



PŘÍPRAVA CYTOTOXICKÝCH LÉČIV

Autoři: PharmDr. Jan Dvořák, Nemocnice České Budějovice, a.s.

PharmDr. Jindřiška Voláková, FN Hradec Králové

Oponenti: Mgr. Martin Brož, FN Brno

Obsah:

1. Úvod
2. Limity
3. Definice
4. Důležité dokumenty
5. Doporučené postupy
 - 5.1. Výpočty při přípravě cytostatik
 - 5.1.1. Tělesný povrch
 - 5.1.2. Výpočet dávky cytostatika
 - 5.1.3. Výpočet konečného objemu cytostatika k přípravě
 - 5.1.4. Výpočet množství při ředění prášku/koncentrátu cytostatika
 - 5.1.5. Výpočet konečného objemu infúze
 - 5.1.6. Výpočet koncentrace cytostatika v připraveném LP
 - 5.1.7. Tolerance přesnosti odměřené dávky
 - 5.2. Stability cytostatik
 - 5.2.1. Faktory ovlivňující fyzikálně-chemickou stabilitu cytostatik
 - 5.2.2. Zdroje poskytující údaje o stabilitě cytostatik
 - 5.3. Kontrolní činnosti při přípravě cytostatik
 - 5.3.1. Kontrola přijatého požadavku na přípravu cytostatik
 - 5.3.2. Příprava materiálu před zpracováním
 - 5.3.3. Kontrola během přípravy
 - 5.3.4. Kontrola konečného produktu
 - 5.3.5. Kontrola převzetí přípravku
6. Použité zkratky
7. Informační zdroje a literatura

1. Úvod

Vlastní příprava cytotoxických léčiv zahrnuje celou řadu logicky navazujících kroků, které mají za cíl zajištění kvality připravovaného léčivého přípravku. **Cílem tohoto doporučeného postupu je definovat tyto kroky a jejich návaznost tak, aby bylo možné vyvodit z nich konkrétní pracovní postupy (standardní operační postupy, "SOP") pro dané pracoviště přípravy cytostatik s ohledem na místní organizaci práce.**

2. Limity

V kapitole "1. Doporučený postup - výpočty při přípravě cytostatik" v oddíle "1.1. Tělesný povrch" jsou uváděny vzorce pro výpočet tělesného povrchu naprosté většiny populace. Uvedené vzorce však nejsou vhodné k výpočtu BSA u dětí do 1 roku resp. do 10kg hmotnosti, jedinců s extrémními tělesnými parametry nebo jedinců s nekompletní tělesnou schránkou.

V kapitole "2. Stability cytostatik" není blíže rozebírána mikrobiální stabilita přípravku, neboť vzhledem k legislativní nutnosti přípravy ve sterilním prostředí třídy čistoty A (v izolátoru) je předpoklad "přípravy za validovaných aseptických podmínek" považován za naplněný.

4. Definice

Doporučený postup se zabývá praktickými aspekty přípravy léčiv od přijetí požadavku lékaře na přípravu chemoterapie až po předání připraveného léčiva na místo aplikace. Zdůrazňuje kritické body a kontrolní činnosti v procesu přípravy včetně výpočtů, které tyto body vyžadují.

5. Důležité dokumenty

Závazné právní normy:

- Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů
- Vyhláška č. 84/2008 Sb., o správné lékařské praxi, bližších podmínkách zacházení s léčivy v lékárnách, zdravotnických zařízeních a u dalších provozovatelů a zařízení vydávajících léčivé přípravky
- Český lékopis 2009 v platném znění

Ostatní normy, které pro pracoviště přípravy cytostatik nejsou závazné, ale mohou být užitečným zdrojem informací:

- ISOPP Standards of Practice Safe Handling of Cytotoxics
- ESOP - Quality Standard for the Oncology Pharmacy Service (QuapoS 4)

6. Doporučené postupy:

6.1. Výpočty při přípravě cytostatik

V průběhu procesu přípravy cytotoxického léčivého přípravku ("LP") se dostává farmaceut do několika situací, při nichž je nutno uplatnit matematické operace. Opakované výpočty by měly být prováděny přednostně softwarově, a to po příslušném ověření správnosti nastavení výpočetního softwaru. Součástí softwarové kontroly může být i systém kontroly nesmyslných hodnot.

