

Dodatak 2

Tehničke smjernice FIP-a i SZO-a: Točke za razmatranje za zdravstvene stručnjake pri izdavanju pedijatrijskih pripravaka* koji nisu dostupni kao odobreni proizvodi

*pedijatrijski su pacijenti od 0 do 18 godina života

1.	Uvod i područje primjene	89
1.1.	Pozadina	89
1.2.	Svrha	90
1.3.	Ciljna publika i odrednice zdravstvene skrbi	90
2.	Pojmovnik	90
3.	Alternative izradi prema receptu**	92
3.1.	Nabava komercijalno dostupnog lijeka ako je dostupan	92
3.2.	Zaokruživanje doze	93
3.3.	Terapijske alternative	93
3.4.	Prilagodba farmaceutskih oblika	93
3.4.1.	Lomljenje tableta	94
3.4.2.	Suspendiranje tablete/kapsule za oralnu primjenu	94
3.4.3.	Drobljenje tableta / otvaranje kapsula i miješanje praška s hranom ili pićem	95
3.4.4.	Primjena oblika namijenjenih za injekciju oralnim putem	96
3.4.5.	Razdjeljivanje čepića (supozitorija)	96
3.4.6.	Rektalna primjena	97
3.4.7.	Opći savjeti kada se mijenja put primjene	97
4.	Izrada prema receptu**	97
4.1.	Aspekti dobrih proizvođačkih praksi	97
4.2.	Neki mogući problemi	98
4.2.1.	Oralni tekući oblici	99
4.2.2.	Mikrobiološka kontaminacija	100
4.3.	Osnovne činjenice koje treba uzeti u obzir	100
5.	Informacije, dostupnost i pristup	106
5.1.	Dobre prakse i smjernice	106
5.2.	Formulariji i kompendiji	106
5.3.	Izvor i nabava	106
5.4.	Mreže i službe za informacije	107
	Poveznice	107
Prilog 1.	Primjeri terapijskih alternativa magistralnim pripravcima	109

1. Uvod i područje primjene

1.1. Pozadina

Pedijatrijski bolesnici trebaju imati pristup odobrenim pripravcima lijekova primjerenih njihovoj dobi koji se mogu primijeniti sigurno i učinkovito. Ništa u ovome dokumentu ne smije odstupati od tog cilja. Međutim, poznato je da takvi pripravci nisu uvijek dostupni, a u takvim je slučajevima nužno potražiti sigurnu i učinkovitu alternativnu opciju.

U kontekstu pedijatrijske ljekarničke prakse te u svrhu ovog dokumenta, izrada prema receptu je tehnika koju primjenjuju ljekarnici kako bi pripremili lijekove od farmaceutski djelatnih tvari ili od odobrenih lijekova kada ne postoji komercijalno dostupan, odobren, primjeren za dob ili odgovarajući farmaceutski oblik. Osim ako to izričito ne piše u ovom dokumentu, pretpostavlja se da se izrađeni lijek izdaje odmah nakon pripreme i ne čuva se na zalihi. Priprema lijeka prema receptu ne odnosi se na rekonstituciju odobrenih lijekova prije njihova izdavanja. Razjašnjenje terminologije vezane za pripremu lijekova za djecu predložili su Ernest i sur. 2012. godine (1).

Zdravstveni radnici u praksi trebaju potpuno razumjeti rizike i koristi od izrade prema recepturi i alternativnih opcija. Zdravstveni radnici koji nemaju odgovarajuće znanje trebaju zatražiti savjet.

U usporedbi s uporabom odobrenih lijekova, postoje znatni rizici povezani s pripremom lijeka prema receptu; rijetko je moguće zajamčiti i kakvoću, sigurnost i djelotvornost, a prijavljene su i mnoge pogreške u pripremi takvih lijekova. U nekim situacijama priprema lijeka prema receptu za dijete može biti jedina opcija koju mogu podržavati dokazi kakvoće te povremeno dokazi biorasploživosti iz industrije ili od drugih strana, poput sveučilišta. Treba razmotriti moguće alternative pripremi lijeka prema receptu, primjerice, uporabu komercijalno dostupnih zamjenskih terapija ili prilagodbu odobrenih farmaceutskih oblika.

Ovom je dokumentu s točkama za razmatranje kao podrška priložen pregled literature o dostupnim dokazima (2). Dodatak izvješću sadržava ažurirane sažetke i radove objavljene od 2010. do 2015. godine.

Ažurnost ovog dokumenta je vremenski ograničena jer se bavi trenutačnim potrebama za savjetima pri traženju alternativa odobrenom farmaceutskom obliku primjerenom pacijentovoj dobi. Gdje je god moguće, ove se smjernice temelje na informacijama iz odgovarajućih dokaza. Međutim, u većini slučajeva baza je dokaza slaba ili ne postoji. Kao posljedica toga, smjernice pretežno imaju uporište u najboljim praksama na temelju pouzdanih znanstvenih i terapijskih načela te konsenzusa stručnjaka. Iako smjernice imaju oblik dokumenta namijenjenog za praktični rad, važno je pozvati zainteresirane zdravstvene radnike na komentiranje i davanje podataka tako da se smjernice mogu dalje razvijati s obzirom na povratne informacije. Ovaj se



dokument bavi uglavnom pedijatrijskim lijekovima za oralnu primjenu, ali su također dobrodošli i komentari i prijedlozi koji se tiču drugih putova primjene.

1.2 Svrha

Svrha dokumenta je:

- pružiti savjete temeljene na dokazima ili najboljoj praksi o alternativnim opcijama uz pripremu lijekova prema receptu za pedijatrijske bolesnike
- opisati glavne moguće probleme u pripremi lijekova prema receptu i educirati zdravstvene radnike o načinima na koje ih mogu izbjeći
- pružiti kratke savjete o pripremi lijekova prema receptu
- smanjiti rizik od davanja pedijatrijskih pripravaka bez znanja utemeljenog na informacijama.

Dokument neće ponavljati već postojeće smjernice i standarde (npr. standarde dobre proizvođačke prakse za objekte i dokumentaciju). U primjerenim se slučajevima upućuje na odgovarajuće izvore i publikacije.

1.3 Ciljna skupina i odrednice zdravstvene skrbi

Dokument je namijenjen širokoj skupini zainteresiranih strana u zdravstvenoj skrbi, uključujući:

- sve zdravstvene radnike uključene u zdravstvenu skrb pedijatrijske populacije, ali uglavnom ljekarnike, liječnike, pedijatre i medicinske sestre
- nacionalna regulatorna tijela za lijekove i stručna tijela, npr. nacionalne pedijatrijske organizacije i nacionalne ljekarničke udruge
- opće bolnice i zdravstvene ustanove
- specijalizirane pedijatrijske bolnice i ambulante primarne zdravstvene zaštite
- farmaceutsku industriju s obzirom na njezinu ulogu u pružanju informacija.

Farmaceutski proizvođači često mogu pružiti korisne informacije o potvrđenim pripravcima koji se izrađuju u ljekarni i druge informacije u vezi s prilagodbom i posebnim svojstvima formulacija.

2. Pojmovnik

Dolje navedene definicije odnose se na izraze koji se koriste u ovim smjernicama. Oni mogu imati drukčija značenja u drugim kontekstima.



