički odvojen od ostatka prostorije.

6. Imate li iskustva izrade u dežurstvu? Mi se za vrijeme dežurstva ne možemo maknuti s recepture. Pripremiti više pripravaka?

Ljekarne koje imaju više zahtjeva pacijenata za izradu suspenzije tijekom noćnog i dnevnog dežurstva mogu izraditi unaprijed procijenjeni broj pripravaka koje će izdati za vrijeme noćnog dežurstva. Napominjemo da je važno čuvati lijek u propisanim uvjetima te da je stabilnost suspenzije 7 dana.

7. Zašto galenski laboratoriji ne preuzmu ulogu proizvođača antibiotičkih sirupa?

Prema postojećoj zakonskoj regulativi, izrada suspenzija kao magistralnih pripravaka, jedino je moguća u ljekarnama. Ako nestašica lijekova nastavi ići u ovom opsegu, pokrenuti ćemo inicijative za izmjene regulative.

8. Hoće li ići kakav službeni dopis za liječnike o cijelom ovom postupku? U komunikaciji s par kolega liječnika saznala sam da oni ne znaju ništa o ovome, znam da ih i mi možemo uputiti o tome, ali smatram da bi ipak trebali dobiti i službeni dopis.

Hrvatska Ljekarnička komora je uputila dopise s obavijestima o početku izrade suspenzija s beta-laktamskim antibioticima Hrvatskoj liječničkoj komori te svim stručnim društvima Hrvatskog liječničkog zbora kojima bi ta informacija mogla biti korisna. Informacije o izradi smo uputili odmah nakon što smo obavijestili ljekarnike o statusu nestašica i mogućnosti izrade suspenzija.

9. Kako postupiti kada u praksi ne možete ispuniti u potpunosti uvjete za izdvojenim prostorom i izradom u ljekarni kad su samo dvoje u smjeni, a pacijenti čekaju, a sirup treba izraditi djetetu? Ovo sve što pričate je u nekim idealnim uvjetima, ali na terenu je situacija sasvim drugačija.

Laboratorij u ljekarni propisan minimalnim uvjetima (prema *Pravilnik o normativima i standardima za obavljanje zdravstvene djelatnosti ("Narodne novine" br. 52/20.)*) za ljekarne odgovara u potpunosti zahtjevima za izradu suspenzija tako da ljekarna ne mora izdvajati posebni prostor u ljekarni niti unutar laboratorija. Jedino je važno da se u trenutku izrade suspenzije ne izrađuju drugi pripravci te da drugi zaposlenici u ljekarni ne ulaze u prostor.

10. Može li farmaceutski tehničar raditi suspenziju ili mora magistar farmacije?

Suspenziju prema postojećim propisima može izraditi magistar farmacije i farmaceutski tehničar prema predloženom radnom listu koji smo uputili ljekarnicima putem newslettera. Odgovornost za izradu i izdavanje lijekova ima prema *Zakon o lijekovima ("Narodne novine" br. 76/13., 90/14., 100/18.)* i *Zakon o ljekarništvu ("Narodne novine" br. 121/03., 142/06., 35/08., 117/08.)* magistar farmacije te je naša preporuka da magistar farmacije prouči s farmaceutskim tehničarem radni list te na kraju kontrolira izrađeni magistralni pripravak.

IZRADA U LJEKARNI

Amoksicilin i amoksicilin s klavulanskom kiselinom su lijekovi širokog terapijskog djelovanja. Volumen tableta može povećati ukupni volumen suspenzije no to neće značajno djelovati na ukupnu koncentraciju lijeka u propisanoj dozi. Moguće je provoditi izradu vaganjem supstanci, bez korištenja menzure kako biste postigli veću razinu točnosti koncentracije lijeka.

Za izradu se može koristiti laboratorijsko posuđe svih materijala, plastike, stakla, različitih metala, keramike ovisno o tome što imate dostupno u ljekarni.