6.1.1. Tělesný povrch (body surface area, "BSA")

Tělesný povrch koreluje s kalkulací dávky léčiva lépe než věk nebo tělesná hmotnost. Protože jde o veličinu vypočtenou a nikoliv měřenou, je vhodné mít na paměti limitace výpočtu (extrémní tělesné hodnoty, novorozenci - viz odstavec "Limity").

Nejrozšířenějšími metodami výpočtu BSA jsou kalkulace podle Mostellera a DuBoise & DuBoise. Všechny metody pracují s váhou a výškou, v případě využití výpočetní techniky lze doporučit zařadit do softwaru kontrolní mechanismus vzájemného prohození hodnot.

Mosteller:	$BSA [m^2] = (\text{výška [cm]} * \text{hmotnost [kg]}/3600)^{1/2}$
------------	---

DuBois&DuBois:	$BSA [m^2] = 0,20247 * \text{výška [m]}^{0.725} * \text{hmotnost [kg]}^{0.425}$
----------------	---

6.1.2. Výpočet dávky (D) cytostatika

Dávkování cytostatika se řídí zvoleným terapeutickým protokolem, přičemž může a nemusí vycházet z tělesných parametrů pacienta. Podle charakterizace léčiva je dávka uváděna v miligramech nebo mezinárodních jednotkách (IU).

V případě fixní dávky dostává každý (dospělý) pacient stejnou dávku podle rozpisu v protokolu. Fixní dávky u dětí se mohou měnit v závislosti na věku dítěte.

Dávka podle tělesné hmotnosti se vypočte prostým vynásobením dávky daného cytostatika aktuální hmotností pacienta.

$$D [mg] = \text{dávka dle protokolu [mg/kg]} * \text{hmotnost [kg]}$$

Nejčastější metodou je výpočet podle tělesného povrchu. V tomto případě je z hmotnosti a výšky vypočten tělesný povrch (BSA, viz kapitola 1.1.), kterým je následně vynásobena dávka cytostatika.

$$D [mg] = \text{dávka dle protokolu [mg/ m}^2] * BSA [m^2]$$

U léčiv, jejichž hladina silně závisí na stavu eliminačních orgánů, zde hlavně ledvin, je možno přistoupit k výpočtu podle stavu ledvinných funkcí a požadované AUC.

6.1.3. Výpočet konečného objemu cytostatika k přípravě

Vzhledem ke skutečnosti, že všechny dostupné metody přípravy LP s obsahem cytostatik vychází z volumetrického principu, je nutno provádět přepočty požadované dávky cytostatika (v miligramech) na konečný objem (zpravidla v mililitrech) obsahující vypočtenou dávku, který bude vhodným způsobem odměřen.

$$V \text{ [ml]} = \frac{\text{požadovaná dávka [mg, IU]}}{\text{koncentrace v roztoku [mg, IU/ml]}}$$

Tekuté formy cytostatik, které jsou přímo připraveny k ředění do konečného objemu, mají uvedenu nominální koncentraci v SPC a ostatních dokumentech (obal, příbalová informace léčiva).

Tekuté formy cytostatik ve formě koncentrátu, který se ředí před odměřením konečné dávky na nominální koncentraci, mohou v balení obsahovat i příslušný speciální roztok pro naředění, nebo jsou uvedeny možné běžně dosažitelné roztoky pro naředění (0,9% NaCl, 5% glukóza apod.). V takovém případě je nutno přesně a správně odebrat v SPC definované množství roztoku pro naředění, aby bylo po smísení s koncentrátem cytostatika dosaženo nominální koncentrace (viz bod 1.4.). Teprve po tomto naředění vznikne koncentrace, jež slouží k uvedenému výpočtu volumetrickému.

U práškových forem cytostatika lze postupovat obdobně jako v předchozím odstavci, přičemž lze doporučit úvodní kontrolu konečného skutečně vzniklého objemu pro případ objemové kontrakce nebo expanze, není-li tato skutečnost uvedena v SPC. Stejně jako u případu v předchozím odstavci, i zde je odměření konečné dávky možné až po úplné homogenizaci směsi resp. rozpuštění.