Djelatna tvar. Djelatna tvar jest tvar ili smjesa tvari namijenjena za proizvodnju lijeka koja postaje djelatni sastojak lijeka s farmakološkim, imunološkim ili metaboličkim djelovanjem u svrhu obnavljanja, ispravljanja ili prilagodbe fizioloških funkcija ili postavljanja medicinske dijagnoze.

Odobreni farmaceutski oblik. Farmaceutski oblik koji je odobrilo nadležno tijelo za stavljanje u promet lijekova za liječenje određenih indikacija.

Krajnji rok uporabe. Datum nakon kojega se izrađeni pripravak ne smije čuvati, prevoziti ili koristiti ; datum se određuje od datuma ili vremena kada je pripravak izrađen. Kod gotovih lijekova poznat je kao *rok valjanosti*.

Izrada prema receptu. Izrada lijeka koji ne podliježe odobravanju, a obavlja se pod nadzorom ljekarnika i u skladu s nacionalnim zakonodavstvom da bi se zadovoljile specifične potrebe bolesnika kada nije raspoloživ prikladan odobreni farmaceutski oblik. To može uključivati izradu od odobrenoga farmaceutskog oblika ili od djelatne tvari, a obično obuhvaća dodavanje pomoćnih tvari da bi se dobio prihvatljiv pripravak.

Ljekarna koja izdaje lijek. Ljekarna koja prima recept za bolesnika i bolesniku daje izrađeni pripravak. Za lijekove izrađene prema receptu, ljekarna koja izdaje lijek nije nužno i ljekarna koja izrađuje lijek.

Zaokruživanje doze. Izmjena doze koja je precizno izračunana temeljem tjelesne težine ili površine tijela kako bi odgovarala količini farmaceutskog oblika koju je lako izmjeriti i primijeniti. Prije zaokruživanja doze treba u obzir uzeti terapijski indeks.

Pomoćna tvar. Tvar ili spoj koji nije djelatna tvar ni pakovni materijal, a namijenjena je ili određena za korištenje u izradi pripravka..

Rok valjanosti. Završetak razdoblja roka valjanosti, u nekodiranom obliku, nakon kojega se lijek više ne bi trebao koristiti. Izražava se također kao: najbolje upotrijebiti do...

Dobra proizvođačka praksa. Sustav prakse i procesa koji osigurava kakvoću i sigurnost farmaceutskih oblika, a naveden je, primjerice, u smjericama koje daje SZO.

Informacije na oznaci. Informacije za korisnika koje su dane na spremniku ili oznaci na pakiranju ili u uputama o lijeku.

Prilagodba farmaceutskih oblika. Odobreni farmaceutski oblici mogu se prilagoditi, često i u vrijeme primjene, kako bi se dobila primjerena doza (npr. lomljenjem tableta) ili olakšala primjena (npr. drobljenjem tablete i dodavanjem u hranu).

Farmaceutski oblik. Fizički oblik u kojemu se lijek prezentira; u nazivu farmaceutskog oblika kombinira se fizički oblik i namijenjeni put primjene, npr. tableta (za gutanje), oralna suspenzija (tekuća suspenzija krutih čestica namijenjena za uzimanje kroz usta i gutanje).

Put primjene. Put kojim se lijek daje bolesniku, npr. oralna primjena (primjena kroz usta), rektalna primjena (primjena u rektum), parenteralna primjena (primjena putem krvi, u mišić ili pod kožu).

Sažetak opisa svojstava lijeka (u daljem tekstu od engleskog jezika *Summary of product characteristics - SPC*). SPC koji je odobrilo nadležno tijelo. Alternativno, informacije o lijeku navode se na spremniku ili oznaci na pakiranju..

Potvrđivanje. Postupak davanja bilo koje vrste odgovarajućih dokaza, npr. novih (bio)analitičkih podataka, iz literature ili upućivanjem na postojeće prakse kako bi se potvrdilo da predložena modifikacija neće promijeniti farmaceutska svojstva izvornoga pripravka na način koji će negativno utjecati na sigurnost i/ili djelotvornost lijeka.

3. Alternative izradi prema receptu

Prije nego se odlučite za izradu prema receptu, razmotrite moguće alternative koje najbolje mogu osigurati kliničku učinkovitost i sigurnost.

Glavne alternative izradi prema receptu opisane su dolje.

3.1. **Nabava komercijalno dostupnog lijeka¹ ako je dostupan**

Ako je dostupan, uvijek treba osigurati gotovi farmaceutski oblik koji je u prometu, odobren je i primjeren dobi. Ako je primjereno i u skladu s nacionalnim propisima, to može uključivati:

- uporabu mimo uputa (eng. *off-label use*) lijeka odobrenog u državi u kojoj će se lijek izdavati
 - uporabu (mimo uputa) uvezenoga proizvoda odobrenog u državi podrijetla
 - uporabu gotovoga proizvoda izrađenog u odobrenim ustanovama u državi u kojoj će se lijek izdavati.

¹To uključuje proizvode izrađene prema standardima dobre proizvođačke prakse, primjerice, u akreditiranoj bolničkoj jedinici za proizvodnju.



Logistika nabavljanja, troškovi i pristup očiti su faktori koji mogu predstavljati prepreke, ali zdravstveni se radnici, po mogućnosti, trebaju povezati s dobavljačima, uvoznicima i regulatornim tijelima kako bi dobili pristup proizvodima.

Uvoz proizvoda može biti skup te treba angažirati ugledne dobavljače kako bi se izbjegli podmetnuti / lažno deklarirani / falsificirani / krivotvoreni (engl. *spurious/falsely-labelled/falsified/counterfeit*, SFFC) lijekovi. Trebaju, primjerice, postojati sustavi osiguranja kakvoće kako bi se osigurala raspoloživost sustava za opoziv i pružanje informacija na lokalnom jeziku.

Uporaba izrađenih pedijatrijskih pripravaka ne smije se opravdavati na temelju toga što su jeftiniji od proizvoda u prometu. Treba istražiti druge opcije, uključujući lokalnu proizvodnju u skladu sa smjericama dobre proizvođačke prakse.

3.2. **Zakruživanje doze**

Ako propisana doza ne odgovara farmaceutskom obliku koji je komercijalno dostupan, razmotrite mogućnost prikladne izmjene doze uz zadržanu sigurnost i djelotvornost.

Prije donošenja odluke treba u obzir uzeti terapijski indeks lijeka i karakteristike bolesnika.

Neke se doze lijekova računaju precizno na temelju tjelesne težine, a ipak je terapijski indeks takav da se jedna doza može rabiti za širok raspon dobi i težine. Provjerite *WHO Model formulary for children*.²

3.3. **Terapijske alternative**

Ako se lijek propiše u obliku koji nije dostupan, npr. u obliku primjerenom dobi, razmotrite mogućnost uporabe komercijalno dostupnog lijeka sličnoga terapijskog djelovanja koji je dostupan u prikladnijem obliku. Primjeri su dani u Prilogu 1.

3.4. **Prilagodba farmaceutskih oblika**

U situacijama u kojima je propisana doza drukčija od one koja je u prometu ili je otežana primjena lijeka, treba razmotriti mogućnosti prilagodbe farmaceutskih oblika koji su dolje opisani. U tu svrhu treba pogledati formularije ili proizvođačeve informacije ako su raspoloživi te označivanje ili sažetak opisa svojstava lijeka (SPC).

Izvješće sa smjericama temeljenima na dokazima za prilagodbu lijekova kako bi se dobila doza potrebna za djecu objavila je istraživačka

²Dostupno na: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js17151e/>.

skupina MODRIC (engl. *Manipulation of Drugs Required in Children*) 2013. godine (3).

