



Národný ústav srdcových
a cievnych chorôb, a.s.



MINISTERSTVO
ZDRAVOTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

Ohrozuje nedostupnosť liekov bezpečnosť farmakoterapie pacienta?

„Bezpečnosť pacienta v nemocničnom prostredí“

XXIX. Kongres nemocničného lekárstva

21. – 22. 10. 2021, Bratislava

PharmDr. Slávka Porubcová

PharmDr. Kristína Krajčovičová

PharmDr. Kristína Szmicseková, PhD.

Nemocničná lekárka, Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a.s.

Dôvody nedostatku liekov

- Zrušenie dovozu lieku na slovenský trh
- Dočasný výpadok v dostupnosti lieku
- Vhodná lieková forma nie je na Slovensku registrovaná



Národný ústav srdcových
a cievnych chorôb, a.s.

Dôvody nedostatku liekov

- Zrušenie dovozu lieku na slovenský trh
- Dočasný výpadok v dostupnosti lieku
- Vhodná lieková forma nie je na Slovensku registrovaná

úloha farmaceuta → urobiť nedostatok neviditeľným

Obsah prednášky

- **Zrušenie dovozu lieku na slovenský trh**
Kristína Krajčovičová
- Dočasný výpadok v dostupnosti lieku
- Vhodná lieková forma nie je na Slovensku registrovaná alebo dostupná

Zrušenie dovozu INSUMAN RAPID 5ml/500IU (sklenená liekovka)

- ľudský inzulín
- vyrábaný rekombinantnou DNA technológiou v *Escherichia coli*
- subkutánne podanie (SC)
- intravenózne podanie (IV)
- po otvorení uchovávať 4 týždne do 25°C
- potreba používania: IV podávanie pacientom v skorom pooperačnom období

SPC INSUMAN RAPID sol inj 1x5 ml/500 IU (skl. liek.)

Možnosti náhrady

1. ľudský INZ v inej liekovej forme
2. iná forma INZ v sklenenej liekovke



Ľudský INZ v inej liekovej forme

Dostupné 2 formy:

- náplň určená do inzulínového pera
- ~~predplnené inzulínové pero~~



Iná forma INZ v sklenenej liekovke

- ~~premixy~~ → suspenzia
- ~~analóg dlhodobého pôsobiaci~~ → kontraindikácia IV podania
INZ glargín
INZ detemir
INZ degludek
- ~~ľudský inzulín stredne dlhodobého pôsobiaci~~ → suspenzia
izofán INZ
- ~~analóg ultra rýchlo pôsobiaci~~ → nepotrebná farmakokinetika,
nevhodné LF
INZ aspartát + nikotínamid
- **analóg rýchlo pôsobiaci**
INZ lispro
~~INZ aspartát~~ → nevhodná LF
INZ glulyzín

Výhody a nevýhody

Ľudský INZ v inej LF

- náplň do INZ pier

+ rovnaké liečivo

+ cena



- off label IV podanie
- výrobca neodporúča prepichovanie septa injekčnou ihlou
- ako uchovávať načatú náplň?

iná forma INZ v rovnakej LF

- ~~INZ gluluzín~~

~~+ on label IV podanie~~

~~- podľa SPC sa nemôže miešať s 5% roztokom glukózy~~

~~- drahší v porovnaní s INZ lispro~~

- INZ lispro

+ on label IV podanie

+ známy spôsob skladovania po otvorení

- zmena liečiva, nejasná kompatibilita s KCl

- cena (+ 27%)



Číslo: 4/2020

ISSN 2644-6375

17. augusta 2020

NÚSCH^{letters}

Aktuálne informácie o liekoch od farmaceutov nemocničnej lekárne
NÚSCH, a.s.

Insulín

Po naviazaní sa na inzulínový receptor dochádza k aktivácii metabolických pochodov, ktorých dôsledkom je uľahčenie vstupu glukózy do buniek, anabolický efekt, zvýšená syntéza triacylglycerolov a retencia nátra. Zdravý dospelý človek produkuje okolo 20-40 U inzulínu denne.

Aby inzulín realizoval svoj efekt, musí prestúpiť z intravazálneho priestoru do interstícia, naviazať sa na receptor a aktivovať ho. Následná aktivácia efektorových systémov vedie ku klinickému účinku - zníženiu glykémie.

Svábovec, J a kol. Farmakologie, Grada Publishing, ISBN 978-80-247-3358-8, 2018.