6.1.4. Výpočet správného množství při ředění prášku/koncentrátu cytostatika

V případě, že je cytostatikum dodáváno ve formě suché substance nebo koncentrátu k naředění, je nutno ještě před odebráním dávky vypočítat správný objem roztoku pro naředění, aby byla získána požadovaná nominální koncentrace pro další přípravu cytostatika. Správný postup ředění uvádí SPC, příbalová informace léčiva nebo protokol klinického hodnocení u neregistrovaných léčiv v rámci klinického hodnocení.

V rámci výrobního procesu u některých léčiv může být skutečný obsah léčiva v lékovce vyšší, než je nominální hodnota. Toto tzv. přeplnění je provedeno kvůli požadované technické možnosti odebrat vždy alespoň nominální objem (důležité hlavně u léčiv, která pění). V takovýchto případech je nutno velmi pečlivě prostudovat návod na ředění přípravku, neboť i přiložený roztok pro ředění může mít svůj nominální objem, který se ovšem při ředění nemusí vždy uplatnit - může se uplatnit i objem reálný. Chybné pochopení v daném případě může vést k získání chybné koncentrace naředěného roztoku cytostatika a tím i k chybě při odměřování konečné dávky.

Pro eliminaci systémové chyby lze doporučit vždy jednotlivě a důkladně prostudovat pokyny k ředění cytostatika z práškové formy nebo koncentrátu, uvedené v SPC, resp. protokolu klinického hodnocení. Výstupem pak jsou vypracované a pravidelně kontrolované interní pracovní postupy (např. ve formě SOP nebo technologického předpisu) pro rekonstituci a přípravu jednotlivých cytostatik.

6.1.5. Výpočet konečného objemu infúze

Konečný objem infúze zahrnuje původní objem nosného roztoku, případný odtah a celkový objem roztoku daného cytostatika přidaného do dané infúzní nádoby. Výpočet potřebného odtahu nosného roztoku před přidáním roztoku cytostatika lze odvodit z rovnice pro výpočet konečného objemu.

$$V \text{ [ml]} = \text{nominální objem infúze [ml]} - \text{odtahované množství [ml]} + \text{objem cytostatika [ml]}$$

6.1.6. Výpočet koncentrace cytostatika v připraveném LP

Znalost konečné koncentrace cytostatika je důležitá jak z hlediska stability LP, tak z pohledu vhodnosti pro zamýšlený způsob podání. Koncentrace se vyjadřuje zpravidla v mg/ml a vypočte se podílem množství cytostatika a konečného objemu (infúze) v daném kontejneru.

$$\text{konc. [mg/ml]} = \frac{\text{konečný obsah cytostatika v infúzi [mg]}}{\text{konečný objem infúze [ml]}}$$

Pokud je to možné, lze doporučit nastavení softwarové popř. jiné kontroly koncentrace pro omezení možnosti nedodržení doporučeného koncentračního rozmezí ve finálním připraveném LP.

6.1.7. Tolerance přesnosti odměřené dávky

Způsob výpočtu dávky toho kterého cytostatika vede k číslu, které při přepočtu na objem (podle odstavce 1.3.) může dávat hodnotu v podobě mililitrů na několik desetinných míst. Protože takto vypočtený objem je v reálném provozu často neodměřitelný, je vhodné stanovit určitou míru tolerance, která umožní během odměřování dávky racionální a efektivní použití vhodných pomůcek i samotných roztoků cytostatik.

Český lékopis uvádí v příslušných statích parametry pro hodnocení jednodávkových lékových forem, kam lze individuálně připravené LP s obsahem cytostatik zařadit. Tyto statě považují za vyhovující přípravek s odchylkou maximálně 15% od deklarovaného obsahu. Vzhledem k charakteru LP s obsahem cytostatik je možné doporučit, aby tato tolerance nepřesáhla 5%, což zároveň umožní i smysluplné zaokrouhlení odebíraného objemu cytostatika.

V odůvodněných případech (velmi malé děti, intrathekální podání) lze doporučit mít vypracován takový pracovní postup, který umožní i přípravu přesnějším odměřením objemu.