Zdravstveni radnik treba imati na umu da prilagodba, poput lomljenja tablete / isipanja sadržaja kapsule ili drobljenja tablete i miješanja s hranom ili napitcima može povećati mogućnost netočnog doziranja te može utjecati na djelotvornost, stabilnost i bioraspoloživost farmaceutskog oblika, a posebice kad se miješa s hranom ili napitkom. Pomoćne tvari koje su sigurne za odrasle ne moraju nužno biti sigurne i za djecu.

Kada se lijekovi miješaju s hranom ili napitcima, uključujući majčino mlijeko za vrlo malu djecu, smjesa neugodna okusa može u djeteta izazvati averziju. Osim toga, u obzir treba uzeti i kompatibilnost proizvoda s hranom, napitcima ili majčinim mlijekom. Kad dijete pokazuje znakove odbijanja ili averzije, treba razmotriti druge opcije.

3.4.1. Lomljenje tableta

Ne smiju se sve tablete lomiti. Općenito, tablete s kontroliranim otpuštanjem ili želučano-otpornom ovojnicom ne smiju se lomiti, ali moguće je lomiti tablete s matricom za kontrolirano otpuštanje. U tu svrhu treba pogledati formularije ili proizvođačeve upute, ako su dostupni, te oznaku na proizvodu ili sažetak opisa svojstava lijeka (SPC).

Neke je tablete dopušteno lomiti tako da se prelome ako imaju razdjelni urez ili uporabom rezača za tablete dizajniranog za tu svrhu. Ako dijete može sigurno uzimati krute farmaceutske oblike, može se dati dio tablete, a u suprotnome se može rastopiti ili pomiješati s hranom ili napitkom na način opisan u dijelu 3.4.3.

Tablete bez razdjelnog ureza općenito se ne mogu razdijeliti na jednolike dijelove koji ispunjavaju bitne uvjete ujednačenosti. Međutim, informacije o mogućem lomljenju takvih tableta mogu se dati u SPC-u ili na oznaci. Pregled lomljenja tableta daju Freeman i sur. (2012) (4).

Za svaki pojedinačni slučaj treba razmotriti bi li lomljenje tableta moglo uzrokovati toksičnost ili smanjeni učinak kao rezultat netočna doziranja ili učinka na profil oslobađanja. To je osobito važno u situacijama kad je djelatna tvar jakoga djelovanja ili ima uzak terapijski indeks ako postoji manjak prikladnih informacija ili ako se ne može osigurati točna doza.

Treba razmotriti lomljenje tableta u ljekarni s pomoću prikladnoga komercijalnog rezača tableta. Ako je moguće, treba nabaviti tablete s razdjelnim urezima i jednolikom raspodjelom djelatne tvari te potražiti informacije o stabilnosti dijelova. Ako njegovatelji lome tabletu na dijelove, treba im dati prikladan rezač tableta i odgovarajuće upute o načinu pripreme i čuvanju dijelova tablete.

3.4.2. Suspenzija tableta / kapsula za oralnu primjenu

Tablete s neposrednim oslobađanjem ili sadržaj kapsula moguće je dispergirati u vodi ili drugoj tekućini. Ako se dispergira, tableta

ili njezin dio može se dispergirati u malom volumenu prikladnom za dotično dijete te dati cijela doza kada se formira suspenzija ili se, po potrebi, može pomiješati s vehikulom kojemu je dodan okus. Da bi se osigurala primjena cijele doze, potrebno je isprati mjerni uređaj i primijeniti tako nastalu otopinu ili suspenziju. Treba razmotriti utjecaj suspendiranja i rizik od interakcija s vehikulom na bioraspoloživost.

Tablete s neposrednim oslobađanjem ne dispergiraju odmah, ali neke nakon kratkog razdoblja formiraju suspenziju. Tablete za otopinu i tablete za suspenziju raspadaju se i otapaju ili dispergiraju u kratkom vremenskom roku u vodi na sobnoj temperaturi.

Ako se tableta dispergira u poznatom volumenu vode te formira stabilnu suspenziju, može se štrcaljkom prikladno izmjeriti dio doze. Budući da ekstrakcija topljive djelatne tvari iz tablete može biti nepotpuna, suspenziju treba protresti ili promiješati prije mjerenja doze, a ne smije se filtrirati, osim ako nije utvrđeno da se djelatna tvar potpuno otopila. Nije moguće osigurati ujednačenost doza pripremljene suspenzije te treba u obzir uzeti rizik od predoziranja ili poddoziranja. To može ovisiti o volumenu pripravljene suspenzije koji je potrebno ekstrahirati za primjenu. Svaka takva tableta (tableta za suspenziju ili tableta s neposrednim oslobađanjem) pripravljena kao suspenzija ili otopina treba se nakon pripreme odmah primijeniti, a ostatak treba prikladno odložiti.

Ako je suspenzija namijenjena za sondu za hranjenje, treba u obzir uzeti parametre poput veličine čestica, viskoznosti, volumena doziranja i kompatibilnosti oralnoga pripravka s materijalom sonde. Suspenzije mogu biti previše viskozne ili mogu sadržavati velike čestice, što može značiti da nije izvediva primjena preko sonde za hranjenje. Adsorpcija djelatne tvari u materijal sonde rezultira netočnim doziranjem, a taj se problem najviše odnosi na lipofilne i aktivne djelatne tvari u niskim dozama.

SZO promiče uporabu fleksibilnih krutih oralnih farmaceutskih oblika, poput tableta za oralnu suspenziju (5). Treba se, kad god je to moguće, koristiti posebno napravljenim tabletama za oralnu suspenziju za pedijatrijsko doziranje, ali još uvijek je potrebno osigurati da njegovatelji razumiju kako se one primjenjuju.

3.4.3. **Drobljenje tableta / otvaranje kapsula i miješanje praška s hranom ili pićem**

Napravljen je pregled prakse drobljenja tableta ili otvaranja kapsula i dodavanja praška u ukusan napitak ili posipanje po krutoj hrani (6). Iako je takva praksa česta, moguće je da ima tek malo dokaza koji podupiru njezinu djelotvornost i sigurnost jer mogu biti izmijenjene stabilnost i bioraspoloživost lijeka. Uz iznimku višejedinčnih pripravaka, koji se mogu otvarati i primjenjivati bez utjecaja na djelotvornost i sigurnost, tablete i kapsule s prilagođenim oslobađanjem ne mogu se drobiti niti otvarati bez utjecaja na bioraspoloživost i/ili stabilnost pa se stoga to ne smije raditi. Netopljive pomoćne tvari u tableti

nalaze se u suspenziji te mogu utjecati na izgled proizvoda, dok topljive pomoćne tvari mogu izmijeniti stabilnost, primjerice, promjenom pH-vrijednosti pripravka.

U slučaju potentnih* djelatnih tvari, uzmite u obzir rizike povezane s rukovanjem praškastim materijalom za roditelje ili njegovatelje.

Općenito govoreći, odluka o drobljenju tableta treba se temeljiti na ispitivanjima bioraspoloživosti i prihvatljivosti takvog postupka. Kad god je to moguće, trebalo bi od proizvođača tražiti informacije (npr. na oznaci ili u sažetku opisa svojstava lijeka –u SPC-u i na mrežnoj stranici) i u formularijima. Taj je postupak prihvatljiv samo ako hrana i piće nemaju utjecaja na bioraspoloživost, a proizvod se mora odmah upotrijebiti da bi se problemi sa stabilnošću smanjili na najmanju moguću mjeru.