Náhrada lieku Insuman Rapid (injekčná liekovka)

Liečivo obsiahnuté v INSUMAN RAPID 1x5 ml 500 IU je ľudský inzulín vyrábaný rekombinantnou DNA technológiou prostredníctvom *Escherichia coli*. Je indikovaný v liečbe diabetes mellitus, ktorý vyžaduje terapiu inzulínom, v liečbe hyperglykemickéj kómy a ketoacidózy, ako aj na dosiahnutie stabilizácie u pacientov s diabetom mellitus pred operáciou, počas nej a po operácii (SPC Insuman Rapid). Ľudský inzulín sa vyznačuje rýchlym nástupom účinku. Plnenie inzulínu do injekčnej liekovky umožňuje jeho podávanie vo forme infúzie, potrebnej v nemocničnom prostredí. Vytiahnutie inzulínu pomocou injekčnej striekačky z náplni určených do inzulínových pier je postupom off-label.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku INSUMAN RAPID 1x5ml 500 IU oznámil ukončenie jeho dovozu na Slovensko. Je potrebné nájsť najvhodnejšiu náhradu, pričom je nevyhnutné zohľadniť nielen farmakokinetiku liečiva, ale aj liekovú formu vzhľadom na spôsob jeho podávania.

Obsah prednášky

- Zrušenie dovozu lieku na slovenský trh
- **Dočasný výpadok v dostupnosti lieku**
Kristína Szmicseková
- Vhodná lieková forma nie je na Slovensku registrovaná alebo dostupná

CARDILAN sol inj (C02132)

- **Draslík a horčík vo forme organických solí – aspartátu**
 - 2,77 mmol K⁺ a 1,39 mmol Mg²⁺ v 10 ml roztoku
 - výhody organických solí
- **Spôsob podávania**
 - pomalá intravenózna aplikácia
- **Indikácie:**
 - používa sa v kombinácii s kardiotonikami pri chronických stavoch spojených s bunkovou depléciou iónov draslíka, horčíka a na prevenciu ich strát
 - pri myokardiálnej ischemii, infarkte myokardu, supraventrikulárnych a najmä komorových arytmiách
- „off-label“ aj u pediatrickej populácii

SPC CARDILAN SOL INJ 10X10ml (skl. liek.)

Náhrada Cardilan inj.

- **05/2021** – výpadok lieku, neznámy dátum dostupnosti
- Na Slovensku **nie je k dispozícii iný generický liek** s kombináciou solí káliumaspartát + magnéziumaspartát
 - ~~Mimoriadny dovoz?~~
 - Príprava náhrady - IPL

Obsah K⁺ a Mg²⁺ (a iných iónov) jednotlivých liekoch

Cardilan	10ml		10ml		1ml	
K⁺	108,5	mg	2,77	mmol	10,85	mg
Mg²⁺	33,7	mg	1,39	mmol	3,37	mg
Magnesium sulphuricum 10% (C00498)	10ml		10ml		1ml	
Mg ²⁺	98,6	mg	4,06	mmol	9,86	mg
SO ₄ ²⁻	389,7	mg	4,06	mmol	38,97	mg
Kalium chloratum 7,5% (C02486)	10ml		10ml		1ml	
K ⁺	390,983	mg	10	mmol	39,0983	mg
Požadovaný objem Cardilan roztoku:	1	ml				
Kalium chloratum 7,5%	0,28	ml				
Magnesium sulfuricum 10%	0,34	ml				

Obsah prednášky

- Zrušenie dovozu lieku na slovenský trh
- Dočasný výpadok v dostupnosti lieku
- Vhodná lieková forma nie je na Slovensku registrovaná alebo dostupná

Slávka Porubcová

Martinko

Narodený 10.11.2020 ako zdravé dieťa (4140 g/52 cm), dobrá funkcia oboch srdcových komôr

December 2020: šokový stav, nízky srdcový výdaj, porucha vedomia (somnolentný, hypotenzný)

- Zaintubovaný, UPV, začatá inotropná podpora DOP+ADR, volumoterapia
- ECHO nález: **závažná myokardiálna (systolická) dysfunkcia LV**
- Biochémia: významne **zvýšené NTproBNP**
- Kardiálny nález: **hypertrofická kardiomyopatia (KM) s non-compaction po kardiorespiračnom zlyhaní**
- RTG nález: **bronchopneumónia**
- Následne HK nález z CVK (***S. hominis***) – ATB s antivirotikom (cefotaxím, gentamycín, aciklovir, vankomycín)
- Genetické a metabolické vyšetrenia – potvrdená **mutácia MYBPC3 c.3767_3769 del** (vyskytovala sa v širšej rodine pacienta)