6.2. Stability cytostatik

Otázku stability cytostatik lze posuzovat z několika hledisek: stabilita po prvním otevření originální lékovky, stabilita po naředění v originální lékovce (před odebráním dávky) a stabilita

po naředění do finálního obalu. Dále lze uvažovat o stabilitě fyzikálně-chemické a mikrobiální (dále nespecifikováno - viz odstavec "Limity").

Základním a právně závazným dokumentem ohledně stability je vždy SPC daného přípravku, resp. protokol klinického hodnocení. Praktické využití cytostatik, např. i vzhledem k postojům plátců zdravotní péče, však často vyžaduje vyhledání ověřených dat, která rozšiřují prostor pro využití individuálně připravovaných LP s obsahem cytostatik a zbytků nad rámec uvedený v SPC jednotlivých přípravků.

6.2.1. Faktory ovlivňující fyzikálně-chemickou stabilitu cytostatik

Stabilita cytostatik je stejně jako u jiných LP ovlivněna celou řadou faktorů, které jsou více či méně ovlivnitelné i během samotné přípravy.

Teplota je základním parametrem a každé SPC uvádí pro daný časový interval i teplotu, při níž se dané podmínky testovaly. Může být jiná doporučená teplota pro uchovávání zbytků cytostatik a jiná pro uchovávání připravených LP.

Koncentrace cytostatika promlouvá u některých cytostatik do stability velmi výrazně (např. u etoposidu). Pro cytostatikum může být stanoveno koncentrační rozmezí, ve kterém je přípravek stabilní po uvedenou dobu, nebo mohou být stanoveny jednotlivé konečné koncentrace ve finálním roztoku, pro něž byla stabilita ověřena.

Nosný roztok hraje roli typicky např. u platinových derivátů nebo lipozomálních LP. Kompatibilita s jednotlivými nosnými roztoky resp. rozdílná stabilita v jednotlivých nosných roztocích je uvedena v SPC nebo v literatuře.

Vystavení světlu je faktor ovlivňující stabilitu mnoha cytostatik. V případě zvýšené citlivosti na světlo je v SPC uvedena stabilita s nebo bez fotoprotekce, popř. nutnost ochrany před světlem. V originálním balení je produkt zpravidla chráněn papírovou skládačkou nebo tmavou lékovkou, ochranu připraveného LP může zajistit alobal nebo sáček pro světlo nepropustný.

U některých cytostatik hraje roli ve stabilitě obalový materiál, doporučené popř. nepřípustné obaly jsou uvedeny v SPC nebo dohledatelné v literatuře. Obdobná omezení se mohou týkat použití infúzních setů.

6.2.2. Zdroje poskytující údaje o stabilitě cytostatik

Při zpracování technologických předpisů pro přípravu jednotlivých cytostatik do různých aplikačních forem je nutno definovat, s jakou dobou použitelnosti cytostatik bude pracoviště operovat. Tato data mohou být přizpůsobena provoznímu řádu pracoviště, obvyklým typům příprav, frekvenci příprav apod.

SPC je právně závazným dokumentem a proto by údaje v něm uvedené měly být upřednostněny vždy, kdy je to možné.

Mezinárodní databáze mohou poskytovat podklady pro rozšíření doby použitelnosti na základě publikovaných studií. Na tyto studie by měl být v databázi vždy uveden odkaz.

Stabilitní studie publikované vhodnou formou (např. v recenzovaném impaktovaném časopisu) mohou být vyhledány i rešerší.

Stabilitní data poskytnutá výrobcem popř. vlastní stabilitní studie by měly být v takové kvalitě a formě, aby bylo možno jejich předložením uspokojit oprávněnou autoritu.

Ve všech případech mimo SPC je vhodné uchovávat v lékárně v rámci dokumentace ty studie, s jejichž pomocí byly technologické předpisy zpracovány nebo aktualizovány, a na něž je v těchto předpisech odkazováno.

6.3. Kontrolní činnosti při přípravě cytostatik

V procesu přípravy cytostatik se v logické řadě vyskytují klíčové operace, které mohou zásadním způsobem ovlivnit kvalitu konečného produktu. Na jednotlivých krocích a jejich kontrole se podílí vyškolený personál farmaceutů a farmaceutických asistentů.

Vzhledem k možným budoucím legislativním požadavkům lze doporučit, aby se pracoviště pokusila implementovat do celého systému softwarově řešenou kontrolu přípravy, a v rozšířené verzi i kontrolu aplikace pacientovi pomocí čárových nebo RFID kódů.