Teško je osigurati uzimanje cjelokupne doze, a praksa da medicinske sestre i njegovatelji rukuju praškastim lijekovima može sama po sebi donijeti i zdravstvene probleme. Disperzija tablete mogla bi biti jednostavnija, pouzdanija, a možda i sigurnija metoda.

Kapsule punjene tekućinom općenito se ne smiju otvarati jer je teško izvaditi i izmjeriti ukupni sadržaj.

*nap. prev.: kao što su hormoni, imunosupresivi, citostatici

3.4.4. **Davanje oblika namijenjenih za injekciju oralnim putem**

Kod nekih je injekcija moguća oralna primjena. Ako je oblik djelatne tvari namijenjen za injekciju isti kao i za oralni oblik (npr. labetalolklorid, ondansetronklorid), može se pretpostaviti da će se djelatna tvar iz formulacije namijenjene za injekciju apsorbirati enteralno. Međutim, budući da je djelatna tvar u otopini, moguće su brža apsorpcija i više vršne razine od onih koje bi rezultirale iz oblika koji se sporije apsorbiraju iz krutih oralnih farmaceutskih oblika. Pri procjeni prikladnosti neke injekcije za oralnu uporabu treba potražiti savjet specijalista, npr. konzultirati se s regionalnim centrom za informacije o lijekovima jer postoje važni čimbenici koje treba uzeti u obzir, npr. metabolizam prvoga prolaska kroz jetru, oralna bioraspoloživost, kiselost želuca (npr. učinak na stabilnost), učinci na pH-vrijednost (npr. zbog taloženja topljivih soli slabih kiselina) i okus.

Injekcije mogu sadržavati pomoćne tvari koje mogu izazvati nuspojave u nekih bolesnika, npr. propilenglikol i etanol. pH-vrijednost nekih injekcija može biti visoka ili niska te ih se stoga ne smije davati oralnim putem, a druga je mogućnost da ih se razrijedi prije primjene kako bi se izbjeglo nadraživanje. Oblik namijenjen za injekciju može imati nepoznat i neprihvatljiv okus. Stoga treba potražiti savjet proizvođača i stručnjaka koji će pomoći odlučiti može li se oblik namijenjen za injekciju primjenjivati oralno.

3.4.5. **Razdjeljivanje supozitorija (čepića)**

Malo je dostupnih informacija o točnosti kojom se mogu razdjeljivati čepići. Razdjeljivanje je obično povezano s velikim problemima glede točnog doziranja i stoga se ovakav način ne preporučuje. Većina komercijalno dostupnih čepića oblikovana je kao suspenzija, što znači da je moguće taloženje

krutih čestica djelatne tvari tijekom skrućivanja čepića; stoga, ako je čepiće potrebno razdijeliti, to treba raditi po uzdužnoj osi.

Kada se odlučuje je li razdjeljivanje čepića sigurno, treba uzeti u obzir terapijski indeks i posljedice predoziranja i poddoziranja. Ako je moguće, to treba obavljati u ljekarni.

3.4.6. **Rektalna primjena**

Moguće su prilike kada se oralni i injekcijski farmaceutski oblici mogu primijeniti rektalno (7).

3.4.7. **Opći savjeti kada se mijenja način primjene**

Kad god se razmatra promjena puta primjene odobrenog lijeka, potrebno je potražiti savjet u formularijima i literaturi, ali i od specijalista. Općenito, izmjena puta primjene rezultira drukčijim farmakokinetičkim profilom i donosi veći rizik od pogrešaka u doziranju te može ugroziti sigurnost pacijenta i djelotvornost lijeka. Zato se ova praksa općenito ne preporučuje.

4. Izrada prema receptu

4.1. **Izrada s gledišta dobre proizvođačke prakse**

Ljekarna koja izdaje lijek prima recept za bolesnika te bolesniku izdaje farmaceutski pripravak. Kod lijekova izrađenih prema receptu ljekarna koja izdaje lijek nije nužno i ljekarna koja ga izrađuje. Bez obzira na to gdje se pripravak izrađuje, ljekarna koja izdaje lijek odgovorna je za sigurnost i kakvoću pripravka.

Kada se priprema serija lijeka koji ne podliježe odobravanju, uključujući i pripremu za zalihu, ljekarna koja pripravlja lijek ili bolnička jedinica trebaju ispunjavati – ovisno o procjeni rizika – zahtjeve dobre proizvođačke prakse ili dobrih farmakopejskih praksi (GPhP) koji se odnose na osoblje, prostorije i opremu, sustav osiguranja kakvoće, dokumentaciju i dokumentaciju o proizvodu. Nadalje, može biti potrebno odobrenje mjerodavnog tijela da bi se ove radnje smjele provoditi, u skladu s nacionalnim zakonodavstvom. S obzirom na to, potrebno je pogledati odgovarajuće međunarodne

i državne smjernice i druge smjernice, uključujući smjernice SZO-a o dobroj proizvođačkoj praksi (8, 9), vodič organizacije Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S) *GPP Guide to good practices for the preparation of medicinal products in health care establishments* (Vodič za dobre prakse u pripravljanju lijekova u zdravstvenim ustanovama) (10) i odgovarajuće državne smjernice.

Kad je izrada prema receptu jednokratna, namijenjeni se recept treba pripremiti za identificiranoga pojedinačnog bolesnika za neposredno izdavanje. U takvim slučajevima zahtjevi mogu biti manje strogi. Bez obzira na to, potrebno je ispuniti određene zahtjeve:

- Ljekarna koja pripravlja lijek treba imati prikladne prostorije i opremu
- Ljekarnik i osoblje ili ovlaštene osobe moraju biti dovoljno osposobljeni i imati dovoljno iskustvo u izradi pripravaka
- pristup odgovarajućoj literaturi (npr. farmakopejama, formularijima, priručnicima i znanstvenim časopisima) te obavezan pristup internetu
- trebaju biti dostupne opće upute za pripravu svakog farmaceutskog oblika
- o svakoj pripremi treba voditi zapise koji pokazuju izračune, ključne korake u postupku izrade i pakiranja, uključujući imena osoba odgovornih za svaki korak izrade.

4.2. Mogući problemi

U nekim situacijama, primjerice, ako su metoda priprave i stabilnost oralne tekućine dobro dokumentirani i ako izradu prema receptu podupiru dokazi o kakvoći, podatci o stabilnosti i povremeno dokazi biorasploživosti iz industrije ili s drugih strana, poput sveučilišta, a sve su prostorije i sastojci na raspolaganju, smanjuje se potreba za traženjem alternative izradi prema receptu. S druge strane, ako nema podataka o stabilnosti te, primjerice, djelatna tvar formira

suspenziju koja se pretvara u slijepljeni talog u jedino raspoloživim pomoćnim tvarima (npr. sirupu), nužno je razmotriti alternativu kako bi se osiguralo sigurno i učinkovito liječenje.

U svakom slučaju, odluku o tome kako će se pripremiti i/ili dati pripravak koji ne podliježe odobrenju treba temeljiti na procjeni rizika i koristi od strategije doziranja. Za svaki pojedinačni slučaj treba moguće koristi od uporabe procijeniti s obzirom na sve moguće rizika koji proizlaze iz pripreme i primjene takvih lijekova. Čak i kada se izrađeni pripravak može smatrati provjerenim, utjecaj izrade na biorasploživost možda nije poznat.