Klinický stav

- Vylúčená endokrinologická príčina KMP
- Elevácia hepatálnych enzýmov – zahájená hepatoprotektívna liečba
- TK primeraný
- Stabilizácia stavu
- 2.2.2021 - nakrátko prepustený domov, skorý návrat z dôvodu zhoršenia stavu – šokový stav
 - Intubácia, analgo-sedácia (etomidát, sufentanil, rokurónium, midazolam)
 - Nález kardiálneho zlyhania – LV s minimálnou kontraktilitou – **implantovaná dočasná LV podpora** (ECMO) – 4 dni
- 4.2.2021 – slabá **pozitivita SARS-CoV-2** – COVID-oddelenie

Klinický stav

- Niekoľkonásobné neúspešné pokusy o odpojenie z UPV
- Bakteriúria, leukocytoúria, mikroskopická hematória, inotropná podpora ADR+DOP, neskôr namiesto DOP milrinón
- Zhoršenie stavu s nízkym srdcovým výdajom, znaky edému pľúc
- 26.2.2021 – Implantované kanyly dlhodobej podpory LV (BerlinHeart)
 - **Antikoagulačná, antiagregačná liečba**
 - Kyselina acetylsalicylová



Úloha č. 1


Úloha č. 1: ASA do sondy

- **Dávka - 6 mg denne**, cps pripravené v nemocničnej lekárni
 - Dispergované vo vode a podané do sondy
- **Podozrenie ošetrojúceho lekára na neúčinnosť terapie (tvorba zrazenín)**
 - Nízka rozpustnosť liečiva?
 - Iná lieková forma?

Original research



Adjusting the dose in paediatric care: dispersing four different aspirin tablets and taking a proportion

Jørgen Brustugun,¹ Nikolai Notaker,² Lasse Holtan Paetz,² Ingunn Tho ,³ Kathrin Bjercknes⁴

¹Oslo Hospital Pharmacy, Hospital Pharmacies Enterprise, South Eastern Norway, Oslo, Norway

²Department of Pharmacy, Faculty of Mathematics and Natural Sciences, University of Oslo, Oslo, Norway

³School of Pharmacy, University of Oslo, Oslo, Norway

⁴Hospital Pharmacy Enterprises Norway, Lørenskog, Norway

Correspondence to
Dr Jørgen Brustugun,
Rikshospitalet, Hospital
Pharmacy Oslo, Oslo 0050,
Norway; jorgen.brustugun@
sykehusapotekene.no

ABSTRACT

Objectives When caring for children in a hospital setting, tablets are often manipulated at the ward to obtain the right dose. One example is manipulation of tablets containing the slightly water-soluble substance aspirin, used in paediatric care as an antiplatelet agent. The evidence base, however, for choosing certain tablet formulations and manipulation methods over others for extraction of proportions is lacking. The aim of this study was to investigate the effect of tablet formulation and manipulation technique on the dose accuracy and precision attained when dispersing different commercially available aspirin tablets and extracting a small proportion suitable for children.

Methods The manipulation methods investigated simulated those observed in the paediatric clinic. Four

What this paper adds

What is already known on this subject

- ▶ Children lack age-appropriate medicines, and because of this dosage forms (eg, tablets) may be manipulated by, for instance, splitting, crushing or dispersing, before a small fraction is withdrawn to obtain a prescribed dose.
- ▶ MODRIC (Manipulation of Drugs Required in Children) has provided guidelines for manipulation of tablets, and the guideline recommends that dispersion should only be performed if there is knowledge about 'solubility', 'dispersibility' or 'any special characteristics of the formulation'.
- ▶ A previous study found that manipulation

Úloha č. 1: ASA do sondy

- Dispergovateľné liekové formy majú vyššiu biologickú dostupnosť
- **Návrh:**
 - Acylpyrin 500 mg eff, roztok do 100 ml vody, odobrať adekvátne množstvo (1,2 ml), podať do sondy
- Klinický priebeh – prejavy krvácania
- Z dôvodu transplantácie srdca na ďalší deň sa nerealizoval aPTT test