6.3.1. Kontrola přijatého požadavku na přípravu cytostatik

Kontrolu požadavku provádí vždy farmaceut. Objednávka léčivého přípravku je učiněna formou žádanky v papírové nebo elektronické podobě. Žádanka má kromě běžných legislativních požadavků obsahovat:

- a) identifikační údaje o pacientovi a jeho klinickém stavu:
 - jméno a příjmení,
 - rodné číslo nebo datum narození.
- b) relevantní údaje pro výpočet dávky (např. hmotnost, tělesný povrch, clearance kreatininu)
- c) přesný rozpis požadované chemoterapie:
 - oficiální název nebo obecně uznávaná zkratka použitého protokolu včetně čísla dne v rámci protokolu,
 - uvedení generického názvu cytostatika,
 - požadovaná dávka cytostatika s uvedením měrné jednotky,
 - nosný roztok, je-li požadován,
 - konkrétní konečný objem nosného roztoku, je-li požadován.
- d) upřesňující poznámky:
 - uvedení případné úpravy dávky/dávek včetně procentuálního vyčíslení,
 - další údaje o aplikaci.

Před potvrzením požadavku je pracovník rovněž povinen zhodnotit požadavek po stránce farmaceutické, tedy z hlediska vhodnosti nosného roztoku, konečné koncentrace popř. dostatečně dlouhé stability v rámci zamýšlené doby použití léčiva.

Kontroly požadavků mohou zahrnovat i další klinické parametry a ordinace, pokud je místními SOPy farmaceut jejich kontrolou pověřen (krevní obraz, premedikace apod.). SOP rovněž definuje, jakým způsobem se vede o provedení kontroly požadavku záznam.

6.3.2. Příprava materiálu před zpracováním

Výsledkem schválení požadavku na přípravu chemoterapie by měl být standardizovaný pracovní protokol, který obsahuje jednoznačné pokyny k přípravě daného léčiva a umožňuje identifikaci s konkrétním požadavkem (např. pomocí čárového kódu). Je nezbytné, aby každá jednotlivá příprava byla prováděna podle právě jednoho odpovídajícího pracovního protokolu. V případě robotického zpracování požadavku může být protokol zanesen elektronicky v softwaru přístroje. Vlastní přípravu materiálu může provádět farmaceut nebo farmaceutický asistent, který rovněž provede výpočet a rozpis odebíraných objemů, pokud není celá dávka odměřena v jediném kroku.

Kontrolu tohoto materiálu provádí vždy jiná, náležitě proškolená osoba (farmaceut nebo farmaceutický asistent). Jejím obsahem by měla být:

- kontrola správného výběru léčiva pro přípravu, kontrola počtu a obsahu lékových s ohledem na zamýšlený postup přípravy,
- kontrola objemu v načatých lékovkách,
- kontrola konečného obalu a výpočtu konečného objemu; pokud je možno, lze obal dopředu označit identifikačním štítkem přípravy,
- kontrola výpočtu odebíraného objemu nebo objemů (v součtu musí poskytnout správný konečný objem léčiva, jenž byl vypočten postupem uvedeným v prvním odstavci bodu 1.3.),
- kontrola vhodných pracovních pomůcek,
- kontrola infuzního setu.

Kontrola může být provedena i za pomoci softwarového vybavení pro podrobnou identifikaci materiálu. Záznam o provedení kontroly se učiní např. pomocí podpisu kontrolující osoby na pracovním protokolu popř. elektronickou identifikací připravujícího pracovníka v systému.

V případě robotické přípravy je možno identifikaci materiálu provádět pomocí čárových nebo 2D kódů, vyhodnocením rozměrů lékových nebo identifikací se snímkem dané lékovky v databázi přístroje.

6.3.3. Kontrola během přípravy

Během vlastní přípravy v izolátoru provádí pracovník (farmaceut nebo farmaceutický asistent) průběžnou kontrolu použitých (načatých, vyprázdněných) lékových tak, aby nedošlo k záměně. Před odebráním dávky u roztoků připravených naředěním koncentrátu nebo práškové formy je nezbytné se přesvědčit o kompletní homogenizaci obsahu lékovky.