Formulacija lijeka izrađena prema receptu povezuje se s brojnim mogućim problemima koji mogu utjecati na njegovu sigurnost i učinkovitost. Svijest o relativnoj složenosti formulacije i stvarima koje mogu poći po krivu pomoći će da se izbjegnu takvi problemi. Objavljene su smjernice o izradi prema receptu (npr. 11), a dostupan je i pregled izrade magistralnih lijekova (12).

U obzir treba uzeti svojstva djelatne tvari (npr. topljivost u vodi, učinak pH-vrijednosti na topljivost, veličinu čestica, polimorfizam) te stabilnost djelatne tvari i izrađenoga pripravka, odnosno njegovu kemijsku, fizikalnu i mikrobiološku nestabilnost.

Također treba biti pažljiv pri odabiru pomoćnih tvari, a treba razmotriti i njihovu sigurnost s obzirom na dob djeteta, kao i sve moguće nuspojave

„pomoćnih tvari pripravka. Mora se pažljivo razmotriti uporaba konzervansa, etanola i šećera. Neke smjernice i literaturni podatci o formulaciji mogu se naći u radu *Development of paediatric medicines: points to consider in formulation* (5).

4.2.1. Oralne tekućine

Kvarenje oralne tekućine može biti rezultat kemijske, fizikalne ili mikrobiološke nestabilnosti koja može dovesti do poddoziranja lijeka, izlaganja toksičnim proizvodima razgradnje ili gutanja neprihvatljivoga broja mikroorganizama. Važno je da ljekarnici, kliničari, medicinske sestre i njegovatelji budu svjesni mogućih problema uzrokovanih nestabilnošću i kontaminacijom mikroorganizmima kako bi se osiguralo da svi upotrijebljeni lijekovi budu učinkoviti i sigurni.

Djelatne tvari u izrađenim tekućinama mogu biti podložne kemijskim reakcijama koje uzrokuju razgradnju. Među publikacije koje se bave stabilnošću pedijatrijskih pripravaka izrađenih prema receptu uključen je i pregledni rad autora Glassa i Haywooda iz 2013. godine (13). Najuobičajenije su reakcije *hidroliza*, oksidacija i redukcija. Obično na brzinu ili vrstu reakcije utječe pH-vrijednost. Drugi čimbenici koji mogu povećati brzinu reakcije uključuju prisutnost metala u tragovima koji kataliziraju oksidaciju kaptoprila, metildope ili izloženost svjetlu, koje katalizira oksidativnu razgradnju 6-merkaptopurina. Brzina se kemijske razgradnje obično povećava porastom temperature.

Djelatna tvar u pripravku može biti potpuno ili djelomično otopljena ili pretežno u krutom stanju kao suspenzija. Djelatne tvari u otopini više su podložne kemijskoj razgradnji nego djelatne tvari u krutom stanju (tj. suspenzijama); tako su suspenzije acetazolamida i klorotiazida stabilnije od otopina. Međutim, ne možemo pretpostaviti da je suspenzija izrađena prema receptu uvijek stabilnija od otopine. U suspenziji postoji ravnoteža između djelatne tvari u krutom stanju i djelatne tvari u otopini, a unatoč tomu što količina otopljene djelatne tvari može biti minimalna, uvjeti za razgradnju mogu biti optimalni. Furosemid je dobar primjer: on prolazi kroz hidrolizu u kiselim uvjetima u kojima prevladava kruto stanje, ali mnogo je stabilniji pri lužnatoj pH-vrijednosti, kada je potpuno otopljen.

Pripravci izrađeni od tableta, osim djelatne tvari, sadržavaju i pomoćne tvari poput veziva i dezintegracijskih sredstava. Te pomoćne tvari mogu smanjiti kemijsku stabilnost tako što mijenjaju pH-vrijednost u vrijednost pri kojoj razgradnja teče brže. Time se vjerojatno može objasniti zašto je otopina amilorida pripravljena od čistih djelatnih tvari stabilnija od oralne tekućine pripravljene od tableta.

Higroskopnost djelatne tvari i/ili njezina osjetljivost na vlagu također imaju ključnu ulogu u razgradnji. Prije izrade tekućih pripravaka od tableta potrebno je razumjeti spomenuta svojstva djelatne tvari. Uobičajeni primjer takve djelatne tvari jest tenofovirdizoprosilfumarat.

Disperzije i suspenzije lijeka uske terapijske širine zahtijevaju posebnu pozornost u odnosu prema učinkovitom resuspendiranju kako bi se izbjegla medikacijska pogreška.

4.2.2. Mikrobiološka kontaminacija

Porast mikroorganizama u oralnoj tekućini može uzrokovati neugodan miris i zamućenost te štetno utjecati na izgled i okus pripravka. Visoka razina mikroorganizama može biti opasna za zdravlje, posebice u vrlo mladih ili imunokompromitiranih bolesnika. Nusproizvodi metabolizma mikroorganizama mogu uzrokovati promjenu pH-vrijednosti pripravka i smanjiti kemijsku stabilnost ili topljivost djelatne tvari. Mikrobiološka kontaminacija tijekom pripreme mora se smanjiti na najmanju moguću mjeru tako da se upotrebljavaju čista oprema i voda odgovarajuće kakvoće te izbjegavaju kontaminirane sirovine i spremnici. Ako se kao konzervansi rabe natrijev benzoat ili benzoatna kiselina, konačna pH-vrijednost mora biti manja od 5 tako da prevladava aktivni neionizirani oblik. Posljedično tomu, i djelatna tvar mora biti stabilna pri takvoj pH-vrijednosti.

Mnogi čimbenici mogu smanjiti učinkovitost konzervansa, uključujući uporabu kontaminiranih materijala, kemijsku razgradnju, vezanje konzervansa za suspendirajuća sredstva ili pomoćne tvari iz tablete, nepravilno čuvanje ili nehigijensku uporabu gotovoga proizvoda.

4.3. Osnovne stavke koje treba uzeti u obzir

■ *Kakvoća djelatne tvari i pomoćnih tvari*

Važno je osigurati da djelatna tvar i pomoćne tvari ispunjavaju standarde farmakopeje s obzirom na identitet i čistoću. Odabir pomoćnih tvari treba ograničiti na one koje se upotrebljavaju u odobrenim lijekovima namijenjenima istom putu primjene i u sličnim koncentracijama.

■ *Razmotriti uporabu odobrenoga farmaceutskog oblika kao polazišta*

Može biti sigurnije i učinkovitije zdrobiti tablete ili upotrijebiti sadržaj tvrdih kapsula s prikladnim suspenzijskim pomoćnim sredstvom nego pripremati lijekove od djelatne tvari i pomoćnih tvari. Na raspolaganju su brojne formulacije s potvrđenim rokom trajanja, ali nabava sredstava za suspendiranje može biti teška i/ili skupa.

Mogući su slučajevi u kojima ljekarnik drobi određeni broj tableta ili otvori određeni broj kapsula, razrijedi prašak odgovarajućom pomoćnom tvari i dozira prašak u gotove jednodozne vrećice. Prije nego se to učini, treba razmotriti stabilnost pripravka, uključujući stabilnost s obzirom na vlagu i izloženost zraku.