Klinický stav

19.3.2021 – transplantácia srdca

- Imunosupresívna terapia
- Antihypertenzívna terapia
- ATB a antivirotická profylaxia
- NGS, NJS, i.v. kanyly, CVK
- Strava v podobe materského mlieka + parenterálna výživa
- Kvôli výskytu vracania zvážiť možnosť využiť prednostne NJS



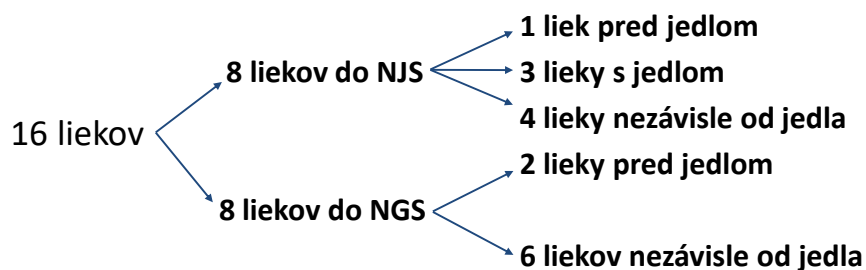
Úloha č. 2

Úloha č. 2: Rozbor terapie podávanej prostredníctvom enterálnych sond

	NGS	NJS	Súvislosť s jedlom	Špeciálne upozornenie
Mykofenolát mofetil	áno	áno	pred jedlom	teratogénny
Takrolimus	áno	nie sú dáta	pred jedlom	nepoužívať Advagraft; nie je kompatibilný s PVC, nepoužívať PVC materiály pri príprave a podávaní dávky; nepodávať s vysoko tukovou výživou
Co-trimoxazol	áno	nie sú dáta	pred jedlom	v prípade podania do NJS zriediť trojnásobným objemom vody na redukciu osmolarity
Valganciklovir	nie sú dáta	nie sú dáta	po jedle	toxický, opatrne pri manipulácii; v čreve sa metabolizuje na ganciklovir - aktívny metabolit; v prípade podania do NJS zriediť trojnásobným objemom vody na redukciu osmolarity
Flukonazol	áno	áno	nie	použiť suspenziu, ak je to možné; v prípade podania do NJS zriediť trojnásobným objemom vody na redukciu osmolarity

	NGS	NJS	Súvislosť s jedlom	Špeciálne upozornenie
Amlodipín (besilát)	áno	áno	nie	uprednostniť amlodipín besilát - lepšie dispergovateľný vo vode
Klonidín	áno	áno	nie	pri NJS sledovať pre výskyt nežiaducich účinkov, resp. zníženie efektu liečby
Spiroolakton	áno	áno	s jedlom	v prípade podania do NJS zriediť trojnásobným objemom vody na redukciu osmolarity
Hydrochlorotiazid	nie sú dáta	nie sú dáta	nie	
Chloralhydrát (10 % sirup)	áno	nie sú dáta	nie	pri NJS sledovať pre výskyt nežiaducich účinkov, resp. zníženie efektu liečby
Kyselina ursodeoxycholová	áno	áno	s jedlom	
Acetazolamid	áno	áno	nie	
Melatonín	áno	nie sú dáta	nie	
Vit. D (Vigantol)	áno	áno	s jedlom	
Vit. B (B-komplex)	áno	nie sú dáta	nie	
Multivit. (Cebion)	nie sú dáta	nie sú dáta	nie	

Režim podávania liečiv



Klinický stav

- 11.4.2021 – klinické prejavy intrakraniálnej hypertenzie, diagnostikovaný trojkomorový hydrocefalus
- 1.5.2021 – extubovaný, ventilačne stabilný, ponechaný prevažne bez kyslíkovej podpory
- Postupné pridávanie stravy do NJS, prechod na NGS a zrušenie NJS



Úloha č. 3

**Úloha č. 3:
Konzultácia k
substitúcii
K⁺, Mg²⁺, Na⁺
- iónov**

Preferencia organických solí

- **Magnesium lacticum**
 - 120 mg cps
- **Kalium citricum**
 - 20 % roztok 100 g (40 mmol K⁺ /denná dávka)
 - 13,3 mmol K⁺ /7,2 ml (jednorazová dávka)
- **Natrium chloratum**
 - 15 % roztok 20 g (150 mg/1 ml)
 - Použitelnosť 7 dní

25.5.2021 – prepustený



NÚSCH, a.s.

Ďakujeme za pozornosť.

kristina.krajcovicova@nusch.sk

kristina.szmicekova@nusch.sk

slavka.porubcova@nusch.sk