Dalším kontrolním bodem je vizuální kontrola odebraného objemu ve stříkačce a zbytkového objemu v lékovce, a to se zohledněním faktorů uvedených v bodech 1.3. a 1.4. (přeplnění, objemová expanze/kontrakce). Příprava by měla být prováděna postupem, který bude co nejméně náchylný k chybám a zároveň bezpečný a ekonomický. Pracoviště vybavená vhodným

softwarem mohou využívat průběžné gravimetrické kontroly podle předem vypracovaných a validovaných postupů.

Pokud jsou připravené infuze opatřovány infuzním setem, měl by existovat v rámci pracoviště systém, jak zamezit osazení infuze nesprávným setem nebo setem naplněným nesprávným roztokem.

6.3.4. Kontrola konečného produktu

Finální kontrolu provádí farmaceut; v odůvodněných případech (předchozí kontrola výpočtu softwarová nebo provedená farmaceutem, štítek nalepený a zkontrolovaný v předchozích fázích přípravy) může finální kontrolu provádět i farmaceutický asistent.

Kontrola zahrnuje hodnocení vzhledu produktu, který by měl splňovat požadavky dané lékopisem a příslušným SOP nebo technologickým předpisem. Měla by být provedena kontrola výpočtu zbytku, skladby komponent a jejich správného použití (odpovídající počet vyprázdněných lékovek, odpovídající velikost zbytku objemu cytostatika shodná s číselným údajem uvedeným na protokolu). V případě vhodného softwarového nebo přístrojového vybavení lze doporučit využití konečné gravimetrické kontroly přípravku.

Po provedení závěrečné kontroly pracovník označí přípravek finálním štítkem uvádějícím údaje požadované vyhláškou 84/2008 Sb. Pokud to povaha přípravku vyžaduje, opatří se tento vhodným fotoprotektivním obalem tak, aby bylo možno nadále provést jednoznačnou identifikaci přípravku. Přípravek by měl být dále zabalen takovým způsobem, aby při narušení primárního obalu bylo minimalizováno riziko kontaminace okolního prostředí.

6.3.5. Kontrola převzetí přípravku

Léčivé přípravky s obsahem cytotoxických látek se přepravují ve vhodných, k tomu účelu vyhrazených uzavíratelných boxech. Pracovník určený k transportu přípravku na požadující oddělení (sanitář) předává připravená léčiva a příslušné dokumenty pověřenému pracovníkovi na daném oddělení. Tento je dle vyhlášky 84/2008 Sb. povinen potvrdit vhodným způsobem převzetí přípravku a zajistit jeho použití popř. uložení v souladu s příslušnými předpisy a zamýšleným účelem.

Žádanka s potvrzením o převzetí spárovaná s příslušnými pracovními protokoly se stává dokumentem uchovávaným v lékárně v souladu s ustanoveními vyhlášky 84/2008 Sb.

7. Použité zkratky

- AUC - plocha pod křivkou
- BSA - tělesný povrch
- D - dávka
- IU - mezinárodní jednotka
- LP - léčivý přípravek
- SOP - standardní operační postup
- SPC - souhrn údajů o přípravku

8. Informační zdroje a literatura

- 1) Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů
- 2) Vyhláška č. 84/2008 Sb., o správné lékárenské praxi, bližších podmínkách zacházení s léčivy v lékárnách, zdravotnických zařízeních a u dalších provozovatelů a zařízení vydávajících léčivé přípravky
- 3) Český lékopis 2009, Grada Publishing, Praha 2009
- 4) Mosteller RD: Simplified Calculation of Body Surface Area. N Engl J Med 1987 Oct 22;317(17):1098
- 5) DuBois D, DuBois EF: A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. Arch Int Med 1916; 17: 863–71
- 6) International Society of Oncology Pharmacy Practitioners Standards Committee: ISOPP standards of practice. Safe handling of cytotoxics. J Oncol Pharm Pract. 2007;13 Suppl: 1-81
- 7) QuapoS 4: Quality Standard for the Oncology Pharmacy Service, ESOP onkopress, Oldenburg 2009
- 8) http://www.esop.li/downloads/library/quapos4_english.pdf, 2009

Datum předpokládané aktualizace: 10/2018