■ *Potražiti savjet u literaturi i smjernicama, ako postoje*

Koristiti se standardiziranom formulacijom kad god je to moguće (tj. utemeljenu na literaturi, ispitivanjima stabilnosti i smjernicama). Pregledati informacije o proizvodu i najnovije nacionalne i međunarodne smjernice i/ili po mogućnosti konzultirati se sa specijalističkim centrom za informacije.

■ *Moguća medikacijska pogreška*

Kod pripreme lijekova prema receptu česte su medikacijske pogreške od kojih neke mogu prouzročiti ozbiljne štetne događaje ili smrt bolesnika. Nužno je prepoznati mogućnost medikacijske pogreške i poduzeti korake kojima bi se rizik smanjio na najmanju moguću mjeru. Kao minimum, to uključuje uporabu radnog lista koji navodi sastojke formulacije te identitet sastojaka. Količinu, izračune i mjerenja treba dvaput provjeriti educirano osoblje te ih potpisati. Odgovorni ljekarnik treba usporediti izrađeni pripravak i oznaku s potpisanim radnim listom, sastojcima i liječničkim receptom.

■ *Oprez pri ekstrapolaciji iz drugih formulacija*

Potreban je oprez kada se formulacija ekstrapolira iz objavljenog ispitivanja ili formularija. Formulacije izrađene od djelatnih tvari mogu biti stabilnije nego formulacije izrađene od krutih farmaceutskih oblika i obrnuto. Pomoćne tvari iz tablete ili kapsule mogu povećati ili smanjiti stabilnost djelatne tvari u tekućem oralnom pripravku. Djelatna tvar u obliku soli rabljena u objavljenom ispitivanju može se razlikovati od dostupnog oblika, a to pak može utjecati na njezinu topljivost, bioraspoloživost i stabilnost. Potrebno je konzultirati publikacije i farmakopeje te po mogućnosti zatražiti savjet specijalista.

Na sličan način, rezultati objavljenog istraživanja u kojem se koristi djelatna tvar pomiješana s komercijalnom podlogom za suspendiranje ne mogu se općenito primijeniti i na situaciju u kojoj se ta ista djelatna tvar miješa s jednostavnom podlogom u obliku sirupa ili glicerola.

Formulacije lijekova izrađenih prema receptu na temelju djelatnih tvari i zdrobljenih tableta nisu međusobno zamjenjive.

■ *Ujednačenost doza može biti problem – potrebno je objasniti da je važno promućkati lijek prije uporabe*

Ako je djelatna tvar slabo topljiva u vodi, ujednačenost doza može biti problematična te će biti potrebno suspendirajuće sredstvo. Uvijek treba provjeriti da se izrađeni pripravak resuspendira nakon otvaranja lijeka te bolesnicima ili njihovim njegovateljima objasniti važnost resuspendiranja lijeka mućkanjem

Budući da pomoćne tvari i druge komponente formulacije mogu utjecati na topljivost, sve prema receptu izrađene tekuće oblike potrebno je prije upotrebe promućkati. Neke se djelatne tvari možda neće otopiti čak i ako su vrlo topljive u vodi. Jedina je iznimka kada je pripravak izrađen od čiste djelatne tvari te se može osigurati da cijela djelatna tvar bude otopljena.

Ponekad se supozitoriji tale i ponovno lijevaju u manje kalupe. Ova je opcija povezana s rizikom od rekristalizacije i može poremetiti distribuciju i topljivost djelatne tvari, što rezultira predoziranjem ili poddoziranjem lijeka. K tomu, ponovno taljenje može povećati količine razgradnih tvari. Ponovno se taljenje stoga obično ne preporučuje.

■ *Iznimno, kad nije dostupna objavljena formulacija*

Kad nije dostupna objavljena formulacija, ljekarnik mora procijeniti rizike povezane s različitim opcijama te upotrijebiti svoje znanje i iskustvo kako bi oblikovao proizvod, uzimajući u obzir potrebu za:

- dobivanjem informacija o fizikalno-kemijskim svojstvima djelatne tvari, ako su dostupne.
Ako je moguće, treba pribaviti osnovne fizikalno-kemijske informacije o djelatnoj tvari, posebice njezinoj topljivosti u vodi pri očekivanoj pH-vrijednosti gotovog pripravka. To omogućuje donošenje prosudbe o tome formira li se otopina ili suspenzija djelatne tvari u određenoj koncentraciji ovisnoj o dozi.
- ispitivanjem fizikalnih svojstava prije uporabe pripravka za liječenje bolesnika
Gotovi farmaceutski proizvodi istoga lijeka mogu se razlikovati širom svijeta, posebice s obzirom na sadržaj pomoćnih tvari. Takve razlike mogu utjecati na sigurnost, djelotvornost i prihvatljivost pripravka. Prije uporabe pripravka treba obaviti osnovna ispitivanja ponašanja pripravka, posebice oblika koji se pripremaju prvi put. Ispitivanja uključuju lakoću resuspendiranja i tečenja, stupanj sljepljivanja taloga tijekom čuvanja i promatranje fizikalnog ponašanja i svojstava.
- razmotriti rizik od mikrobiološkog rasta
Svi izrađeni tekući oblici jako su podložni mikrobiološkom rastu. Oralne tekućine koje se ne konzerviraju na odgovarajući način poticat će brz rast bakterija i gljivica, posebice na višim i visokim temperaturama te mogu biti opasne za bolesnike, osobito



za one koji su imunosuprimirani. Ako će se izrađeni pripravak koristiti dulje od 2 do 3 dana, čak i kada se čuva u hladnjaku, potrebno je dodati konzervans.

Treba pažljivo uzeti u obzir učinke dodavanja konzervansa na interakcije između pH-vrijednosti, stabilnosti i učinkovitosti konzervansa.

Tekućine izrađene prema receptu treba pripremati u uvjetima koji osiguravaju da se mikrobiološko onečišćenje svede na najmanju moguću mjeru

■ *Koristiti prikladne spremnike*

Spremnici i zatvarači trebaju biti čisti i ne sadržavati prašinu i druge ostatke. Preporučuje se uporaba novih spremnika. Spremnike koji se ponovno uporabljaju treba temeljito oprati, isprati sterilnom ili svježom prokuhanom vodom te osušiti. Općenito se treba koristiti spremnicima koji štite od svjetla (npr. tamna plastika ili obojeno staklo).

Ako nije dostupan spremnik koji pruža zaštitu od svjetla potrebno je razmotriti uporabu omota koji štiti od svjetla, primjerice folija. Pri odabiru spremnika treba razmotriti moguće interakcije između spremnika i proizvoda, primjerice, mogućnost adsorpcije na plastične spremnike.

■ *Pribor za doziranje*

Za tekuće pripravke treba potvrditi izvedivost odgovarajućeg doziranja, imajući na umu činjenicu da sav pribor za doziranje možda neće omogućiti traženog volumena. Većinu izrađenih tekućina potrebno je prije primjene promućkati, a time se u tekućinu može uvesti zarobljeni zrak, što može uzrokovati probleme s točnim mjerenjem malih volumena.

■ *Uzeti u obzir čuvanje nakon otvaranja*

Uvjeti čuvanja nakon otvaranja lijeka mogu se znatno razlikovati od onih u nekom objavljenom ispitivanju ili preporuci u literaturnim podacima. Uvijek treba razmotriti jesu li mogući čuvanje i uporaba pripravka u optimalnim uvjetima opisanim u istraživanju, a to su, obično, čuvanje u hladnjaku, zaštita od svjetla i minimalna mogućnost kontaminacije nakon otvaranja proizvoda. Ako takvi uvjeti nisu mogući, može se pretpostaviti da će pripravak biti manje stabilan te podložniji mikrobiološkom rastu. Potrebno je skratiti rok valjanosti u skladu sa stručnom prosudbom. Po mogućnosti valja zatražiti savjet stručnjaka.