Za izradu suspenzija s amoksicilinom preporuka je koristiti orodisperzibilne tablete koje se lakše usitnjavaju te se time izbjegava kontaminacija prostora za izradu. Za izradu suspenzija s amoksicilin s

klavulanskom kiselinom nema razlike u obliku lijeka te na ljekarni je da odabere proizvođača i izradi suspenziju iz dostupnog gotovog lijeka za odrasle.

Studije za stabilnost Syrspend SF PH4 i Orablenda su pokazale da se te podloge mogu koristiti na način da ih se prethodno razrijedi s do 10% pročišćene vode. U tom slučaju se prethodno razrijedi podloga s vodom do potrebnog volumena, dobro promiješa, te se u tom obliku prema radnom listu koji smo proslijedili putem newslettera koristi za izradu.

Čišćenje prostora se provodi prema uputama koje smo pripremili u newsletteru te koje smo pokazali na edukaciji koja je dostupna na mrežnim stranicama HLJK. Isti postupak čišćenja se može primijeniti i kod otapanja gotovih sirupa u ljekarni zbog povećanog "prašenja" lijeka kod otvaranja boce i ulijevanja vode.

1. Nije definirano treba li priložiti uputu o lijeku, od tableta iz kojih je pripravljena suspenzija zbog popisa mogućih nuspojava itd.?

Magistralni lijek ne možemo izdavati uz uputu za pacijenta koja je odobrena za gotovi lijek, jer postoje određene razlike u obliku i proizvođač lijeka ne može odgovarati za magistralno izrađeni lijek u ljekarni. Ljekarna može prirediti svoje pisane upute za pacijente, s potpisom magistra farmacije koji izradi upute i oznakom ljekarne. Upute mogu sadržavati sljedeće informacije:

- objašnjenje što je magistralni lijek,
- način čuvanja i korištenja,
- dozirne šprice ili žlice,
- moguće očekivane nuspojave,
- interakcije s drugim lijekovima i hranom,
- posebna upozorenja,
- način zbrinjavanja ostatka lijeka.

PODLOGA

1. Možete li nam preporučiti Orablend ili Syrspend SF PH4 zbog naše sigurnosti u ispravnost pripravka?

Syrspend SF PH4 i Orablend imaju provedene studije stabilnosti za izradu suspenzija sa beta-laktamskim antibioticima. Ljekarna može samostalno odlučiti koju će podlogu koristiti ovisno o dostupnosti na tržištu, cijeni ili nekom drugom razlogu. Syrspend SF PH4 ima više provedenih studija i ima širu primjenu u EU. S druge strane, dobili smo informacije da je Orablend nešto manje viskoznosti pa će pri izradi amoksicilina s klavulanskom kiselinom biti nešto praktičniji za upotrebu.

2. Syrspend SF PH4 zna biti izrazito gust u nekim pripravcima (npr. Ninur) gotovo kao pudging...puno bolja konzistencija se dobije sa syrspend dry.... Može li se koristiti i u ovom slučaju?

Za izradu suspenzija s beta-laktamskim antibioticima mogu se koristiti i druge podloge kao što su Syrspend Neo ili Syrspend dry ili Orablend. Ljekarna može samostalno odlučiti koju će podlogu koristiti ovisno o dostupnosti na tržištu, cijeni ili nekom drugom razlogu. Prema informaciji proizvođača, ako se koristi Syrspend SFpH4, može se prethodni razrijediti s 10% pročišćene vode i kao takvoga koristiti.

3. Amoksicilin ODT u sebi već imaju dodanu aromu jagode (barem Belupov ima)...Syrspend aromu višnje....imate li informaciju kako to sve izgleda kad se pomiješa? Nekome je to jako bitna činjenica..

Hrvatska Ljekarnička komora nema informacija o problematici prihvatanja okusa kod djece.

4. Poštovani, nestašica je i podloge za izradu sirupa, imamo li zamjenu i kako to riješiti?

Hrvatska Ljekarnička komora je provjerila s dobavljačima podloga njihovu dostupnost u nadolazećem periodu. Od dobavljača smo dobili informaciju da je podloga dostupna na tržištu te da imaju dogovorene tjedne isporuke novih količina zbog povećanje potražnje.