■ *Rok valjanosti*

Preporučuje se da se svakom izrađenom pripravku dodijeli rok valjanosti na uobičajeni način i uzimajući u obzir



dokumentaciju o stabilnosti za dotičnu djelatnu tvar te odgovarajuću literaturu ako je dostupna.

Kad se odobreni lijek uporabljuje kao izvor djelatne tvari, informacije o stabilnosti mogu se dobiti od proizvođača.

U suprotnome, primjenjive informacije o stabilnosti, kompatibilnosti i razgradnji sastojaka te uporabi moraju se potražiti u literaturi.

Stabilnost može ovisiti o formulaciji i vjerojatno će se mijenjati sa svakom manipulacijom pripravka. Većina ispitivanja svoje preporuke o roku valjanosti temelji na kemijskoj stabilnosti, ali ne navode moguća fizička ili mikrobiološka kvarenja koja mogu biti značajna tijekom uporabe pripravka. Iako se pripravci izrađeni prema receptu obično svježe pripremaju, u obzir treba uzeti čuvanje i rok trajanja tijekom uporabe, posebice ako postane nepraktično pripremati pripravak neposredno prije izdavanja.

Dodjeljivanje roka valjanosti služi osiguranju prikladnosti za uporabu i izradu pripravka neposredno prije izdavanja. Osim toga, omogućuje zdravstvenom radniku da redovito prati bolesnikovu uporabu pripravka.

Pri određivanju roka valjanosti, u obzir treba uzeti sljedeće aspekte:

- prirodu djelatne tvari i mehanizme razgradnje
- farmaceutski oblik i njegove sastavnice
- mogućnost mikrobiološkog rasta u pripravku
- spremnik u koji se pripravak pakira
- očekivane uvjete čuvanja i
- planirano trajanje terapije.

Pri određivanju roka valjanosti u obzir treba uzeti uvjete nakon otvaranja pripravka, primjerice, dostupnost hladnjaka za čuvanje.

■ *Dati jasne upute njegovateljima i bolesnicima*

Upute koje se daju njegovateljima i bolesnicima mogu uključivati upute o čuvanju, resuspendiranju, promjenama okusa, mirisa, izgleda, nuspojavama i druge farmaceutske savjete.

Izrađeni farmaceutski oblici ponekad se dodaju maloj količini tekućine (npr. vode ili soka) ili malim količinama hrane. U obzir treba uzeti učinak hrane na

bioraspoloživost i na rizik da će se progutati samo dio doze. Treba osigurati dovoljno informacija roditeljima i njegovateljima.

Ako se koristi oralna štrcaljka ili drugi pribor za doziranje, važno je provjeriti tehniku kako bi se osigurala primjena točne doze. Treba savjetovati uporabu čistog pribora za doziranje i objasniti kako izbjeći kontaminaciju pripravka tijekom pripreme doze.

■ *Informacije na signaturi*

Osim uputa o doziranju, potrebno je uključiti i sljedeće informacije, ovisno o nacionalnim propisima za označivanje pripravaka:

- ako je primjenjivo, naziv farmaceutskog pripravka
- put primjene
- naziv(e) djelatne(ih) i pomoćnih tvari poznatoga farmakološkog djelovanja i nuspojava, npr. antimikrobna sredstva, antioksidansi
- ako je pripravak tekućina, navesti koncentraciju(e) djelatne(ih) tvari, npr. u mg/mL, te količinu ili volumen pripravka u spremniku
- ako je pripravak u krutom stanju, navesti količinu(e) djelatne(ih) tvari u svakoj dozi te broj doza u spremniku
- referentni ili serijski broj (ili datum pripreme)
- rok valjanosti („ne upotrebljavati nakon...”)
- eventualne posebne uvjete čuvanja i mjere opreza pri rukovanju, koje mogu biti nužne, npr. „promućkati prije uporabe”, „rok trajanja tijekom uporabe”
- naziv ljekarne i informacije za kontakt
- ime bolesnika.

Razmotriti dodavanje piktograma kao dopunu informacija na signaturi, npr. za „dobro promućkati” i „čuvati u hladnjaku”.

■ *Dokumentirati moguće probleme i podijeliti informacije*

Zdravstvene radnike se potiče na dijalog s regulatornim tijelima i međunarodnim agencijama o problemima i o onome što ih zabrinjava u vezi s pripravkom i dostupnošću lijekova za djecu koji su primjereni njihovoj dobi. Također je važno podijeliti i rješenja problema.

5. Informacije, dostupnost i pristup

Dostupne su brojne radne grupe, mrežne stranice i drugi izvori koji pružaju informacije o dobrim praksama, formularijima za pripremu, proizvođačima, dobavljačima oralnih tekućih oblika i službama za pružanje informacija.. Zdravstveni radnici i osobe iz regulatornih tijela trebaju konzultirati navedene izvore jer će im oni omogućiti pružanje najsigurnijih i najučinkovitijih opcija liječenja djece kojoj je potrebna formulacija primjerena njihovoj dobi.

5.1. Dobra praksa i smjernice

Objavljene su neke nacionalne, regionalne i međunarodne smjernice za magistralne oblike i primjenu takvih lijekova djeci. Konzultiranje s takvim dokumentima može pomoći u oblikovanju lokalnih politika prakse i obrazovnih aktivnosti za zdravstvene radnike.

5.2. Formulariji i kompendiji

Formulariji i kompendiji mogu biti korisni u pružanju općih savjeta o formulaciji te savjeta o manipulaciji dozama. Može biti teško preslikati informacije iz takvih formularija na lokalnu situaciju kad osnovni sastojci nisu lako dostupni (npr. komercijalne podloge za suspendiranje, konzervansi, čista djelatna tvar u obliku praška).

Osim formularija i kompendija, informacije se mogu potražiti u:

- bazi podataka *eMixt* (www.pharminfotech.co.nz), koja pruža opsežne informacije za sve postavke i okruženja
- *Handbook of extemporaneous preparations (11)*, priručniku koji sadržava Formulacije i pridružene sažetke o stabilnosti oralnih tekućih oblika
- *Improving medicines for children*, publikaciji Vijeća kanadskih akademija (*Council of Canadian Academies*) koja sadržava opsežan pregled pedijatrijskih lijekova(14)
- časopisu „International Journal of Pharmaceutical Compounding“, koji je opći izvor informacija. To je časopis dostupan samo uz pretplatu, ali se sadržaj može pretraživati na *web*-stranici časopisa (<http://www.ijpc.com>).

5.3. Izvor i nabava

Dječji fond Ujedinjenih naroda (UNICEF) sastavio je bazu podataka s izvorima i cijenama lijekova za djecu (15), a UNICEF-ov katalog (<https://supply.unicef.org>) daje primjere, iako nisu iscrpni.

Države mogu također imati vlastite baze podataka kojima se koriste za pronalazak dobavljača formulacija primjerenih za pedijatrijsku primjenu.