5. Postoje li podaci, može li se u Syrspend liquid dodati Aqua puriff. i ako da u kojem postotku? Izrađeni sirupi amoksicilina su jako gusti, pogotovo s klavulanskom kiselinom.

Studije su pokazale da podloga Syrspend SF PH4 podnosi dodavanje aquae puriff. do 10% te se stabilnost pripravka pri tome ne mijenja. Nema studija koje su rađene na većim razrjeđenjima podloge.

STABILNOST SUSPENZIJE

1. Koliki je rok trajanja pripremljene suspenzije? U noćnoj smjeni je zahtjevno pripremiti ex tempore, može li se ranije pripremiti?

Pripremljena suspenzija ima stabilnost a time i rok trajanja 7 dana, ako se čuva u hladnjaku od 2-8 °C. Ako se pripremi na dan dežurstva i pacijent ima propisano trajanje liječenja do 7 dana, prihvatljivo je izraditi suspenziju ranije.

2. Nalazi li sirup simplex svoje mjesto u ovoj priči i ako ne, zašto?

Hrvatska Ljekarnička komora nije pronašla studiju koja potvrđuje stabilnost izrade u sirup simplexu te stoga navedenu podlogu nismo spominjali u komunikaciji prema članovima.

3. Poštovani, koja je stabilnost pri duljoj primjeni, primjerice kod profilaktičke primjene gdje se svakodnevno primjenjuju vrlo niske doze, ali kroz dugi period vremena? Držati se istih naputaka (7 dana u frižideru)?

Nema studija koje potvrđuju dulju stabilnost. Preporuka je da se izradi magistralni pripravak za period za koji se može garantirati stabilnost lijeka, te da se iz tih razloga komunicira s pedijatrom da češće pusti novi recept.

4. Jesu li napravljene za suspenziju amoksicilin/klavulanska kiselina studije stabilnosti i kompatibilnosti od strane Fagrona sa Syrspend SF PH4 koji se preporuča za izradu suspenzije?

Provedene su studije stabilnosti i kompatibilnosti amoksicilin i amoksicilin/klavulanska kiselina sa Syrspend SF PH4 kao i s Orablendom kao podlogama. Studije su rađene iz API-a i pokazale su zadovoljavajuću stabilnost u navedenim razdobljima. Možete od Fagrona tražiti spomenute studije.

5. Ako bismo uspjeli unaprijed usitniti tablete, bez namakanja u suspenziji, može li se prah čuvati u kutijici da bismo imali već jedan dio pripravka spreman za brzu izradu za dežurstva bilo dnevna ili noćna kad je velik priljev pacijenata, a nedostatan broj farmaceuta u ljekarni? Jesu li koamoksiklav ili amoksicilin higroskopi?

Svaka ljekarna pri odlučivanju o načinu izrade svih pripravaka, pa tako i lijekova s beta-laktamskim antibioticima treba imati u vidu svoje trenutne prostorne i kadrovske mogućnosti, te u skladu s njima napraviti procjenu rizika. Sukladno procjeni rizika može se odlučiti i o drugačijem načinu izrade u odnosu na primjer iz radnog naloga koji smo podijelili.

Da bi se tablete usitnjavale bez prethodnog vlaženja s tekućom podlogom, preporuka je imati zaštitni kabinet s negativnim tlakom. Isto tako treba imati na umu da čim se krene s usitnjavanjem tableta, započeo je postupak izrade magistralnog lijeka. Treba cijelo vrijeme izrade osigurati sljedivost procesa u smislu označavanja svake faze izrade, evidentiranja utrošenih sirovina, a za završni korak izrade suspenzije preporuka je korištenje metode geometrijskog razrjeđivanja uz rastrljavanje aktivne tvari sa sukcesivno sve većom količinom podloge. S obzirom na složenost ovog zadnjeg koraka izrade, smatramo da je bolje razmotriti izradu sirupa u vrijeme kada je kadrovski moguće osigurati osobi koja izrađuje neometano vrijeme za sve potrebne procese.

Podatke o higroskopsnosti usitnjenih gotovih tableta ovih antibiotika nemamo.

OTPAD KOJI NASTAJE PRILIKOM IZRADE

1. U koji spremnik, na koji način i u kojem roku se zbrinjava radno odijelo nakon korištenja?

Preporuka je jednokratnu zaštitnu opremu koja se koristila pri izradi magistralnih lijekova zbrinuti kao i ostalu jednokratnu opremu koja se koristiti za izradu pripravaka s opasnim supstancama – kao opasni otpad. Preporuka je odrediti posebni plastični spremnik, te se sadržaj predaje ugovornom partneru koji obavlja djelatnost zbrinjavanja opasnog otpada. To su najčešće firme koje zbrinjavaju i stare lijekove. Na spremniku se može naznačiti ključni broj : *Zaštitna odjeća, ogrtači/maske i slično od opasnih izrada (150202)*

2. Što s ostatkom tableta iz kutije nakon izrade oralne suspenzije?

Ostatak lijeka koji se ne upotrijebi u izradi predstavlja farmaceutski otpad nastao u ljekarni te se pod tom klasom i zbrinjava u skladu s propisima.

FAKTURIRANJE

1. Koliki je najveći broj bočica koji se može fakturirati po receptu? Odnosno koliko usluga izrade sirupa po receptu?

Nije propisano ograničenje za broj bočica koje se mogu izraditi i izdati. Propisano je da se iz gotovog lijeka izradi ona količina lijeka koja je potrebna za dužinu liječenja koju liječnik napiše na receptu. Ako je

riječ o dvije ili više bočica, magistralni pripravak se izradi prema radnom nalogu te se fakturira HZZO-u kutija gotovog lijeka i broj usluga LJ105 prema broju izrađenih bočica lijeka (npr. 2 bočice suspenzije=2 ljekarnička postupka).

2. Kako osigurati odvojeni "čisti" prostor u laboratoriju ljekarne ako je praonica suđa u sklopu laboratorija?

Izrada magistralnog pripravka s beta-laktamskim antibioticima ne zahtijevaju standard "čiste sobe". Laboratorij u ljekarnama je dovoljan standard za izradu magistralnog lijeka. Potrebno je osigurati zatvoreni prostor u kojem se u trenutku izrade neće odvijati neka druga radnja (npr. izrađivanje drugog pripravaka ili npr. preuzimanje robe ili pranje posuđa), kako bi se spriječila kroskontaminacija i putem opreme ili osoblja. Iz tih razloga je potrebno osigurati da kolege u ljekarni ne ulaze u prostor jer je pretpostavka da nisu obučeni u zaštitnu opremu. Stoga nema potreba za dodatnim financijskim ulaganjima u ljekarne.

3. Je li usluga LJ105 pokriva izravne i neizravne troškove (podloga, zaštitna oprema, zbrinjavanje lijeka, zaštitne opreme)?

Usluga LJ105 je definirana tako da cijena usluge pokriva cijene podloge koja se koristi za izradu suspenzija te sav drugi potrošni materijal u koji ulaze ambalaža i zaštitna oprema.

IZRADA IZ API-a

1. Bilo bi korisno omogućiti izradu i naplatu iz API-a zbog djece koja godinama koriste lijekove izrađene u obliku sirupa iz gotovih tableta...

HZZO za sad ne omogućuje naplatu izrade magistralnih pripravaka iz API-a. Ljekarnički postupci koji su povezani s rekonstitucijom gotovog lijeka podrazumijevaju izradu magistralnog lijeka iz postojećeg gotovog lijeka na Listi lijekova. Kako bi se mogla raditi prilagodba doze, nužno je da lijek čija se doza prilagođava bude na Listi lijekova kako bi ga liječnik mogao propisati. Iako izrada iz API-a ima puno više smisla u kontekstu sigurnosti i kvalitete izrađenog pripravka, isto bi tražilo značajne izmjene pravnih akata unutar HZZO-a za čiju izmjenu treba dugo vremena i volja. Kod ovakvih akutnih stanja s nestašicama, potrebno je naći brzo i primjenjivo rješenje. Ako se situacija s nestašicama nastavi, HLJK će pokrenuti inicijativu prema HZZO-u da se mijenja model izrade i naplate magistralnih pripravaka.