5.4. Radne grupe i službe za informacije

- Lokalni, nacionalni i međunarodni centri za pružanje informacija o lijekovima mogu odgovoriti na pitanja o formulaciji. Jedan je primjer Regulatorna mreža SZO-a za pedijatrijske lijekove (WHO Paediatric medicines Regulatory Network, PmRN) (http://www.who.int/childmedicines/paediatric_regulators/en/). Uspostava partnerskih odnosa i suradnje između bolnica u siromašnijim i razvijenim zemljama.
- Mogu se postavljati pitanja na mrežnoj stranici baze podataka *eMixt* (www.pharminfotech.co.nz).
- Kad god je to moguće, treba podijeliti informacije i savjete o pedijatrijskim formulacijama.
- Međunarodni forumi mogu biti korisni za postavljanje pitanja o formulacijama, a njihovi se arhivi mogu pretražiti za prethodna pitanja i odgovore. Primjeri uključuju *eDrug iINDICES* (pristup na www.asksourc.info/resources/essentialdrug.org).

Literatura

1. Ernest TB, Craig J, Nunn A, Salunke S, Tuleu C, Breitreutz J, et al. Preparation of medicines for children - a hierarchy of classification. *Int Journal Pharm.* 2012;435(2): 124-30. doi: 10.1016/j.ijpharm.2012.05.070.
2. Nunn T, Hill S, Secretary, WHO Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines. Report for WHO on findings of a review of existing guidance/advisory documents on how medicines should be administered to children, including general instructions on extemporaneous preparations and manipulation of adult dosage forms. Geneva: World Health Organization; 2011 (working document QAS/11.400 - available on request) (http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/Review-findings-PaediatricMedicinesAdmin_QAS11-400Rev1_22082011.pdf, accessed 20 November 2015).
3. MODRIC. Manipulation of drugs for children - a guideline for health professionals. Liverpool: Alder Hey Children's NHS Trust (http://www.alderhey.nhs.uk/wp-content/uploads/MODRIC_Guideline_FULL-DOCUMENT.pdf, accessed 20 November 2015).
4. Freeman MK, White W, Iranikhah M. Tablet splitting: a review of weight and content uniformity. *Consult Pharm.* 2012;27(5):341-52. doi: 10.4140/TCP.n.2012.341.
5. Development of paediatric medicines: points to consider in formulation. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: forty-sixth report. Geneva: World Health Organization; 2012: Annex 5 (WHO Technical Report Series, No. 970).
6. Anon. Crushing tablets or opening capsules: many uncertainties, some established dangers. *Prescrire Int.* 2014; 23(152): 209-11, 213-14.

7. Smith S, Sharkey I, Campbell D. Guidelines for rectal administration of anticonvulsant medication in children. *Paediatr Perinatal Drug Ther.* 2001;4(4):140-7.
8. WHO good manufacturing practices: main principles for pharmaceutical products. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: forty-eighth report. Geneva: World Health Organization; 2014: Dodatak 2 (WHO Technical Report Series, No. 986).
9. Good manufacturing practices for pharmaceutical products. In: Quality assurance of pharmaceuticals. WHO guidelines, related guidance and GXP training materials. Geneva: World Health Organization; 2015 CD-ROM.
10. Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. PE 010-3 Guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments. PICS; 2014 (<http://www.picscheme.org/bo/commun/upload/document/pe-010-4-guide-to-good-practices-for-the-preparation-of-medicinal-products-in-healthcare-establishments-1.pdf>, accessed 20 November 2015).
11. Jackson M, Lowey A. Handbook of extemporaneous preparation: A guide to pharmaceutical compounding. London: Pharmaceutical Press; 2010.
12. Patel VP, Desai TR, Chavda BG, Katira RM. Extemporaneous dosage form for oral liquids. *Pharmacophore.* 2011;2(2):86-103.
13. Glass BD, Haywood A. Liquid dosage forms extemporaneously prepared from commercially available products - Considering new evidence on stability. *J Pharm Sci.* 2006;9(3):398-426.
14. Council of Canadian Academies. Improving medicines for children in Canada. Ottawa: The Expert Panel on Therapeutic Products for Infants, Children, and Youth; 2014 (http://www.scienceadvice.ca/uploads/eng/assessments%20and%20publications%20and%20news%20releases/therapeutics/therapeutics_fullreporten.pdf, accessed 20 November 2015).
15. Sources and prices of selected medicines for children, including therapeutic food, dietary vitamin and mineral supplementation - 2nd edition. Geneva: UNICEF/WHO; 2010 (http://www.who.int/medicines/publications/sources_prices/en/, accessed 20 November 2015).

Preporuke dodatne literature

The International Pharmacopoeia, fifth edition; 2015. Dostupno online i kao CD-ROM verzija) (<http://www.int/medicines/publications/pharmacopoeia/en/index.html>).

Kastango ES, Trissel LA, Bradshaw BD. An ounce of prevention: Controlling hazards in extemporaneous compounding practices. *Int. J Pharm. Compounding.* 2003;7(5):401-16.

Pharmaceutical development for multisource (generic) pharmaceutical products. U: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: forty-sixth report. Geneva: World Health Organization; 2012: Annex 3 (WHO Technical Report Series, No. 970) (http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/en/).

Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (<http://www.picscheme.org/>). Sljedeći navedeni dokumenti mogu se besplatno preuzeti: PE 009-9 (Part I); PIC/S GMP guide (Part I: Basic requirements for medicinal products); PE 010-3 Guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments.

Report of the Informal Expert Meeting on Dosage Forms of Medicines for Children. Geneva: World Health Organization; 2008 (http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/17/application/paediatric/Dosage_form_report_DEC2008.pdf).

The WHO Model formulary for children. Geneva: World Health Organization; 2010 (http://www.who.int/selection_medicines/list/WMFc_2010.pdf).

Prilog 1.

Primjeri terapijskih alternativa magistralnim formulacijama

Potrebno (dostupno)	Moguća alternativa	Napomene
diklofenak oralna tekućina (tableta)	naproksen oralna suspenzija; ibuprofen oralna tekućina	Alternative su dostupne u nekim zemljama.
enalapril oralna tekućina (tableta)	kaptopril oralna tekućina (losartan oralna suspenzija)	Kaptopril oralna tekućina nije dostupna u svim zemljama. Kaptopril ima kraće djelovanje nego enalapril. Enalapril tablete mogu se drobiti i suspendirati u vodi neposredno prije primjene. Kaptopril tablete mogu se lako dispergirati u vodi. Losartan može biti primjeren pri hipertenziji.
ibuprofen oralna tekućina (tableta)	paracetamol oralna tekućina	Pri boi i , ali ne kao protuupalno sredstvo.
levamizol oralna tekućina (tableta)	albendazol tableta za žvakanje; mebendazol oralna tekućina; pirantel oralna tekućina	
lizinopril oralna tekućina (tableta)	ramipril oralna tekućina	
omeprazol oralna tekućina (kapsula)	esomeprazol granule; lansoprazol raspadljiva tableta za usta	
prazikvantel oralna tekućina (tableta)	niklozamid tableta za žvakanje	Niklozamid se također može zdrobiti i pomiješati s vodom u pastu okusa vanilije.
sertralin oralna tekućina (tableta)	fluoksetin oralna tekućina	

Nastavak tablice

Potrebno (dostupno)	Moguća alternativa	Napomene
tinidazol oralna tekućina (tableta)	metronidazol oralna tekućina	Vrlo je malo razloga za davanje prednosti tinidazolu pred metronidazolom.
ciprofloksacin/ deksametazon kapi za uho	ciprofloksacin/hidrokortizon kapi za uho	



